

Запорожский медицинский журнал

Том 20, № 6(111), ноябрь – декабрь 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)
академик НАМН Украины, проф. М.А. Андрейчин (Тернополь)
проф. О.Я. Бабак (Харьков)
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 Запрукто (Познань, Польша)
проф. Марек Зентек (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. Дженнаро Пагано (Неаполь, Италия)
доц. О.П. Пахольчук (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днипро)
проф. А.С. Свинцицкий (Киев)
проф. В.Д. Сыволап (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. Ю.И. Фещенко (Киев)
проф. Генриетта Фаркаш (Будапешт, Венгрия)
проф. Свапандин 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. 6 November – December 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.M. Nedelska
O.S. Nikonenko
A.I. Panasenko
V.N. Klimenko
S.I. Kovalenko
V.O. Tumanskyi

Scientific Editorial Board

M.N. Alekhin (Moscow, Russia)
Ryszard Andrzejak (Wrocław, Poland)
M.A. Andreychyn (Ternopil, Ukraine)
O.Ya. Babak (Kharkiv, Ukraine)
L.M. Boiarska (Zaporizhzhia, Ukraine)
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)
O.V. Voznyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.V. Gladyshev (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.L. Golovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.N. Dolzhenko (Kyiv, Ukraine)
N.G. Zavgorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Zaporozhan (Odesa, Ukraine)
Lucjusz Zaprutko (Poznan, Poland)
Marek Ziętek (Wrocław, Poland)
A.G. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.N. Kovalenko (Kyiv, Ukraine)
O.A. Kozelkin (Zaporizhzhia, Ukraine)
N.A. Korzh (Kharkiv, Ukraine)
O.V. Korkushko (Kyiv, Ukraine)
O.V. Kraidashenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
G.A. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.N. Lisovoy (Kharkiv, Ukraine)
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)
V.Z. Netyazhenko (Kyiv, Ukraine)
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
O.P. Pakholchuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
T.A. Pertseva (Dnipro, Ukraine)
A.S. Svintsytskyi (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)
O.S. Shalmin (Zaporizhzhia, Ukraine)
A.V. Yagenskyi (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 № 3 от 16.10.2018 г.
Подписан в печать
09.11.2018 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 60x84/8.
☺ Бумага мелованная,
бескислотная.
Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 11/18.

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

Оригинальные исследования

Мінухіна Д. В., Бабаджан В. Д., Кравчун П. Г., Мінухін В. В.

Зміни в системі асиметричний диметиларгінін – NO-синтаза у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу

Кузнєцов А. А.

Оцінювання інформативності Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score для визначення короткострокового вітального прогнозу в пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом

Семененко А. І., Семененко Н. О., Ходаківський О. А., Лисенко С. А.

Дослідження впливу різних за якісним складом інфузійних розчинів на динаміку активності нейронспецифічної енолази пацієнтів із гострим ішемічним інсультом

Гичка К. М., Бойчук М. О., Думич Т. І., Парижак С. Я., Білий Р. О., Негрич Т. І.

Оцінювання впливу терапії інтерфероном β -1b на рівень і патологічну природу імуноглобулінів IgG у хворих на розсіяний склероз

Мороз Л. В., Чічірельо-Константинович К. Д., Константинович Т. В., Дудник В. М.

Імунореактивність хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку при цитомегаловірусній персистенції

Синяченко О. В., Думанський Ю. В., Егудина Е. Д., Чернышева О. Е., Степко Ф. А., Федоров Д. М.

Сравнительная оценка первичной подагры и паранеопластической при раке легкого

Воронцова Л. Л., Журавлева М. Е., Михеев А. А., Коваленко В. А.

Особенности клеточного звена иммунной системы у мужчин с нарушением репродуктивной функции в зависимости от типа употребляемых алкогольных напитков

Козько В. Н., Юрко Е. В., Христенко Н. Е.

Липидный спектр и содержание половых гормонов у больных хроническим гепатитом С

Олійник Н. С., Луценко Н. С.

Персоніфіковані підходи до лікування лейоміоми матки

Камінський А. В., Коломійченко Т. В.

Психологічна адаптація та особливості синтезу мелатоніну в жінок із безпліддям різного генезу

Хапченкова Д. С., Сенаторова Г. С., Гусев В. М., Дубина С. О.

Особенности показателей артериального тиску в дітей у післяопераційному періоді хірургічної корекції коарктації аорти

Желтов А. Я., Костровський А. Н., Гусакова А. А.

Особенности микроциркуляции в слизистой оболочке носа у детей с гипертрофией аденоидов и экссудативным средним отитом

Original research

746 Minukhina D. V., Babadzhan V. D., Kravchun P. H., Minukhin V. V.

Changes in the system of asymmetric dimethylarginine – endothelial NO-synthase in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus

752 Kuznietsov A. A.

Evaluation of Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score informativeness for identification of short-term vital outcome in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage

757 Semenenko A. I., Semenenko N. O., Khodakivskiy O. A., Lysenko S. A.

Investigation of the infusion solutions of different qualitative composition influence on the dynamics of neuron specific enolase activity in patients with acute ischemic stroke

762 Hychka K. M., Boichuk M. O., Dumych T. I., Paryzhak S. Ya., Bilyi R. O., Nehrych T. I.

Evaluation of interferon β -1b therapy effects on the level and abnormal nature of immunoglobulin G in patients with multiple sclerosis

768 Moroz L. V., Chichirelo-Konstantynovych K. D., Konstantynovych T. V., Dudnyk V. M.

Immunological reactivity among young patients with community-acquired pneumonia and cytomegaloviral persistence

775 Syniachenko O. V., Dumanskyi Yu. V., Yehudina Ye. D., Chernyshova O. Ye., Stepko P. A., Fedorov D. M.

Comparative assessment of primary and paraneoplastic gout in lung cancer

782 Vorontsova L. L., Zhuravlova M. Ye., Mikhieiev O. O., Kovalenko V. A.

Features of the cellular immune response in men with disorders of reproductive function depending on the type of alcoholic beverages consumed

788 Kozko V. M., Yurko K. V., Khrystenko N. Ye.

Lipid spectrum and sex hormones content in patients with chronic hepatitis C

793 Oliinyk N. S., Lutsenko N. S.

Personalized approaches to the treatment of uterine leiomyoma

800 Kaminskyi A. V., Kolomiichenko T. V.

Psychological adaptation and peculiarities of melatonin synthesis in women with infertility of various genesis

806 Khapchenkova D. S., Senatorova H. S., Husiev V. M., Dubyna S. O.

Features of arterial pressure indicators in the postoperative period after surgical correction of aortic coarctation in children

811 Zhelto A. Ya., Kostrovskiy O. M., Husakova O. O.

The features of microcirculation in the nasal mucosa in children with adenoid hypertrophy and otitis media with effusion

Оригинальные исследования

Шадрін О. Г., Гайдучик Г. А.

Лейкотрієнові механізми патогенезу алергічного ентероколіту в дітей раннього віку

Водяник А. А., Гречуха Є. О., Лопатько К. Г., Понятовський В. А., Гнілоскуренко Г. В., Мітюряєва-Корнійко І. О.

Ефективність антимікробних препаратів проти планктонних і біоплівкових форм бактерій, що виділені від дітей з інфекцією сечових шляхів

Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І., Головата Т. К.

Патоморфологічні зміни у тканинах пародонтального комплексу в період хронізації експериментального бактеріально-імунного пародонтиту

Яров Ю. Ю.

Оцінювання ефективності диференційованого ведення хворих після операції дентальної імплантації в найближчі терміни

Фундаментальные исследования

Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Мазур І. А., Моряк З. Б.

Підбір оптимальних умов аналізу суміші L-аргініну з тіотриазолоном методом високоефективної рідинної хроматографії

Обзоры

Никоненко А. О., Гайдаржі Є. І., Никоненко О. С., Головка М. Г., Проценко А. С.

Роль бариатричної хірургії та метаболізму гормонів апетиту в лікуванні ожиріння: огляд літератури

Андрейчин Ю. М., Качор В. О., Йосик Я. І., Ничик Н. А., Ганьбергер І. І.

Гострі респіраторні інфекції та їх ускладнення

Герасимчук Н. М.

8-ізопростан як основний маркер оксидативного стресу

Сиволап В. В., Лур'є К. І., Новіков Є. В., Лисенко В. А., Богун А. О., Матсалаєва В. А.

Синдром передньосистолічного руху стулки мітрального клапана (SAM – systolic anterior motion of the mitral valve)

Клинический случай

Колесник М. Ю.

Діагностична цінність тривимірної ехокардіографії та спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів після інфаркту міокарда з залученням правого шлуночка (клінічний випадок)

Рудик Н. В., Рудик І. В.

Емболія легочної артерії инородними телами. Случай из практики

Original research

817 Shadrin O. H., Haiduchyk H. A.

Leukotriene mechanisms of allergic enterocolitis pathogenesis in young children

822 Vodianyuk A. A., Hrechukha Ye. O., Lopatko K. H., Poniatovskiy V. A., Hniloskurenko H. V., Mitiuriaieva-Korniiko I. O.

Effectiveness of antimicrobial drugs against planktonic and biofilm forms of bacteria isolated from children with urinary tract infections

827 Demkovych A. Ye., Bondarenko Yu. I., Holovata T. K.

Pathomorphological changes in the periodontal complex tissues in the period of experimental bacterial-immune periodontitis chronization

832 Yarov Yu. Yu.

Assessment of the effectiveness of differential management of patients in the early postoperative period following the dental implant surgery

Basic research

837 Kucherenko L. I., Khromylova O. V., Mazur I. A., Moriak Z. B.

Optimization of L-arginine and thiotriazolone compound analysis by high-performance liquid chromatography method

Review

841 Nykonenko A. O., Haidarzhi Ye. I., Nykonenko O. S., Holovko M. H., Protsenko A. S.

The role of bariatric surgery and appetite-related hormones metabolism in obesity treatment: a literature review

848 Andreichyn Yu. M., Kachor V. O., Yosyk Ya. I., Nychyk N. A., Hanberher I. I.

Acute respiratory infections and their complications

853 Herasymchuk N. M.

8-isoprostane as the main marker of oxidative stress

860 Syvolap V. V., Lurie K. I., Novikov Ye. V., Lysenko V. A., Bohun A. O., Matsalaieva V. A.

Systolic anterior motion of the mitral valve (SAM)

Case report

867 Kolesnyk M. Yu.

The diagnostic value of three-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiography in patients after myocardial infarction with right ventricle involvement (clinical case)

873 Rudik M. V., Rudik I. V.

Pulmonary embolism by foreign bodies: a case report

Зміни в системі асиметричний диметиларгінін – NO-синтаза у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу

Д. В. Мінухіна, В. Д. Бабаджан, П. Г. Кравчун, В. В. Мінухін

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: інфаркт міокарда, цукровий діабет 2 типу, асиметричний диметиларгінін, синтаза азоту окису, ендотеліальний судинний, вуглеводний обмін, ліпідний обмін.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 746–751

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146524

E-mail: minukhinadv@ukr.net

Мета роботи – визначити особливості дисфункції ендотелію у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу на підставі визначення рівнів АДМА і NOs.

Матеріали та методи. Обстежили 73 хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу, 57 хворих на ГІМ без ЦД 2 типу та 20 умовно здорових осіб. Вміст АДМА та NO-синтази встановлено імуноферментним методом з використанням комерційних систем тестування Immunodiagnostik компанії ADMA Xpress ELISA Kit (Австрія) та Bender MedSystem (Австрія) відповідно. Параметри вуглеводного та ліпідного обмінів визначали стандартним біохімічним методом.

Результати. У хворих на ГІМ та ЦД 2 типу виявили істотне збільшення рівня АДМА ($1,24 \pm 0,04$ мкмоль/л) порівняно з практично здоровими особами (контрольна група) ($0,47 \pm 0,05$ мкмоль/л) – у 2,64 раза, а щодо хворих без ЦД 2 типу – у 2,53 раза ($p < 0,05$). За наявності ЦД 2 типу визначили зменшення рівня NOs ($3,12 \pm 0,13$ нг/мл та $5,21 \pm 0,19$ нг/мл відповідно) на 40,1 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою та на 26,1 % щодо хворих на ГІМ без ЦД 2 типу ($p < 0,05$). Визначили прямий кореляційний зв'язок між АДМА та загальним холестерином ($r = 0,47$; $p < 0,05$); ХЛПНЦ ($r = 0,28$; $p < 0,05$), ХЛПВП ($r = -0,39$; $p < 0,05$), тригліцидами ($r = 0,35$; $p < 0,05$), глюкозою ($r = 0,46$; $p < 0,05$), інсуліном = 0,49; $p < 0,05$), глікозильованим гемоглобіном ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Кореляційний аналіз показав зворотний зв'язок між рівнем АДМА та NO синтази ($r = -0,67$; $p < 0,05$).

Висновки. Встановлена асоціація високих рівнів асиметричного диметиларгініну з патологічною зміною параметрів вуглеводного, ліпідного обмінів, ендотеліальної дисфункції, що посилює ішемію в судинній стінці та негативно впливає на перебіг і прогноз гострого інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Изменения в системе асимметричный диметиларгинин – NO-синтаза у больных с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа

Д. В. Минухина, В. Д. Бабаджан, П. Г. Кравчун, В. В. Минухин

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, асимметричный диметиларгинин, азота окиси синтаза, эндотелий сосудистый, углеводный обмен, липидный обмен.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 746–751

Цель работы – определить особенности дисфункции эндотелия у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа на основании определения уровней АДМА и NOs.

Материалы и методы. Обследовали 73 больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа, 57 больных с ОИМ без СД 2 типа и 20 условно здоровых лиц. Содержание АДМА и NO-синтазы установлено иммуноферментным методом с использованием коммерческих систем тестирования Immunodiagnostik компании ADMA Xpress ELISA Kit (Австрия) и Bender MedSystem (Австрия) соответственно. Показатели углеводного и липидного обменов определяли стандартным биохимическим методом.

Результаты. У больных ОИМ и СД 2 типа установлено значительное увеличение уровня АДМА ($1,24 \pm 0,04$ мкмоль/л) по сравнению с практически здоровыми лицами (контрольная группа) ($0,47 \pm 0,05$ мкмоль/л) – в 2,64 раза, а по сравнению с больными без СД 2 типа – в 2,53 раза ($p < 0,05$). При наличии СД 2 типа отмечено уменьшение уровня NOs по сравнению с контрольной группой ($3,12 \pm 0,13$ нг/мл и $5,21 \pm 0,19$ нг/мл соответственно) на 40,1 % ($P < 0,05$) и на 26,1 % по сравнению с больными ОИМ без СД 2 типа ($p < 0,05$). Установлена прямая корреляционная связь между АДМА и общим холестерином ($r = 0,47$; $p < 0,05$) ХЛПНЦ ($r = 0,28$; $p < 0,05$), ХЛПВП ($r = -0,39$; $p < 0,05$), триглицеридами ($r = 0,35$; $p < 0,05$), глюкозой ($r = 0,46$; $p < 0,05$), инсулином = 0,49; $p < 0,05$), гликозилированным гемоглобином ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Корреляционный анализ показал обратную связь между уровнем АДМА и NO синтазы ($r = -0,67$; $p < 0,05$).

Выводы. Установлена ассоциация высоких уровней асимметричного диметиларгинина с патологическим изменением параметров углеводного, липидного обменов, эндотелиальной дисфункции, что усиливает ишемию в сосудистой стенке и негативно влияет на течение и прогноз острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа.

Key words: myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, asymmetric dimethylarginine, NO synthase, endothelium vascular, carbohydrate metabolism, lipid metabolism.

Changes in the system of asymmetric dimethylarginine – endothelial NO-synthase in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus

D. V. Minukhina, V. D. Babadzhan, P. H. Kravchun, V. V. Minukhin

The purpose of this study was the assessment of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and its links with carbohydrate and lipid metabolism parameters in patients with acute myocardial infarction (AMI) and type 2 diabetes mellitus following determination of asymmetric dimethylarginine and NO synthase plasma levels.

Materials and methods. The study included examination of 73 patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus, 57 patients with AMI without type 2 diabetes and 20 conditionally healthy individuals. The content of ADMA and NO synthase was measured by using an enzyme-linked immunosorbent assay kit (ADMA Xpress ELISA kit; Immunodiagnostik,

Austria) and Bender MedSystem (Austria), respectively. The parameters of carbohydrate and lipid metabolism were determined by a standard biochemical method.

Results. A significant 2.64 times increased level of ADMA ($1.24 \pm 0.04 \mu\text{mol/L}$) was found in the patients with AMI and type 2 diabetes compared to the practically healthy persons (control group) ($0.47 \pm 0.05 \mu\text{mol/L}$), and 2.53 times increased ($P < 0.05$) in comparison with the patients without type 2 diabetes. In the presence of type 2 diabetes the 40.1 % ($P < 0.05$) decrease in NOs level was noted compared to the control group ($3.12 \pm 0.11 \text{ ng/ml}$ and $5.21 \pm 0.19 \text{ ng/ml}$, respectively) and the 26.1 % ($P < 0.05$) decrease compared to the patients with AMI without type 2 diabetes. The study provided a possibility to determine a direct correlation between ADMA and total cholesterol ($r = 0.47$; $P < 0.05$); LDL cholesterol ($r = 0.28$; $P < 0.05$), HDL cholesterol ($r = -0.39$; $P < 0.05$), triglycerides ($P = 0.35$; $P < 0.05$), glucose ($P = 0.46$; $P < 0.05$), insulin ($r = 0.49$; $P < 0.05$), glycosylated hemoglobin ($r = 0.39$; $P < 0.05$). Correlation analysis showed an inverse correlation between ADMA and NO synthase levels ($r = -0.67$; $P < 0.05$).

Conclusions. The association between asymmetric dimethylarginine high levels and pathological changes in the parameters of carbohydrate, lipid metabolism and endothelial dysfunction has been established, which increases ischemia in the vessel wall and adversely affects the course and prognosis of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus.

Ішемічна хвороба серця, зокрема одна з найпоширеніших її гострих форм – гострий інфаркт міокарда (ГІМ), – одна з найчастіших причин смерті. Одним із факторів ризику розвитку ГІМ є цукровий діабет (ЦД), що може ускладнювати перебіг ГІМ [1].

Ендотелій, який покриває судинну стінку, відомий як ключовий регулятор судинного гомеостазу. У нормі судинної фізіології оксид азоту (NO) відіграє вирішальну роль у підтримці судинної стінки у стані виникнення через гальмування запалення, проліферації клітин і тромбозу [2]. Дисфункція ендотеліальної судинорозширювальної системи, що супроводжується зниженням рівнів NO, є характерною рисою пацієнтів, котрі мають ризик захворювання коронарних артерій, тому коронарна вазодилататорна дисфункція може передбачати тривале прогресування атеросклерозу, частоту серцево-судинних подій [3,4].

Дефект продукції чи активності NO – основний механізм дисфункції ендотелію, що зумовлює ураження судин та ішемії міокарда. NO синтезується з L-аргініну різними ізоформами синтази оксиду азоту (NOS), включаючи nNOS (нейронний), iNOS (індуцибельний) та eNOS (ендотеліальний). Інгібітори NO синтази, як-от L-NMMA (N-монометил-L-аргінін) та L-ADMA, є природними сполуками, які виявляють у дуже невеликих кількостях. Вони можуть бути наявні в більших концентраціях у специфічних тканинах і при окремих захворюваннях, пов'язаних з ендотеліальною дисфункцією [5], що становить дискусійне питання та досі вивчається [6].

Мета роботи

Визначення особливостей дисфункції ендотелію у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу на підставі визначення рівнів АДМА і NOs.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 130 пацієнтів – 44 (33,8 %) жінки та 86 (66,2 %) чоловіків, – які перебували на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (клінічна база кафедри внутрішньої медицини № 2 та клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України) і в кардіологічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні «Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф».

Усіх пацієнтів поділили на групи: основна – 73 хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу (43 чоловіки, 30 жінок, середній вік хворих – $62,73 \pm 1,39$ року); порівняння – 57 хворих на ГІМ без ЦД 2 типу (43 чоловіки і 14 жінок, середній вік – $63,98 \pm 1,47$ року). Контрольна група – 20 практично здорових осіб (10 чоловіків і 10 жінок віком $60,85 \pm 1,37$ року).

Діагноз ГІМ встановили відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST, базуючись на клінічних, електрокардіографічних і біохімічних критеріях» [7].

Тривалість ЦД 2 типу – від 1 до 30 років. Діагноз ЦД 2 типу визначали відповідно до спільних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA – American Diabetes Association) та Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD – European Association for the Study of Diabetes).

Критерії виключення хворих: ревматологічні, онкологічні хвороби, дифузні захворювання сполучної тканини, захворювання гіпофіза та гіпоталамуса, захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

Асиметричний диметиларгінін (ADMA) визначали імуноферментним методом із використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Immunodiagnostik ADMA Xpress ELISA Kit (Австрія) на першу добу інфаркту міокарда. Рівень NO-синтази визначали імуноферментним методом із використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Bender MedSystem (Австрія) на першу добу інфаркту міокарда. Біохімічне дослідження передбачало визначення рівня загального холестерину (ЗХС) і ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ), низької (ХЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХЛДНЩ), виконали пероксидазним методом із використанням набору реактивів «Cholesterol Liqicolor» фірми «Human» (ФРН) у сироватці крові, стабілізованій гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом із використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (ФРН).

Дизайн дослідження узгоджено з комісією з біоетики Харківського національного медичного університету. Усі пацієнти, які залучені в дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Таблиця 1. Рівні АДМА, NOs і показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності цукрового діабету 2 типу та без нього, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГІМ		Контрольна група, n = 20
	з ЦД 2 типу, n = 73	без ЦД 2 типу, n = 57	
АДМА, мкмоль/л	1,24 ± 0,04*	0,49 ± 0,02*	0,47 ± 0,05
NOs, нг/мл	3,12 ± 0,13*	4,22 ± 0,11*	5,21 ± 0,19
Глюкоза, ммоль/л	12,70 ± 0,35*	4,56 ± 0,11*	4,38 ± 0,07
Глікозильований гемоглобін, кмоль фруктози/г Hb	11,60 ± 0,30*	5,80 ± 0,13*	5,17 ± 0,06
Інсулін, мкМЕ/мл	68,95 ± 1,66*	20,21 ± 0,69*	17,35 ± 1,15
Загальний холестерин, ммоль/л	6,38 ± 0,14*	5,05 ± 0,10*	4,55 ± 0,12
ХЛПНЩ, ммоль/л	4,44 ± 0,12*	3,27 ± 0,06*	2,51 ± 0,17
ХЛПДНЩ, ммоль/л	1,82 ± 0,08*	0,98 ± 0,04*	0,85 ± 0,06
ХЛПВЩ, ммоль/л	1,08 ± 0,04*	1,41 ± 0,03*	1,36 ± 0,03
ТГ, ммоль/л	2,68 ± 0,10*	1,97 ± 0,08*	1,87 ± 0,13

*: вірогідність розбіжностей порівняно з контрольною групою $p < 0,05$.

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між АДМА та NOs, показниками вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу

АДМА, мкмоль/л	Кореляційний зв'язок	
Показник, одиниці вимірювання	Кореляційний зв'язок	p
NOs, нг/мл	$r = -0,67$	$p < 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	$r = 0,46$	$p < 0,05$
Глікозильований гемоглобін, кмоль фруктози/г Hb	$r = 0,39$	$p < 0,05$
Інсулін, мкМЕ/мл	$r = 0,49$	$p < 0,05$
Загальний холестерин, ммоль/л	$r = 0,47$	$p < 0,05$
ХЛПНЩ, ммоль/л	$r = 0,28$	$p < 0,05$
ХЛПДНЩ, ммоль/л	$r = 0,55$	$p < 0,05$
ХЛПВЩ, ммоль/л	$r = -0,39$	$p < 0,05$
ТГ, ммоль/л	$r = 0,35$	$p < 0,05$

p: вірогідність отриманих відмінностей ($p < 0,05$).

Статистичне комп'ютерне опрацювання результатів виконали за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Office Excel 2003 та програмного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для порівняльного аналізу вибірок здійснювали розрахунок середнього арифметичного та статистичної похибки середнього арифметичного ($M \pm m$). Розбіжності між групами при розподілі, близькому до нормального, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Різницю частот у двох незалежних вибірках аналізували за допомогою критерію Пірсона.

Результати та їх обговорення

У хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу порівняно з нормативом виявили вірогідні відмінності за рівнем усіх досліджуваних показників (табл. 1). У групі хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу виявили суттєве збільшення рівня АДМА (1,24 ± 0,04 мкмоль/л) порівняно з практично здоровими особами (контрольна група) (0,47 ± 0,05 мкмоль/л) – у 2,64 раза ($p < 0,05$); зменшення рівня NOs (3,12 ± 0,13 нг/мл) щодо практично здорових осіб (контрольна група) (5,21 ± 0,19 нг/мл) – на 26,1 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Те, що на тлі ГІМ за наявності ЦД 2 типу спостерігають різкі зміни показників, котрі характеризують функцію ендотелію (різке збільшення рівня АДМА й відповідне

зниження рівня NOs), свідчить: ЦД 2 типу істотно посилює дисфункцію ендотелію у хворих на ГІМ.

Привертає увагу різке збільшення рівня глюкози (12,70 ± 0,35 ммоль/л), глікозильованого гемоглобіну (11,60 ± 0,30 кмоль фруктози/г Hb) та інсуліну (68,95 ± 1,66 мкМЕ/мл) у хворих на 1 добу ГІМ за наявності ЦД 2 типу порівняно з практично здоровими людьми (4,38 ± 0,07 ммоль/л та 5,17 ± 0,06 мкмоль фруктози/г Hb) відповідно у 2,9 ($p < 0,001$), 2,24 ($p < 0,001$) та 3,49 ($p < 0,001$) раза, що може бути зумовлене стресовим впливом коморбідної патології на вуглеводний обмін при розвитку ГІМ.

Розвиток ГІМ у хворих на ЦД 2 типу негативно впливав на показники ліпідного профілю, спостерігали підвищення загального холестерину (6,38 ± 0,14 ммоль/л), ХЛПНЩ (4,44 ± 0,12 ммоль/л), ХЛПДНЩ (1,82 ± 0,08 ммоль/л), тригліцеридів (2,68 ± 0,10 ммоль/л) та зниження ХЛПВЩ (1,08 ± 0,04 ммоль/л) у хворих на 1 добу ГІМ за наявності ЦД 2 типу порівняно з практично здоровими людьми (4,55 ± 0,12 ммоль/л, 2,51 ± 0,17 ммоль/л, 0,85 ± 0,06 ммоль/л, 1,87 ± 0,13 ммоль/л та 1,36 ± 0,03 ммоль/л) відповідно в 1,4 ($p < 0,005$), 1,77 ($p < 0,005$), 2,14 % ($p < 0,001$), 1,43 ($p < 0,005$) раза та 20,6 % ($p < 0,05$). Динаміка показників ліпідного профілю у хворих на ГІМ і ЦД 2 типу може потенціювати підвищення АДМА та зниження NOs, тобто негативно впливати на розвиток дисфункції ендотелію.

У групі хворих на гострий інфаркт міокарда без цукрового діабету 2 типу на 1 добу виявлено тенденцію до збільшення рівня АДМА (0,49 ± 0,02 мкмоль/л) порівняно з практично здоровими особами (контрольна група) (0,47 ± 0,05 мкмоль/л) на 21,3 % ($p < 0,05$) та зменшення рівня NOs (4,22 ± 0,11 нг/мл) щодо практично здорових осіб (контрольна група) (5,21 ± 0,19 нг/мл) на 19,6 % ($p < 0,05$) (табл. 1). На тлі ГІМ без ЦД 2 типу спостерігають вірогідні зміни показників, які характеризують функцію ендотелію: збільшення рівня АДМА та відповідне зниження рівня NOs; це свідчить, що розвиток ГІМ призводить до суттєвої дисфункції ендотелію судин.

Рівень глюкози (4,56 ± 0,11 ммоль/л) і глікозильованого гемоглобіну (5,80 ± 0,13 кмоль фруктози/г Hb) у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу порівняно з практично здоровими людьми (4,38 ± 0,07 ммоль/л та 5,17 ± 0,06 кмоль фруктози/г Hb) мав тенденцію до невірогідного підвищення на 14 % ($p > 0,05$) та 11,9 % ($p > 0,05$) відповідно, що може бути зумовлено стресовим впливом коморбідної патології на вуглеводний обмін при розвитку ГІМ.

Розвиток ГІМ у хворих без ЦД 2 типу негативно впливав на показники ліпідного профілю, спостерігали підвищення загального холестерину (6,38 ± 0,14 ммоль/л), ХЛПНЩ (3,27 ± 0,06 ммоль/л), ХЛПДНЩ (0,98 ± 0,04 ммоль/л) та тенденцію до підвищення ХЛПВЩ (1,41 ± 0,03 ммоль/л) і тригліцеридів (1,97 ± 0,08 ммоль/л) у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу до лікування порівняно з практично здоровими людьми (4,55 ± 0,12 ммоль/л, 2,51 ± 0,17 ммоль/л, 0,85 ± 0,06 ммоль/л, 1,87 ± 0,13 ммоль/л та 1,36 ± 0,03 ммоль/л) – на 10 % ($p < 0,05$), 13,3 % ($p < 0,05$), 14,1 % ($p < 0,05$), 3,5 % ($p > 0,05$) та 5,1 % ($p > 0,05$) відповідно. Динаміка показників ліпідного профілю у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу може потенціювати

підвищення АДМА та зниження NOs, тобто негативно впливати на розвиток дисфункції ендотелію.

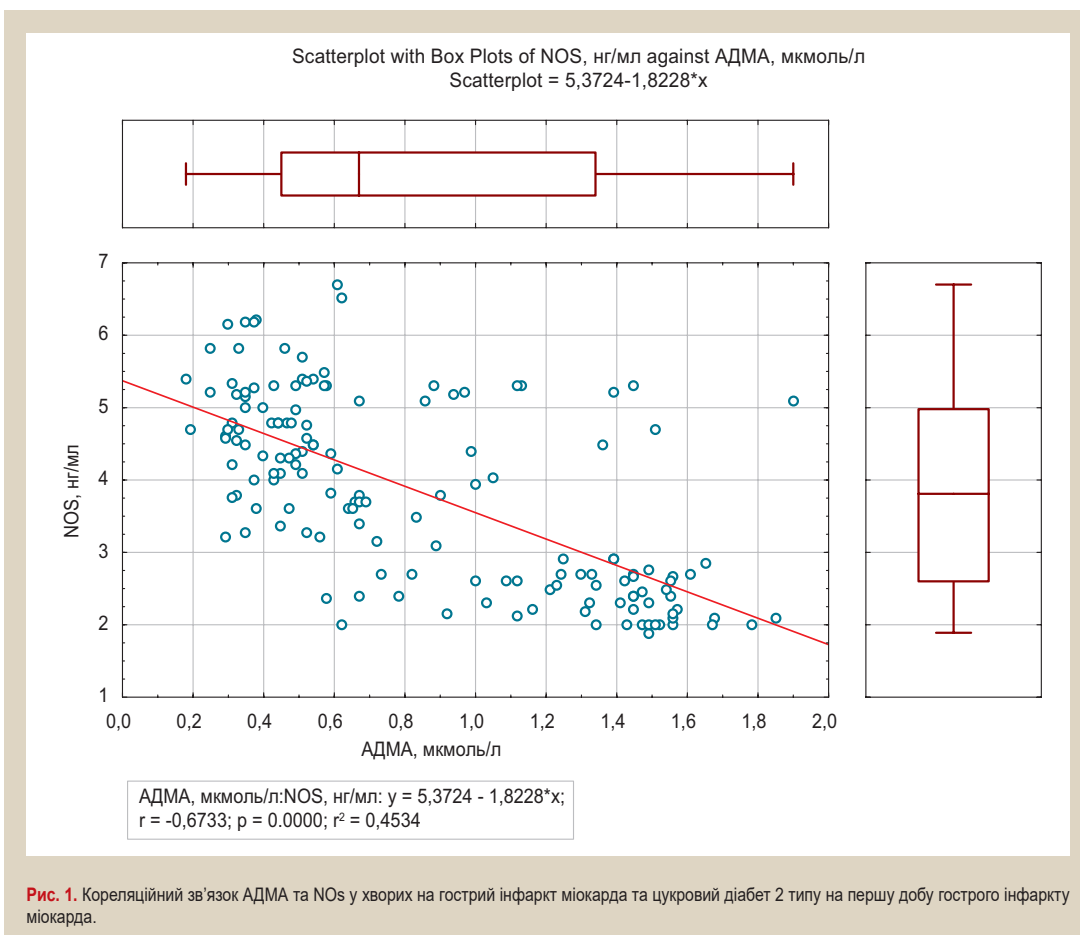
У хворих на гострий інфаркт міокарда наявність цукрового діабету 2 типу негативно впливала на рівні показників, які вивчали. У групі хворих на ГІМ та ЦД 2 типу порівняно хворими на ГІМ без ЦД 2 типу виявлено суттєве збільшення рівня АДМА ($1,24 \pm 0,04$ мкмоль/л і $0,49 \pm 0,02$ мкмоль/л відповідно) – у 2,1 раза ($p < 0,05$) та зменшення рівня NOs ($3,12 \pm 0,13$ нг/мл і $4,22 \pm 0,11$ нг/мл відповідно) – на 11,6 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Отже, наявність ЦД 2 типу в гострий період інфаркту міокарда значно посилює дисфункцію ендотелію, що проявляється збільшенням рівня АДМА та зниженням рівня NOs.

Привертає увагу різке збільшення рівня глюкози ($12,70 \pm 0,35$ ммоль/л), глікозильованого гемоглобіну ($11,60 \pm 0,30$ мкмоль фруктози/г Hb) та інсуліну ($68,95 \pm 1,66$ мкМЕ/мл) у хворих на ГІМ за наявності ЦД 2 типу до лікування порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2 типу ($4,56 \pm 0,11$ ммоль/л, $5,80 \pm 0,13$ мкмоль фруктози/г Hb, $20,21 \pm 0,69$ мкМЕ/мл) – у 2,79 ($p < 0,001$), 2,00 ($p < 0,001$) та 3,40 раза ($p < 0,001$) відповідно, що є особливістю перебігу ЦД 2 типу.

Наявність такої коморбідної патології, як ЦД 2 типу у хворих на ГІМ порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2 типу негативно впливала на показники ліпідного профілю. Спостерігали додаткове підвищення загального холестерину ($6,38 \pm 0,14$ ммоль/л), ХЛПНЩ ($4,44 \pm 0,12$ ммоль/л), ХЛПДНЩ ($1,82 \pm 0,08$ ммоль/л), тригліцеридів ($2,68 \pm 0,10$ ммоль/л) і зниження

ХЛПВЩ ($1,08 \pm 0,04$ ммоль/л) у хворих на ГІМ за наявності ЦД 2 типу порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2 типу ($5,05 \pm 0,10$ ммоль/л, $3,27 \pm 0,06$ ммоль/л, $0,98 \pm 0,04$ ммоль/л, $1,97 \pm 0,08$ ммоль/л та $1,41 \pm 0,03$ ммоль/л) – на 19,9 % ($p < 0,05$), 16,4 % ($p > 0,05$), 46,6 % ($p < 0,005$), 16,5 % ($p < 0,05$) та 23,5 % ($p < 0,01$) відповідно. Негативні зміни показників ліпідного профілю у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу порівняно з хворими на ГІМ та ЦД 2 типу, очевидно, можуть мати небажаний метаболічний вплив на АДМА та NOs і потенціювати розвиток дисфункції ендотелію.

Для встановлення зв'язків АДМА, NOs і показників вуглеводного та ліпідного обміну виконали кореляційний аналіз у хворих на ГІМ із ЦД 2 типу на першу добу ГІМ (табл. 2). Кореляційний аналіз засвідчив наявність середнього за силою зворотного зв'язку між рівнем АДМА та NOs ($r = -0,67$; $p < 0,05$) на першу добу ГІМ у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу, що підтверджує здатність АДМА пригнічувати активність NOs (рис. 1). Визначили наявність помірних за силою прямих кореляційних зв'язків між АДМА та рівнем глюкози ($r = 0,46$; $p < 0,05$); глікозильованим гемоглобіном ($r = 0,39$; $p < 0,05$), що свідчить про потенціювання продукції АДМА під впливом гіперглікемії. Наявність помірної за силою прямої кореляції між АДМА та рівнем інсуліну у крові ($r = 0,49$; $p < 0,05$) свідчить, що інсулінорезистентність здатна підсилювати продукцію АДМА, що призводить до суттєвої дисфункції ендотелію. Середня пряма кореляція між АДМА та рівнем ХЛДНЩ



($r = 0,55$; $p < 0,05$), помірна за силою пряма кореляція із ЗХ ($r = 0,47$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,35$; $p < 0,05$) та слабка пряма кореляція з ХЛПНЦ ($r = 0,28$; $p < 0,05$) свідчать, що гіперхолестеринемія також здатна посилювати виділення АДМА й залучати його в патогенез ІХС та її ускладненого перебігу – розвитку ГІМ.

Отже, у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу спостерігають підвищення рівня АДМА та зниження NOs на першу добу ГІМ; це дає можливість вважати АДМА фактором ризику, що асоційований із захворюваннями, котрі супроводжуються розвитком ендотеліальної дисфункції.

За наявності ЦД 2 типу зростають рівні параметрів вуглеводного обміну та атерогенних фракцій ліпідного спектра за рахунок ЗХ, ХЛПНЦ, ХЛДНЦ, ТГ у хворих на ГІМ пропорційно підвищеному вмісту АДМА. Зменшення NOs у хворих на ГІМ із ЦД 2 типу й без ЦД 2 типу свідчить про посилення ендотеліальної дисфункції у хворих із гострим ішемічним пошкодженням міокарда.

Результати не суперечать відомостям фахової літератури, за якими відбуваються зміни ліпідного обміну атерогенного характеру, що супроводжуються підвищенням АДМА [5].

У хворих на ГІМ і ЦД 2 типу виявлено зворотні кореляційні зв'язки середньої сили між АДМА і NOs, що підтверджує залучення АДМА в патогенез ендотеліальної дисфункції та дає можливість вважати її потенційним маркером.

Висновки

1. У хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу виявлено збільшення рівня АДМА у 2,64 раза порівняно з практично здоровими особами та вірогідно вищий рівень (у 2,53 раза) щодо хворих на гострий інфаркт міокарда без цукрового діабету 2 типу.

2. Асиметричний диметиларгінін зворотно корелює з ендотеліальною синтазою оксиду азоту – NOs ($r = -0,67$; $p < 0,05$); це дає змогу вважати АДМА маркером ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

3. Підвищення загального холестерину, ХЛПНЦ, ХЛПДНЦ, тригліцеридів і зниження ХЛПВЦ у хворих на ГІМ за наявності ЦД 2 типу порівняно з практично здоровими особами та хворими на ГІМ без ЦД 2 типу може потенціювати підвищення АДМА та зниження NOs, тобто негативно впливати на розвиток дисфункції ендотелію при ГІМ і ЦД 2 типу.

4. Асоціація високих рівнів асиметричного диметиларгініну з патологічною зміною параметрів вуглеводного, ліпідного обмінів, ендотеліальної дисфункції, що посилює ішемію у судинній стінці, негативно впливає на перебіг і прогноз гострого інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Перспективи подальших досліджень. Планується визначити прогностичну цінність системи АДМА-NOs щодо перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Мінухіна Д. В., аспірант каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Кравчун П. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Бабаджан В. Д., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Мінухін В. В., д-р мед. наук, професор каф. мікробіології, вірусології та імунології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Минухина Д. В., аспирант каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Кравчун П. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Бабаджан В. Д., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Минухин В. В., д-р мед. наук, профессор каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Minukhina D. V., MD, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

Kravchun P. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Babadzhan V. D., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Minukhin V. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 26.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 06.03.2018

Прийнято до друку / Accepted: 16.03.2018

Список літератури

- [1] Сахарный диабет у больных острым инфарктом миокарда: клинико-биохимические и функциональные характеристики / В.А. Шумаков, И.Э. Малиновская, Л.П. Терешкевич и др. // Украинский кардиологический журнал. – 2013. – №6. – С. 28–32.
- [2] Diabetic Endothelium Dysfunction, Cardiovascular Complications, and Therapeutics / Yunzhou Dong, Yong Wu, Hyoung Chul Choi, Shuangxi Wang // Journal of Diabetes Research. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–2.
- [3] Bohlen H.G. Nitric oxide and cardiovascular system / H.G. Bohlen // Compr Physiol. – 2015. – Vol. 5(2). – P. 808–823.
- [4] Gaiz A. Thrombotic and cardiovascular risks in type two diabetes; Role of platelet hyperactivity / A. Gaiz, S. Mosawy, N. Colson, I. Singh // Biomed Pharmacother. – 2017. – Vol. 94. – P. 679–686.
- [5] Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and homoarginine (hArg): the ADMA, SDMA and hArg paradoxes / D. Tsikas, A. Bollenbach, E. Haff, A.A. Kayacelebi // Cardiovasc Diabetol. – 2018. – Vol. 7. – Issue 1. – P. 1.
- [6] A novel metabolic balance model for describing the metabolic disruption of and interactions between cardiovascular-related markers during acute myocardial infarction / H. He, S. Wang, X. Li, et al. // Metabolism. – 2013. – Vol. 62(10). – P. 1357–1366.
- [7] Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» від 02.07.2014 р. №455. – К., 2014.

References

- [1] Shumakov, V. A., Malinovskaya, I. E., Tereshkevych, L. P., Voloshina, O. V., Kryachok, T. A., Gotenko, I. A., & Kisilevych, L. F. (2014).

- Sakharnyj diabet u bol'nykh ostrym infarktom miokarda: kliniko-bio-khimiicheskie i funkcional'nye kharakteristiki [Diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction: clinical, biochemical and functional characteristics]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 6, 28–32. [in Russian].
- [2] Yunzhou Dong, Yong Wu, Hyoung Chul Choi, and Shuangxi Wang (2016). Diabetic Endothelium Dysfunction, Cardiovascular Complications, and Therapeutics. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 1–2. doi:10.1155/2016/5349801.
- [3] Bohlen, H. G. (2015). Nitric oxide and cardiovascular system. *Compr Physiol.*, 5(2), 808–823. doi: 10.1002/cphy.c140052.
- [4] Gaiz, A., Mosawy, S., Colson, N., & Singh, I. (2017). Thrombotic and cardiovascular risks in type two diabetes; Role of platelet hyperactivity. *Biomed Pharmacother*, 94, 679–686. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.121.
- [5] Tsikas, D., Bollenbach, A., Hanff, E., & Kayacelebi, A. A. (2018). Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and homoarginine (hArg): the ADMA, SDMA and hArg paradoxes. *Cardiovasc Diabetol*, 17(1), 1. doi: 10.1186/s12933-017-0656-x.
- [6] He, H., Wang, S., Li, X., Wang, H., Zhang, W., Yuan, L., & Liu, X. (2013). A novel metabolic balance model for describing the metabolic disruption of and interactions between cardiovascular-related markers during acute myocardial infarction. *Metabolism*, 62(10), 1357–1366. doi: 10.1016/j.metabol.2013.04.011.
- [7] (2014) *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Unifikovanyi klinichnyi protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi reabilitatsii khvorykh na hostryi koronarnyi syndrom z elevatsiieiu sehmenta ST» vid 02.07.2014 r. №455* [Order of the Ministry of Health of Ukraine «Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation of patients with acute coronary syndrome with elevation of segment ST» from July 02, 2014 №455]. Kyiv.

Evaluation of Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score informativeness for identification of short-term vital outcome in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage

A. A. Kuznietsov

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words:

cerebral hemorrhage, X-Ray tomography, mortality, prognosis.

Zaporizhzhie medical journal 2018; 20 (6), 752–756

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146536

E-mail: titus3.05@gmail.com

The main purpose of the study was to conduct the informative value of Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score (ICH-FOS) assessment for the determination of a short-term vital prognosis in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH).

Materials and methods. A prospective, cohort study was conducted among 191 patients (117 men and 74 women, the mean age was 65.1 ± 0.8 years) with SSICH treated in a conservative manner. This study included clinical assessment (National Institute of Health Stroke Scale, Glasgow Coma Scale), neuroimaging and biochemistry examination. The ICH-FOS was used in order to conduct a complex assessment of the patients' state severity on admission. The functional outcome of the SSICH acute period was assessed on the 21st day of the disease in accordance with the modified Rankin Scale.

Results. Lethal outcome was noted in 22 patients (11.5 %). The patients with the lethal outcome during the acute period had a higher value of the ICH-FOS (8 (7–10) versus 4 (3–6), $P < 0.0001$) in the onset of SSICH. Based on a ROC-analysis it was determined that the ICH-FOS >6 is the predictor of the lethal outcome in the acute period of SSICH (Se = 77.3 %; Sp = 81.1 %; AUC \pm SE (95 % CI) = 0.86 ± 0.04 (0.80–0.91), $P < 0.0001$). In the group of patients with the ICH-FOS value >6 ($n = 49$) lethal outcome was noted in 34.7 % of cases, whereas in the group of patients with the ICH-FOS value ≤ 6 ($n = 142$) it was noted only in 3.5 % of cases.

Conclusions. The Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score is a highly informative tool for the determination of a short-term vital prognosis of SSICH acute period outcome. The ICH-FOS >6 is associated with a 9.9-fold increased risk of lethal outcome (RR 95 % CI 3.8–25.3, $P < 0.0001$).

Ключові слова:

внутрішньомозковий крововилив, комп'ютерна томографія, смертність, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 752–756

Оцінювання інформативності Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score для визначення короткострокового вітального прогнозу в пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом

A. A. Кузнєцов

Мета роботи – оцінити інформативність Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score (ICH-FOS) для визначення короткострокового вітального прогнозу в пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом (ССВМК).

Матеріали та методи. Здійснили проспективне, когортне дослідження 191 пацієнта (117 чоловіків і 74 жінки, середній вік – $65,1 \pm 0,8$ року) зі ССВМК, які отримували консервативну терапію. Дослідження включало оцінювання за клінічними шкалами (Шкала інсульту Національного інституту здоров'я США, Шкала коми Глазго), нейровізуалізаційне та біохімічне дослідження. Для комплексного оцінювання тяжкості стану пацієнтів під час надходження використовували ICH-FOS. Функціональні наслідки гострого періоду оцінювали на 21 добу захворювання за модифікованою шкалою Ренкіна.

Результати. Летальний результат зафіксований у 22 пацієнтів (11,9 %). Пацієнти, в яких гострий період захворювання мав летальні наслідки, в дебюті ССВМК відрізнялися більшим значенням ICH-FOS (8 (7–10) проти 4 (3–6), $p < 0,0001$). На підставі ROC-аналізу встановлено, що ICH-FOS >6 є предиктором летального результату гострого періоду ССВМК (чутливість = 77,3 %; специфічність = 81,1 %; AUC \pm SE (95 % CI) = $0,86 \pm 0,04$ (0,80–0,91), $p < 0,0001$). У групі пацієнтів зі значенням ICH-FOS >6 ($n = 49$) летальних випадків було 34,7 %, а в групі пацієнтів зі значенням ICH-FOS ≤ 6 ($n = 142$) – 3,5 %.

Висновки. Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score є високоінформативним інструментом для визначення короткострокового вітального прогнозу наслідків гострого періоду SSICH (точність прогнозування = 90,6 %). Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score >6 асоційоване зі збільшенням ризику летального результату в 9,9 раза (RR 95 % CI 3,8–25,3, $p < 0,0001$).

Ключевые слова:

внутричерепное кровоизлияние, компьютерная томография, смертность, прогноз.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 752–756

Оценка информативности Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score для определения краткосрочного витального прогноза у пациентов со спонтанным супратенторіальным внутримозговым кровоизлиянием

A. A. Кузнєцов

Цель работы – оценить информативность Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score (ICH-FOS) для определения краткосрочного витального прогноза у пациентов со спонтанным супратенторіальным внутримозговым кровоизлиянием (ССВМК).

Материалы и методы. Проведено проспективное, когортное исследование 191 пациента (117 мужчин и 74 женщины, средний возраст $65,1 \pm 0,8$ года) со ССВМК, которые получали консервативную терапию. Исследование включало оценку

по клиническим шкалам (Шкала инсульта Национального института здоровья США, Шкала комы Глазго), нейровизуализационное и биохимическое обследования. Для комплексной оценки тяжести состояния пациентов при поступлении использовали ICH-FOS. Функциональный исход острого периода оценивали на 21 сутки заболевания по модифицированной шкале Рэнкина.

Результаты. Летальный исход зафиксирован у 22 пациентов (11,9 %). Пациенты, у которых острый период заболевания имел летальный исход, в дебюте ССВМК отличались более высоким значением ICH-FOS (8 (7–10) против 4 (3–6), $p < 0,0001$). На основании ROC-анализа установлено, что ICH-FOS >6 является предиктором летального исхода острого периода ССВМК (чувствительность = 77,3 %; специфичность = 81,1 %; $AUC \pm SE$ (95 % CI) = $0,86 \pm 0,04$ (0,80–0,91), $p < 0,0001$). В группе пациентов со значением ICH-FOS >6 ($n = 49$) летальный исход зарегистрирован в 34,7 % случаев, а в группе пациентов со значением ICH-FOS ≤ 6 ($n = 142$) – в 3,5 %.

Выводы. Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score – высокоинформативный инструмент для определения краткосрочного витального прогноза исхода острого периода SSICH (точность прогнозирования = 90,6 %). Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score >6 ассоциировано с увеличением риска летального исхода в 9,9 раза (RR 95 % CI 3,8–25,3, $p < 0,0001$).

Introduction

Cerebral hemorrhagic stroke (CHS) and its most common form – spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH) occupies a leading position in the structure of adult mortality causes in most countries of the world [1,4].

One of the ways to reduce the mortality caused by this pathology is to develop a differentiated approach for the determination of optimal tactics of patient management in the acute period of the disease. From this point of view, the verification of the short-term vital prognosis becomes especially significant, the latter being the basis for taking appropriate therapeutic and tactical decisions [3,5,12].

Modern neurological science has convincingly proved that the most effective tool for the prognosis verification is a complex assessment of the patient's state severity, including the use of appropriate scales [7,10]. Thus, the Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score (ICH-FOS) takes into consideration a set of clinical, neurological and neuroimaging examinations and biochemical analysis results in the onset of CHS. Recent studies have proved the informative value of this scale in order to determine a long-term functional outcome in patients with CHS [8].

Any criteria for the verification of a short-term vital prognosis using the ICH-FOS for the assessment of patients with SSICH have not been developed. The latter has served as the basis for this study.

The purpose

The main purpose was to assess the informative value of the ICH-FOS for the determination of a short-term vital prognosis in patients with SSICH.

Materials and methods

To achieve this goal a prospective, cohort, comparative study was conducted among 191 patients (117 men and 74 women, the mean age was 65.1 ± 0.8 years) in the acute period of spontaneous hemorrhage in the left (46.6 %) and the right brain hemispheres (53.4 %). The patients were hospitalized within the first 24 hours from the onset of the disease and underwent conservative therapy in the Brain Circulation Disorders Department of the Municipal Institution "City Clinical Hospital No 6" in accordance with the Unified Clinical Protocol for the provision of medical care to patients with cerebral hemorrhagic stroke, approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 275 of April 17, 2014 [1].

The following criteria were the reasons for the exclusion from the study: 1) indications for surgical treatment in accordance with the results of examination by a neurosurgeon, 2) more than 1 lesion; 3) decompensated somatic pathology; 4) an autopsy-confirmed extracerebral cause of death.

The diagnosis was verified with reference to the neuroimaging study results, which was performed with the use of a multislice computed tomography scanner "Siemens Somatom Spirit" (Germany). The lesion size was determined using the following formula: intracerebral hemorrhage volume (ICHV) = $(a \times b \times c) / 2$, where a, b, c are linear lesion sizes (cm). Presence or absence of secondary intraventricular hemorrhage (IVH) was also considered.

Clinical and neurological examination was performed on admission and in the course of the disease in accordance with the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and Glasgow Coma Scale (GCS). The functional outcome of the acute period of SSICH was assessed on the 21st day of the disease in accordance with the modified Rankin Scale.

Blood glucose level as a part of biochemical analysis was measured at the biochemical laboratory at Municipal Institution "City Clinical Hospital No 6" in all patients on admission as standard of care.

The ICH-FOS was used in order to conduct a complex assessment of the patients' state severity on admission. It takes into consideration different grades of age, IHSS score, GCS score, ICH volume, presence or absence of IVH and blood glucose level on admission [8].

Statistical analysis of the results was carried out with the help of Statistica 13.0 software (StatSoft Inc., USA, series number JPZ8041382130ARCN10-J) and MedCalc (version 16.4). The studied traits were passed the Shapiro-Wilk test for normality. Descriptive statistics were presented in the form of mean and standard error of mean ($M \pm m$) for values with normal distribution and in the form of median (Me) and interquartile range (Q25–Q75) for parameters with the distribution that differs from normal. Mann-Whitney test was used in order to assess the intergroup differences. The elaboration of prediction criteria was conducted with the help of binary logistic regression analysis and ROC-analysis. P-values of <0.05 were determined to represent statistical significance.

Results

Clinical signs of SSICH in the onset of the disease were characterized by a variable combination of focal neurological

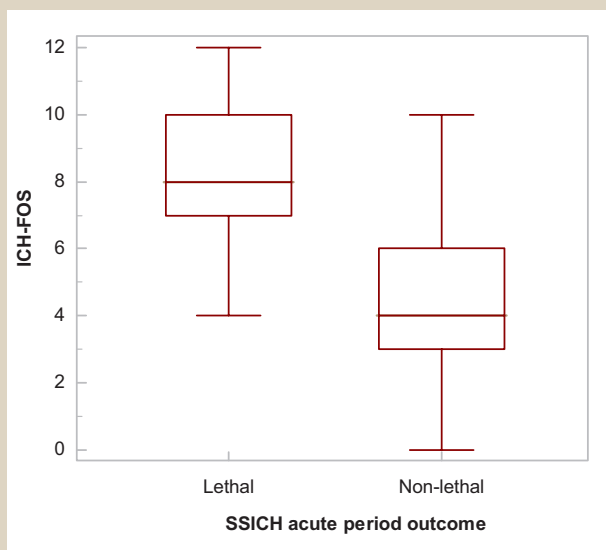


Fig. 1. ICH-FOS value in comparison with SSICH acute period outcome.

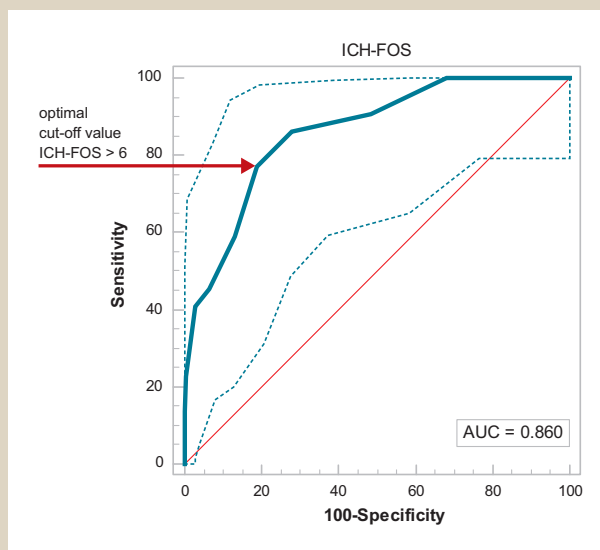


Fig. 2. Area under the curve for the assessment of the ICH-FOS informative value for the determination of a short-term vital prognosis of SSICH acute period outcome.

Table 1. The mortality rate within subgroups of patients with the different ICH-FOS values

ICH-FOS value	N (%)	Mortality rate (%)
0	6 (3.1 %)	0.0
1	13 (6.8 %)	0.0
2	12 (6.3 %)	0.0
3	23 (12.0 %)	0.0
4	35 (18.3 %)	5.7
5	36 (18.8 %)	2.8
6	17 (8.9 %)	11.8
7	14 (7.3 %)	28.6
8	14 (7.3 %)	21.4
9	7 (3.7 %)	14.3
10	8 (4.2 %)	50.0
11	3 (1.6 %)	66.7
12	3 (1.6 %)	100.0

Table 2. Results of the patients assessment in accordance with the ICH-FOS subtests results in comparison with the vital outcome of SSICH in the acute period, Me (Q₂₅-Q₇₅)

Parameters, units	Lethal outcome (n=22)	Non-lethal outcome (n=169)	P
Age, years	62 (52-75)	66 (58-75)	0.3164
NIHSS score	21 (15-28)	10 (6-14)	<0.0001
GCS score	10 (5-13)	15 (14-15)	<0.0001
ICHV, mL	55.5 (25.1-76.5)	10.5 (4.6-20.9)	<0.0001
Blood glucose level, mmol/L	6.9 (6.0-8.0)	5.6 (4.9-6.5)	0.0052

deficit (NIHSS score = 11.3 ± 0.4) and wakefulness deficiency (GCS score = 13.2 ± 0.2), which were caused by focal lesions of supratentorial structures (ICHV = 19.9 ± 1.7 mL) and by its impact on the median structures of the brain (septum pellucidum displacement = 2.7 ± 0.3 mm, pineal gland displacement = 2.2 ± 0.2 mm). Intraventricular hemorrhage was verified in 125 (65.4 %) patients.

Blood glucose level in examined cohort was 6.2 ± 0.1 mmol/l. A stress hyperglycemia was revealed in

46 (24.1 %) patients. Glycemia was considered as stress in case of whole-blood glucose level exceeding 7.0 mmol/l at the time of hospitalization, returning to normal during 72 hours and not exceeding 5.5 mmol/l [2].

The ICH-FOS value in the studied cohort was 5.0 ± 0.2.

Lethal outcome was noted in 22 patients (11.5 %), unfavorable functional outcome in the form of the mRS score ≥3 on the 21st day of the disease was noted in 74 patients (38.7 %).

The stratification of patients based on the ICH-FOS value in comparison with the death rate in the acute period of the disease is shown in Table 1.

Table 2 shows the comparative analysis results of patients in accordance with the ICH-FOS subtests results in comparison with vital outcome in the acute period.

As shown in Table 2, patients had different values of the following indexes: NIHSS score, GCS score, ICHV and blood glucose level. The frequency of IVH and stress hyperglycemia was significantly higher in the group of patients with the lethal outcome of SSICH in the acute period (86.3 % versus 62.7 %, $\chi^2 = 146.5$, $P < 0.0001$ and 50.0 % versus 20.7 %, $\chi^2 = 187.7$, $P < 0.0001$, respectively).

It was determined that patients with the lethal outcome in the acute period had a higher value of the ICH-FOS (8 (7-10) versus 4 (3-6), $P < 0.0001$) in the onset of SSICH (Fig. 1).

Based on a ROC-analysis it was determined that the ICH-FOS >6 is the predictor of the lethal outcome of SSICH acute period (Se=77.3 %; Sp = 81.1 %; AUC ± SE (95 % CI) = 0.86 ± 0.04 (0.80-0.91), $P < 0.0001$) (Fig. 2).

In the group of patients with the ICH-FOS value >6 (n = 49) lethal outcome was noted in 34.7 % of cases, whereas in the group of patients with the ICH-FOS value ≤6 (n = 142) it was noted only in 3.5 % of cases. Thus, the ICH-FOS value >6 is associated with a 9.9-fold increased risk of the lethal outcome of SSICH acute period (relative risk 95 % confidence interval 3.8-25.3, $P < 0.0001$). The accuracy of the short-term vital prognosis determination using the ICH-FOS in the studied cohort was 90.6 %.

The area under the curve value was determined for the informative value assessment of the ICH-FOS within the determination of a short-term functional prognosis of SSICH acute period outcome (AUC \pm SE (95 % CI) = 0.67 \pm 0.04 (0.60–0.74), P = <0.0001). Furthermore, a comparative ROC-analysis showed that the ICH-FOS has a higher informative value for the determination of a short-term vital prognosis than for a short-term functional prognosis of SSICH acute period outcome (P = 0.0008).

Discussion

Thus, the study has determined that the ICH-FOS is a highly informative tool for a short-term vital prognosis assessment in patients with SSICH in the onset of the disease. It is characterized by the prediction accuracy of 90.6 % and AUC \pm SE (95 % CI) 0.86 \pm 0.04 (0.80–0.91), P < 0.0001, which corresponds to the gradation “very good” in accordance with the international expert scale for the assessment of binary classifiers by M. H. Zweig, G. Campbell (1993) [15].

A high diagnostic informative value of the ICH-FOS has been revealed for the short-term vital prognosis determination in patients with SSICH. In our opinion, it is due to the cumulation of the prognostic value of the ICH-FOS indexes. Herewith it has been found that patients with a lethal outcome of the acute period in the onset of SSICH had a higher the ICH-FOS value, whereas intergroup differences were noted within the following ICH-FOS subtests: NIHSS score, GCS score, ICHV, presence/absence of IVH and blood glucose level.

The obtained data are consistent with the results of other studies which have proved that the initial level of neurological deficit, the cerebral syndrome severity [6,9,13], ICH volume [10–12] and the secondary IVH presence [14] influence had been revealed as determining factors for the vital prognosis. Detected increased blood glucose level in patients with unfavourable outcome is consistent with the study of S. V. Rogoza (2015) [2], who has claimed the connection between stress hyperglycemia and the worst SSICH outcome.

During the study, it was found that the ICH-FOS >6 stands for a cut-off value with an optimum sensitivity (77.3 %) and specificity (81.1 %) ratio for the determination of a short-term vital prognosis. It has been proved that the ICH-FOS >6 is associated with a 9.9-fold increased risk of the lethal outcome of SSICH acute period. However, the ICH-FOS is less informative for the determination of a short-term functional prognosis of SSICH acute period outcome (P = 0.0008).

The results of the study justify the advisability to apply the ICH-FOS in order to assess the risk of a lethal outcome of SSICH acute period in the onset of the disease in order to optimize a differentiated approach as for the choice of tactics for the management of such patients.

Conclusions

1. The Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score is a highly informative tool for the determination of a short-term vital prognosis of SSICH acute period outcome (AUC \pm SE (95 % CI) = 0.86 \pm 0.04 (0.80–0.91), P < 0.0001; prediction accuracy – 90.6 %).

2. The Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Score >6 is associated with a 9.9-fold increased risk of the lethal outcome (RR 95 % CI 3.8–25.3, P < 0.0001) and is the criterion for an unfavourable vital prognosis of SSICH acute period outcome (Se = 77.3 %; Sp = 81.1 %).

The perspective for the further scientific research is the elaboration of early neurological deterioration predictive criteria in patients with SSICH.

Funding

The study is funded as a part of scientific research work at Zaporizhzhia State Medical University «Optimization of the diagnostic, treatment and rehabilitation approaches in patients with acute and chronic cerebral bloodflow violations», number of state registration 0113U000798 (2013–2017).

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

Information about author:

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

Відомості про автора:

Кузнецов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. нервних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

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

Надійшла до редакції / Received: 07.09.2018

Після доопрацювання / Revised: 18.09.2018

Прийнято до друку / Accepted: 26.09.2018

References

- [1] Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy (2014). Unifikovanyi klinichni protokoli ekstretoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi rehabilitatsii «Hemorahichni insult (vnutrishnomozkova hematoma, anevryzmalnyi subarakhnoidalnyi krovyvlyv)». Retrieved from http://moz.gov.ua/docfiles/dod275_ukp_2014.pdf [in Ukrainian].
- [2] Rogoza, S. V. (2015). Prohnozuvannya perebihu ta naslidku hostroho periodu supratentorialnoho vnutrishnomozkovoho krovyvlyvu na tli arterialnoi hipertenzii [Prediction of course and functional outcome of an acute period of hypertensive supratentorial intracerebral hemorrhages against the background of arterial hypertension]. *Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal*, 4, 49–54. [in Ukrainian].
- [3] Aiyagari, V. (2015). The clinical management of acute intracerebral hemorrhage. *Expert Rev Neurother*, 15(12), 1421–1432. doi: 10.1586/14737175.2015.1113876.
- [4] An, S. J., Kim, T. J., & Yoon, B. W. (2017). Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*, 19(1), 3–10. doi: 10.5853/jos.2016.00864.
- [5] Cai, X., & Rosand, J. (2015). The Evaluation and Management of Adult Intracerebral Hemorrhage. *Semin Neurol*, 35(6), 638–645. doi: 10.1055/s-0035-1564687.
- [6] Finocchi, C., Balestrino, M., Malfatto, L., Mancardi, G., Serrati, C., & Gandolfo, C. (2018). National Institutes of Health Stroke Scale in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Neurol Sci*. doi: 10.1007/s10072-018-3495-y.
- [7] Hung, L. C., Sung, S. F., Hsieh, C. Y., Hu, Y. H., Lin, H. J., Chen, Y. W., et al. (2017) Validation of a novel claims-based stroke severity index in patients with intracerebral hemorrhage. *J Epidemiol*, 27(1), 24–29. doi: 10.1016/j.je.2016.08.003.
- [8] Ji, R., Shen, H., Pan, Y., Wang, P., Liu, G., Wang, Y., et al. (2013). A novel risk score to predict 1-year functional outcome after intracerebral hemorrhage and comparison with existing scores. *Crit Care*, 17(6), R275. doi: 10.1186/cc13130.

- [9] Mattishent, K., Kwok, C. S., Ashkir, L., Pelpola, K., Myint, P. K., & Loke, Y. K. (2015). Prognostic Tools for Early Mortality in Hemorrhagic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Neurol*, 11(4), 339–48. doi: 10.3988/jcn.2015.11.4.339.
- [10] Rahmani, F., Rikhtegar, R., Ala, A., Farkhad-Rasooli, A., & Ebrahimi-Bakhtavar, H. (2018). Predicting 30-day mortality in patients with primary intracerebral hemorrhage: Evaluation of the value of intracerebral hemorrhage and modified new intracerebral hemorrhage scores. *Iran J Neurol*, 17(1), 47–52.
- [11] Safatli, D. A., Günther, A., Schlattmann, P., Schwarz, F., Kalff, R., & Ewald, C. (2016). Predictors of 30-day mortality in patients with spontaneous primary intracerebral hemorrhage. *Surg Neurol Int*, 7(18), 510–517. doi: 10.4103/2152-7806.187493.
- [12] Spina, S., Marzorati, C., Vargiolu, A., Magni, F., Riva, M., Rota, M., et al. (2018). Intracerebral hemorrhage in intensive care unit: early prognostication fallacies. A single center retrospective study. *Minerva Anesthesiol*, 84(5), 572–581. doi: 10.23736/S0375-9393.17.12225-X.
- [13] Sung, S. F., Hsieh, C. Y., Lin, H. J., Chen, Y. W., Chen, C. H., Kao Yang, Y. H., & Hu, Y. H. (2016). Validity of a stroke severity index for administrative claims data research: a retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res*, 16(1), 509. doi: [10.1186/s12913-016-1769-8].
- [14] Yuan, R., Lei, C., Wu, S., Wei, C., Xiong, Y., Xu, M., et al. (2017). Prognostic Significance of Intraventricular Hemorrhage in Vascular Structural Abnormality-Related Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 26(3), 636–643. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.012.
- [15] Zweig, M. H., & Campbell, G. (1993). Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*, 39(4), 561–577.

Дослідження впливу різних за якісним складом інфузійних розчинів на динаміку активності нейронспецифічної енолази пацієнтів із гострим ішемічним інсультом

А. І. Семененко, Н. О. Семененко, О. А. Ходаківський, С. А. Лисенко

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

Недостатньо вивченим залишається питання, якому розчину чи комбінації віддати перевагу під час інтенсивної терапії в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом (ГІІ).

Мета роботи – дослідити динаміку NSE на тлі застосування ізоосмолярного 0,9 % розчину NaCl, колоїдно-ізоосмолярного розчину ГЕК 130, колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX 5 % і гіперосмолярного розчину маніту при гострому ішемічному інсульті.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 32 пацієнти з ГІІ. Як досліджувані розчини використовували колоїдно-гіперосмолярний HAES-LX-5 % (Гекотон), колоїдно-ізоосмолярний гідроксиетилкрахмаль 6 % 130/04 (ГЕК 130), гіперосмолярний маніт 15 %, ізоосмолярний 0,9 % NaCl. Контрольна група – хворі, які отримували лише 0,9 % NaCl, групи порівняння – пацієнти з 0,9 % NaCl + ГЕК 130 або 0,9 % NaCl + HAES-LX 5 %, або 0,9 % NaCl + маніт. Як маркер ішемії головного мозку використовували активність NSE у відповідні строки (1, 4, 7 доба).

Результати. У групі з 0,9 % NaCl спостерігали підвищення NSE ($p < 0,05$) на 7 добу інсульту. У групі з манітом виявили схожу динаміку зростання NSE ($p < 0,05$), як і в контрольній групі. При застосуванні ГЕК 130 визначили зменшення активності NSE наприкінці спостереження щодо 1 доби на 17,3 %. У групі з HAES-LX-5 % активність NSE на 7 день знизилась щодо 1 доби на 34,6 % ($p < 0,05$), була вірогідно меншою, ніж у групах контролю, ГЕК 130 та маніту в середньому у 2,88 раза та на 30,3 % і 39,8%.

Висновки. Використання 0,9 % NaCl або 0,9 % NaCl + маніт протягом 7 днів у пацієнтів із ГІІ додатково до базисної терапії супроводжувалось зростанням NSE. Інфузія 0,9 % NaCl + ГЕК 130 або 0,9 % NaCl + HAES-LX 5 % супроводжувалась зниженням активності NSE на 7 добу лікування, у групі з HAES-LX 5 % виявили найкращу динаміку зменшення активності NSE ($p < 0,05$).

Исследование влияния различных по качественному составу инфузионных растворов на динамику активности нейронспецифической энолазы больных острым ишемическим инсультом

А. И. Семененко, Н. А. Семененко, А. А. Ходаковский, С. А. Лысенко

Недостаточно изученным остается вопрос, каким растворам или их комбинации отдать предпочтение при проведении интенсивной терапии у больных с острым ишемическим инсультом (ОИИ).

Цель работы – исследовать динамику NSE на фоне применения изоосмолярного 0,9 % раствора NaCl, коллоидно-ізоосмолярного раствора ГЭК 130, коллоидно-гіперосмолярного раствора HAES-LX 5 % и гіперосмолярного раствора манниту при ОИИ.

Материалы и методы. В исследование включили 32 пациента с ОИИ. Как исследуемые растворы использовали коллоидно-гіперосмолярный HAES-LX 5 % (Гекотон), коллоидно-ізоосмолярный гидроксиэтилкрахмал 6 % 130/04 (ГЭК 130), гіперосмолярный маннит 15 %, ізоосмолярный 0,9 % NaCl. Контрольная группа – пациенты, получавшие только 0,9 % NaCl; группы сравнения – пациенты с 0,9 % NaCl + ГЭК 130 или 0,9 % NaCl + HAES-LX 5%, или 0,9 % NaCl + маннит. Как маркер ишемии головного мозга использовали активность NSE в соответствующие сроки (1, 4 и 7 сутки).

Результаты. В группе с 0,9 % NaCl наблюдали повышение NSE ($p < 0,05$) на 7 сутки инсульта. В группе с маннитом отмечена похожая динамика роста NSE ($p < 0,05$), как и в контрольной группе. При применении ГЭК 130 отмечено уменьшение активности NSE в конце наблюдения по отношению к 1 суткам на 17,3 %. В группе с HAES-LX 5 % активность NSE на 7 день снизилась относительно 1 суток на 34,6 % ($p < 0,05$) и была достоверно меньше, чем в группах контроля, ГЭК 130 и манниту в среднем в 2,88 раза и на 30,3 % и 39,8 %.

Выводы. Использование 0,9 % NaCl или 0,9 % NaCl + маннит в течение 7 дней у больных с ОИИ дополнительно к базисной терапии сопровождалось ростом NSE. Инфузия 0,9 % NaCl + ГЭК 130 или 0,9 % NaCl + HAES-LX-5 % сопровождалась снижением активности NSE на 7 сутки лечения, при этом группа с HAES-LX-5 % показывает лучшую динамику уменьшения активности NSE ($p < 0,05$).

Investigation of the infusion solutions of different qualitative composition influence on the dynamics of neuron specific enolase activity in patients with acute ischemic stroke

A. I. Semenenko, N. O. Semenenko, O. A. Khodakivskiy, S. A. Lysenko

At the moment, the question remains insufficiently studied what kind of infusion fluids or their combination should be preferred in patients with acute ischemic stroke (AIS) to provide intensive care.

Ключові слова:
ішемія, інсульт, розчин, NSE, ГЕК 130, HAES-LX 5 %, 0,9 % NaCl, маніт.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 757–761

DOI:
10.14739/2310-1210.2018.6.146545

E-mail:
semenenko05@gmail.com

Ключевые слова:
ишемия, инсульт, раствор, NSE, ГЭК 130, HAES-LX-5 %, 0,9 % NaCl, маннит.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 757–761

Key words:
ischemia, stroke, solution, NSE, GEK 130, HAES-LX-5 %, 0,9 % NaCl, mannitol.

Purpose. To investigate the dynamics of neuron-specific enolase (NSE) against the background of the iso-osmolar 0.9 % NaCl solution, colloid iso-osmolar fluid HES 130, colloid hyperosmolar fluid HAES-LX-5 % and hyperosmolar fluid mannitol application in AIS.

Materials and methods. The study included 32 patients with AIS. As the studied solutions were used: colloid hyperosmolar HAES-LX-5 % (Gekoton), colloid iso-osmolar hydroxyethyl crystal 6 % 130/04 (HES 130), hyperosmolar mannitol 15 %, and iso-osmolar 0.9 % NaCl. The control group consisted of patients receiving only 0.9 % NaCl, the comparison groups – the patients receiving 0.9 % NaCl + HES 130 or 0.9 % NaCl + HAES-LX-5 %, or 0.9 % NaCl + mannitol. NSE activity was used as a marker of cerebral ischemia at the corresponding time (the 1st, 4th and 7th days).

Results. An increase in NSE ($P < 0.05$) was observed in the 0.9 % NaCl group at the 7th day of stroke. A similar dynamics of NSE elevation was in the group with mannitol ($P < 0.05$), as well as in the control group. A 17.3 % decrease in the NSE activity was noted in the application of HES 130 at the end of observation relative to the 1st day. The NSE activity decreased by 34.6 % ($P < 0.05$) on the 7th day in comparison with the 1st day in the HAES-LX-5 % group and was significantly less than in the control group, groups of HES 130 and mannitol – on average 2.88 times and 30.3 %, 39.8 %, respectively.

Conclusions. The use of 0.9 % NaCl or 0.9 % NaCl + mannitol within 7 days in patients with AIS in addition to basic therapy was accompanied by an increase in NSE. Infusion of 0.9 % NaCl + HES 130 or 0.9 % NaCl + HAES-LX-5 % was accompanied by a decrease in NSE activity at the 7th day of treatment, herewith the HAES-LX-5 % group showed the best dynamics of NSE activity decreasing ($P < 0.05$).

У світі щороку реєструють понад 15 млн інсультів, і майже половина з них в осіб віком менше ніж 70–75 років. В Україні у структурі цереброваскулярної патології гострі мозкові інсульти становлять 70–85 % випадків [1,2]. В усьому світі інсульт входить до трійки провідних причин смерті [3].

Сучасним лікуванням гострого ішемічного інсульту, за даними доказової медицини, є тромболітична терапія та тромбектомія [4–6]. Чимало вчених відзначають, що тромболізис при гострому ішемічному інсульті ефективний у межах 4,5 год від старту хвороби. Виконання тромболізу за рамками «терапевтичного вікна» є неефективним і призводить до збільшення ризику реперфузійного пошкодження головного мозку. Відбір хворих на тромболізис має жорсткі критерії, тому цей метод лікування застосовують приблизно у 10 % хворих на гострий ішемічний інсульт [4,5,7,8].

Одним із найголовніших напрямів ефективного лікування гострого інсульту є відновлення адекватного кровообігу (перфузії) головного мозку (ГМ) у зоні ішемії [9], для чого виконують інфузійну терапію. Призначаючи таке лікування, до уваги слід брати багато факторів, потрібно раціонально підійти до вибору інфузійного розчину (фізіологічний розчин, розчин лактату Рінгера тощо) [10].

Недостатньо вивченим залишається питання, якому розчину чи комбінації віддати перевагу під час інтенсивної терапії у хворих на гострий ішемічний інсульт для покращення перфузії в зоні ішемічного ураження [11,12]. Для вивчення протекторної дії інфузійних розчинів на головний мозок при гострому порушенні мозкового кровообігу (ГПМК), дослідили вплив інфузії розчинів у складі інтенсивної терапії на динаміку змін у нейронах за показником активності нейронспецифічної енолази (NSE), що, за даними літератури, є раннім маркером ушкодження нервової тканини [13–15].

Мета роботи

Дослідити динаміку NSE при застосуванні ізоосмолярного 0,9 % розчину NaCl, колоїдно-ізоосмолярного розчину ГЕК 130, колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 % та гіперосмолярного розчину маніту в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 32 пацієнти з ГПМК за ішемічним типом (недиференційованим за патогенетичними підтипами). Рандомізацію виконали за допомогою методу випадкових чисел. Середній вік пацієнтів – 71,84 ± 1,67 року, 17 чоловіків і 15 жінок. У дослідження залучили пацієнтів, маса тіла яких не перевищувала 120 кг. Групи дослідження не відрізнялися за віковим складом, тяжкістю захворювання та іншими вихідними показниками, що могли б вплинути на кінцеві результати дослідження.

Діагноз гострий ішемічний інсульт встановлювали на основі даних комп'ютерної томографії, за допомогою спірального комп'ютерного томографа «Phillips MX8000 IDT». Основний критерій відбору – наявність у пацієнтів ГПМК за ішемічним типом та порушення свідомості за шкалою ком Глазго нижче ніж 12 балів, але не менше ніж 4 бали під час надходження (в середньому під час надходження цей показник дорівнював 12 балів для 3 груп, крім групи з HAES-LX-5 %, де становив у середньому 10 балів).

Досліджувані розчини:

1. Колоїдно-гіперосмолярний розчин HAES-LX-5 % (зареєстрований в Україні у 2013 р. під назвою «Гекотон»), що містить як колоїдну основу полі(0-2-гідроксиетил)крохмалю (середня молекулярна маса 130000 Дальтон, ступінь молекулярного заміщення 0,4) – 5 %, а також багатоатомний спирт ксилітол – 5 %, залужнювальний компонент натрію лактат – 1,5 %, натрію хлорид – 0,8 %, калію хлорид – 0,03 %, кальцію хлорид – 0,02 %, магнію хлорид – 0,01 %. Іонний склад препарату: Na^+ – 270,7 ммоль/л, K^+ – 4,0 ммоль/л, Ca^{++} – 1,8 ммоль/л, Mg^{++} – 1,1 ммоль/л, Cl^- – 146,6 ммоль/л, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ – 133,8 ммоль/л. Теоретична осмолярність препарату – 890 мосмоль/л.

2. Колоїдно-ізоосмолярний розчин гідроксиетилкрохмаль 6 % 130/04 (ГЕК 130) містить у 1000 мл як колоїдну основу (0-2-гідроксиетил) крохмаль (ступінь молярного заміщення 0,4; середня молекулярна маса 130000 Да) 60,0 г, натрію хлорид 9,0 г; допоміжні речовини: натрію гідроксид (для корекції рН), хлористоводнева кислота (для корекції рН), вода для ін'єкцій – до 1000 мл; електроліти: Na^+ – 154 ммоль/л, Cl^- – 154 ммоль/л, теоретична осмолярність – 308 мосмоль/л.

3. Гіперосмолярний розчин маніт 15 % (манітол) – кристалоїдний гіперосмолярний розчин, містить у 1000 мл розчину маніту 150 г; допоміжні речовини: натрій хлорид – 9 г, вода для ін'єкцій – до 1 л, теоретична осмолярність – 1131 мосмоль/л.

4. Ізоосмолярний 0,9 % розчин NaCl в 1 мл як кристалоїдну основу містить натрію хлориду 0,009 г, теоретична осмолярність – 308 мосмоль/л.

Пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом поділили на 4 групи:

1 група 0,9 % NaCl – пацієнти, які протягом 7 діб додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl;

2 група ГЕК 130 – пацієнти, які протягом 7 діб додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl + ГЕК 130;

3 група HAES-LX-5 % – пацієнти, які протягом 7 діб додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl + HAES-LX-5 %;

4 група маніту – пацієнти, які протягом 7 діб додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl+маніт.

Інфузійні розчини вводили внутрішньовенно (в/в) крапельно в дозі 2,5 мл/кг з частотою двічі на добу, старт інфузії – одразу при підтвердженні діагнозу, і далі щодоби через кожні 12 год протягом 7 діб. Контрольна група – пацієнти, які отримували з інфузійних розчинів лише 0,9 % NaCl, групи порівняння – пацієнти, які отримували 0,9 % NaCl+ГЕК 130 або 0,9 % NaCl + HAES-LX-5 %, або 0,9 % NaCl + маніт. Усі групи порівняння отримували не тільки досліджувані розчини у визначеній дозі, але й 0,9 % розчин NaCl, оскільки взагалі відмовитись від цього розчину неможливо. Кількість 0,9 % NaCl і добовий об'єм інфузії (в/в) у кожній досліджуваній групі вірогідно не відрізнялися. Сумарний об'єм в/в інфузії за добу становив у середньому 1000 [800; 1300]. Базисну терапію визначали згідно з наказом МОЗ України від 03.08.2012 № 602.

Динаміку активності NSE визначали у хворих на 1, 4, 7 добу інсульту. Активність NSE в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору «NSE ELISA KIT» (США).

Статистично результати опрацювали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft «Statistica» v. 6.0. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Як видно з даних, що одержали (табл. 1), у групі хворих, які отримували тільки ізоосмолярний 0,9 % розчин NaCl протягом 7 днів, на тлі ГПМК за ішемічним типом додатково до базисної терапії спостерігали вірогідне підвищення активності NSE на 7 добу інсульту ($p < 0,05$).

Терапія пацієнтів із ГПМК за ішемічним типом манітом супроводжувалась динамічним зростанням досліджуваного маркера нейродеструкції від 1 до 7 доби спостереження від 17 нм/мл до 23 нм/мл із вірогідним підвищенням активності NSE в кінці дослідження ($p < 0,05$).

Оцінюючи динаміку NSE на тлі застосування ГЕК 130, можна відзначити вірогідне щодо 1 доби зменшення активності NSE в кінці спостереження (7 доба) в середньому на 17,3 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Динаміка активності нейронспецифічної енолази (у нм/мл) у сироватці крові хворих з ішемічним інсультом на тлі інфузійної терапії досліджуваними розчинами ($M \pm m$)

Інфузійні розчини	Тривалість інфузійної терапії (доба)		
	1	4	7
0,9 % розчин NaCl (контрольна група)	22,888 ± 2,020	22,429 ± 1,750	34,425 ± 4,740 ^{⊙*}
HAES-LX-5 %	18,263 ± 2,860	15,625 ± 1,840 ^{⊙*}	11,950 ± 1,720 ^{⊙*}
Маніт	17,157 ± 1,650 ^{⊙*}	19,186 ± 1,920	23,057 ± 4,710 ^{⊙*}
ГЕК 130	24,000 ± 5,8400	23,571 ± 2,720	19,857 ± 1,470 ^{⊙*}

*: $p < 0,05$ щодо 0,9 % NaCl у відповідний строк; #: $p < 0,05$ щодо ГЕК 130 у відповідний строк;

⊙: $p < 0,05$ щодо маніту у відповідний строк; ⊙: $p < 0,05$ щодо 1 доби у відповідній дослідній групі;

⊙: $p < 0,05$ щодо 4 доби у відповідній дослідній групі.

Зменшення активності NSE виявили у групі пацієнтів, які отримували HAES-LX-5 % (табл. 1). Вже на 1 добу застосування HAES-LX-5 % встановили тенденцію ($p > 0,05$) до зниження активності цього нейромаркера порівняно із застосуванням 0,9 % розчину NaCl та ГЕК 130. На 4 добу терапії HAES-LX-5 %, активність NSE знизилась щодо попереднього терміну спостереження в середньому на 14,4 % ($p > 0,05$). Такий рівень активності є вірогідно меншим, ніж у групах 0,9 % NaCl, ГЕК 130 та маніту відповідно на 30,3 %, 33,7 % та 18,5 %. Ще більший нейроцитопротекторний ефект на тлі інфузійної терапії хворих із ГПМК розчином HAES-LX-5 % зафіксували на 7 добу спостереження. Так, активність NSE знизилась щодо 1 доби спостереження в середньому на 34,6 % ($p < 0,05$) і була вірогідно меншою, ніж у групах 0,9 % NaCl, ГЕК 130 і маніту в середньому у 2,88 раза та на 30,3 % і 39,8 %.

Обговорення

Активність NSE показує в нейроцитах некротичні зміни, що відбуваються в ядерній зоні (пошкодження, деструкція мембран) [13,15]. Інтенсивна терапія з застосуванням тільки 0,9 % NaCl не сприяє реалізації нейропротективних засад, а лише локалізує ішемічний процес, перешкоджаючи неконтрольованій експансії некробіозу на ділянки пенумбри. У групі хворих, які отримували тільки ізоосмолярний 0,9 % розчин NaCl, на 7 добу спостереження відбувалось вірогідне підвищення активності NSE, що пов'язано зі збільшенням некротизованої тканини в зоні ішемії головного мозку. Вірогідне щодо першої доби зменшення активності NSE в кінці спостереження (7 доба) в середньому на 17,3 % відбувається у групі ГЕК 130, що, на відміну від групи 0,9 % NaCl, свідчить про більший нейропротективний ефект ГЕК 130, котрий зумовлений не тільки гемодилуційною дією, але і його здатністю поліпшувати мікроциркуляцію, наявністю ендотеліопротекторної дії, що має суттєве значення саме в зоні пенумбри.

Терапія хворих із ГПМК за ішемічним типом манітом супроводжувалась динамічним зростанням досліджуваного маркера нейродеструкції, що показує схожу активність NSE, як і у групі контролю, та вказує на тенденцію до розвитку некробіотичних процесів в ядрі ішемії, що врешті збільшує масив некротизованої тканини, а отже в збільшенні летальності пацієнтів і поглибленні їхнього неврологічного дефіциту [2]. Тому, незважаючи на застосування маніту, на тлі курсового базового лікування спостерігали схожу динаміку зростання NSE, як і в контрольній групі.

Вірогідну часову динаміку активності NSE продемонструвала група HAES-LX-5 %. Найкращий нейроцитопротекторний ефект на тлі терапії хворих із ГПМК встановили у групі HAES-LX-5 % на 7 добу спостереження ($p < 0,05$). Помірний нейроцитопротекторний ефект HAES-LX-5 % проявлявся вже на 1 добу інфузії, що, на нашу думку, може сприяти локалізації ядра зони ішемії та обмежувати його експансію шляхом виключення можливості поповнення свого активу патологічними нейронами пенумбри. Позитивна динаміка деескалації активності маркера нейродеструкції на 4 та 7 добу спостереження при інтенсивній терапії із застосуванням HAES-LX-5 % порівняно з іншими досліджуваними розчинами свідчить про зменшення площі пенумбри, оскільки нейрони, що входять до її складу, не зазнають альтерації, відновлюють свою морфофункціональну цілісність і «повертаються» за межі ішемічної напівтіні, поповнюючи клітинний пул здорової нервової тканини.

Така дія HAES-LX-5 % може бути зумовлена його поліфункціональними ефектами: гемодилутаційним, покращенням перфузії зони ішемічної напівтіні, ендотеліопротекторною та антигіпоксичною активністю шляхом поліпшення умов мікроциркуляції. Не можна виключити механізм збереження мембранної цілісності нейронів завдяки зменшенню на тлі HAES-LX-5 % їх набряку (дія подібна до ефекту маніту внаслідок гіперосмолярного компонента).

Висновки

1. Застосування 0,9 % NaCl протягом 7 днів у хворих із ГПМК за ішемічним типом додатково до базисної терапії сприяє статистично вірогідному підвищенню активності NSE на 7 добу інсульту.

2. Інфузія пацієнтам із гострим ішемічним інсультом ізосмолярного розчину 0,9 % NaCl + гіперосмолярного розчину маніту на тлі базисної терапії супроводжувалась динамічним зростанням NSE, як і у групі контролю.

3. Введення ізосмолярного розчину 0,9 % NaCl + ізосмолярного розчину ГЕК 130 на тлі базисної терапії супроводжувалась вірогідним зниженням NSE порівняно з групою контролю.

4. За цитопротекторними характеристиками HAES-LX-5 % вірогідно перевершує інші досліджувані інфузійні розчини на 7 добу спостереження, демонструючи найкращу позитивну динаміку зменшення активності NSE щодо початку терапії ГПМК (1 доби).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Семененко А. І., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Семененко Н. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Ходаківський О. А., д-р мед. наук, професор каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Лисенко С. А., д-р мед. наук, доцент каф. променевої

діагностики, променевої терапії та онкології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторах:

Семененко А. И., д-р мед. наук, профессор каф. анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Семененко Н. А., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Ходаковский А. А., д-р мед. наук, профессор каф. фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Лысенко С. А., д-р мед. наук, доцент каф. лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Information about authors:

Semenenko A. I., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, National Pirohov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine. Semenenko N. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No 2, National Pirohov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Khodakivskiy O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacology, National Pirohov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Lysenko S. A., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Oncology, X-ray Diagnostics and Therapy, National Pirohov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 10.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 22.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 01.06.2018

Список літератури

- [1] Зозуля І.С. Мозговой инсульт: настоящее и перспективы / И.С. Зозуля, А.И. Зозуля // Экстренная медицина. – 2014. – №4(12). – С. 8–14.
- [2] Нейропротекция и нейропластичность / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Е.А. Нарочная, и др. – К.: Логос, 2015. – 512 с.
- [3] Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke practice guidelines, update 2015 / G.A. Eskes, K.L. Lancôt, N. Herrmann et al. // Int. J. Stroke. – 2015. – №10. – Issue 7. – P. 1130–40.
- [4] Older Stroke Patients with High Stroke Scores Have Delayed Door-To-Needle Times / L.A. Birnbaum, J.S. Rodriguez, C.H. Topel et al. // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2016. – Vol. 25. – Issue 11. – P. 2668–2672.
- [5] Pan J. Remote ischemic conditioning for acute ischemic stroke: dawn in the darkness / J. Pan, X. Li, Y. Peng // Rev. Neurosci. – 2016. – Vol. 27. – Issue 5. – P. 501–510.
- [6] Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke occurring during hospitalization for transient ischemic attack / G. Tsvigoulis, V.K. Sharma, R. Mikulik et al. // Int. J. Stroke. – 2014. – №9. – Issue 4. – P. 413–418.
- [7] Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: calculation of dose based on estimated patient weight can increase the risk of cerebral bleeding / A. Garcia-Pastor, F. Diaz-Otero, C. Funes-Molina et al. // J. Thromb. Thrombolysis. – 2015. – №40. – Issue 3. – P. 347–52.
- [8] How to manage thrombolysis interruptions in acute stroke? / S. Brodoehl, A. Günther, O.W. Witte, C.M. Klingner // Clin. Neuropharmacol. – 2015. – №38. – Issue 3. – P. 85–88.
- [9] Острая церебральная недостаточность / В.И. Черный, В.Н. Ельский, Г.А. Горюнов и др. – Донецк: Промінь, 2007. – 514 с.
- [10] Stroke. A practical approach / by ed. J.D. Geyer, C.R. Gomez. – Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – 361 p.
- [11] The L-arginine pathway in acute ischemic stroke and severe carotid stenosis: temporal profiles and association with biomarkers and outcome / T. Molnar, G. Pusch, V. Papp et al. // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2014. – №23. – Issue 8. – P. 2206–2214.
- [12] Randomized, double-blind trial of the effect of fluid composition on electrolyte, acid-base, and fluid homeostasis in patients early after subarachnoid hemorrhage / L. Lehmann, S. Bendel, D.E. Uehlinger et al. // Neurocrit. Care. – 2013. – №18. – Issue 1. – P. 5–12.

- [13] Нейронспецифические белки – маркеры энцефалопатии при тяжелой сочетанной травме / Е.В. Григорьев, Г.В. Вавин, Т.Г. Гришанова и др. // Медицина неотложных состояний. – 2010. – №2(27). – С. 72–76.
- [14] Семененко А.І. Динаміка активності нейрон-специфічної ендолази та вмісту білка S 100 у крові щурів за умов гострого порушення мозкового кровообігу та курсового введення 0,9 % розчину NaCl / А.І. Семененко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – №6(36). – С. 9–13.
- [15] Пискунов А.К. Биомаркеры нейровоспаления / А.К. Пискунов // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27. – №1. – С. 63–73.

References

- [1] Zozulia, I., & Zozulia, A. (2014). Mozgovoj insul't: nastoyaschee i perspektivy [Cerebral stroke. The present and prospects]. *E'kstretnaya medicina*, 4(12), 8–14. [in Russian].
- [2] Belenichev, I. F., Chernij, V. I., Nagornaya, E. A., Pavlov, S. V., & Bukhtiyarova, N. V. (2015). *Nejroprotekcija i nejroplastichnost' [Neuroprotection and Neuroplasticity]*. Kyiv: Logos. [in Russian].
- [3] Eskes, G. A., Lanctôt, K. L., Herrmann, N., Lindsay, P., Bayley, M., Bouvier, L., et al. (2015). Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke Practices Guidelines, update 2015. *Int. J. Stroke*, 10(7), 1130–40. doi: 10.1111/ijis.12557.
- [4] Birnbaum, L. A., Rodriguez, J. S., Topel, C. H., Behrouz, R., Misra, V., Palacio, S., et al. (2016). Older Stroke Patients with High Stroke Scores Have Delayed Door-To-Needle Times. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 25(11), 2668–2672. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.013.
- [5] Pan, J., Li, X., & Peng, Y., (2016). Remote ischemic conditioning for acute ischemic stroke: dawn in the darkness. *Rev. Neurosci*, 27(5), 501–510. doi: 10.1515/revneuro-2015-0043.
- [6] Tsvigoulis, G., Sharma, V. K., Mikulik, R., Krogias, C., Haršány, M., Bavarsad Shahripour, R., et al. (2014). Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke occurring during hospitalization for transient ischemic attack. *Int. J. Stroke*, 9(4), 413–418. doi: 10.1111/ijis.12125.
- [7] García-Pastor, A., Díaz-Otero, F., Funes-Molina, C., Benito-Conde, B., Grandes-Velasco, S., Sobrino-García, P., et al. (2015). Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke: The calculation of the dose based on the estimated patient's weight can increase the risk of cerebral bleeding. *J. Thromb. Thrombolysis*, 40(3), 347–52. doi: 10.1007/s11239-015-1232-4.
- [8] Brodoehl, S., Günther, A., Witte, O. W., & Klingner, C. M. (2015). How to manage thrombolysis interruptions in acute stroke? *Clin. Neuropharmacol*, 38(3), 85–88. doi: 10.1097/WNF.0000000000000081.
- [9] Chernij, V. I., El'skij, V. N., Gorodnik, G. A., et al. (2007). *Ostraya cerebral'naya nedostatochnost' [Acute cerebral insufficiency]*. Doneck: Promin. [in Russian].
- [10] Geyer, J. D., & Gomez, C. R. (Eds) (2009). *Stroke. A practical approach*. Lippincott Williams & Wilkins.
- [11] Molnar, T., Pusch, G., Papp, V., Feher, G., Szapary, L., Biri, B., et al. (2014). The L-arginine pathway in acute ischemic stroke and severe carotid stenosis: temporal profiles and association with biomarkers and outcome. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 23(8), 2206–2214. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.002.
- [12] Lehmann, L., Bendel, S., Uehlinger, D. E., Takala, J., Schafer, M., Reinert, M., & Jakob, S. M. (2013). Randomized, double-blind trial of the effect of fluid composition on electrolyte, acid base, and fluid homeostasis in patients early after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 18 (1), 5–12. doi: 10.1007/s12028-012-9764-3.
- [13] Grigor'ev, E. V., Vavin, G. V., Grishanov, T. G., Budaev, A. V., & Derbeneva, O. A. (2010). Nejrnspezificheskie belki – markery e'ncefalopatii pri tyazhelej sochetannoj travme [Neuronspecific proteins – markers of encephalopathy with severe combined trauma]. *Medicina neotlozhnykh sostoyanij*, 2(27), 72–76. [in Russian].
- [14] Semenenko, A. I. (2013). Dynamika aktyvnosti neuron-spetsyfičnoj enolazy ta vmistu bilka S 100 u krovi schuriv za umov hostroho porushennia mozkovoho krovoobihu ta kursovoho vvedennia 0,9% rozchynu NaCl [The dynamics of neuron specific enolase activity and protein S 100 level in rat's blood under of acute disorder of the cerebral circulation and course intravenous injection of 0,9% solution NaCl]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 6(36), 9–13. [in Ukrainian].
- [15] Piskunov, A. K. (2010). Biomarkery nejrovospaleniya [Biomarkers of neuroinflation]. *Nejrokhimiya*, 27(1), 63–73. [in Russian].

Оцінювання впливу терапії інтерфероном β -1b на рівень і патологічну природу імуноглобулінів IgG у хворих на розсіяний склероз

К. М. Гичка, М. О. Бойчук, Т. І. Думич, С. Я. Парижак, Р. О. Білий, Т. І. Негрич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Ключові слова:
розсіяний склероз,
інтерферон β -1b,
імуноглобулін,
антитіла.

**Запорізький
медичний
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 6(111). –
С. 762–767**

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.6.146558

E-mail:
tnehrych@gmail.com

Мета роботи – вивчити та оцінити ефективність впливу терапії інтерфероном β -1b (ІФН) на рівень і патологічну природу імуноглобулінів IgG у хворих на розсіяний склероз (РС).

Матеріали та методи. Робота присвячена проблемі розсіяного склерозу та інших демієлінізуювальних захворювань. Критерії залучення пацієнтів: вік від 18 до 65 років, а також вірогідний РС згідно з критеріями МакДональда (2010). У дослідженні взяли участь 32 особи, які хворі на розсіяний склероз, і 23 практично здорові особи. Після отримання письмової згоди пацієнта здійснювали забір периферичної крові з вени з використанням вакуумної системи Vacuette та виділяли сироватку для визначення антитіл до основного білка мієліну (ОБМ) і виявлення глікозилювання імуноглобулінів за допомогою лектин-імуноферментного аналізу.

Результати. Встановили підвищений вміст анти-ОБМ антитіл класу IgG та IgM антитіл у нелікованих хворих на РС порівняно зі здоровими. У групі хворих, які отримували терапію ІФН, спостерігали вищий рівень експонування антизапальних сіалових залишків на молекулах IgG й асоційованих нативних імунних комплексах, а також посилене експонування фукозилюваних корових триманозидних залишків на молекулах IgG та асоційованих нативних імунних комплексах порівняно з нелікованими пацієнтами.

Висновки. Сироватки крові хворих на РС, які отримували лікування ІФН, характеризувалися пониженим рівнем антитіл до основного білка мієліну класів IgG та IgM і посиленим експонуванням термінальних залишків сіалових кислот на молекулах IgG та IgM порівняно з нелікованими хворими. Логічно припустити, що терапія ІФН може призводити до появи нативних імунних комплексів молекул IgG, що мають антизапальні властивості, та/чи до зменшення рівня патологічних аутоантитіл класів IgG та IgM до компонентів нервової системи, як це показано для анти-ОБМ аутоантитіл.

Ключевые слова:
рассеянный
склероз,
интерферон β -1b,
иммуноглобулин,
антитела.

**Запорожский
медицинский
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 6(111). –
С. 762–767**

Оценка влияния терапии интерфероном β -1b на уровень и патологическую природу иммуноглобулинов IgG у больных рассеянным склерозом

Е. Н. Гычка, М. О. Бойчук, Т. И. Думич, С. Я. Парижак, Р. А. Билый, Т. И. Негрич

Цель работы – изучить и оценить эффективность терапии интерфероном β -1b (ИФН) на уровень и патологическую природу иммуноглобулинов IgG у больных рассеянным склерозом (РС).

Материалы и методы. Работа посвящена проблеме рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний. Критерии включения пациентов: возраст от 18 до 65 лет, а также достоверный РС согласно критериям МакДональда (2010). В исследовании приняли участие 32 больных рассеянным склерозом и 23 практически здоровых человека. После получения письменного согласия пациента осуществляли забор периферической крови из вены с использованием вакуумной системы Vacuette и выделяли сыворотку для определения антител к основному белку миеллина (ОБМ) и определения гликозилирования иммуноглобулинов с помощью лектин-иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено повышенное содержание анти-ОБМ антител класса IgG и IgM антител у нелеченных больных РС по сравнению со здоровыми. В группе больных, получивших терапию ИФН, отмечен более высокий уровень экспонирования антивоспалительных сиаловых остатков на молекулах IgG и ассоциированных нативных иммунных комплексах, а также усиленное экспонирование фукозилированных коревых триманозидных остатков на молекулах IgG и ассоциированных нативных иммунных комплексах в сравнении с пациентами без терапии.

Выводы. Сыворотки крови больных РС, которые получили терапию ИФН, характеризовались сниженным уровнем антител к основному белку миеллина классов IgG и IgM и усиленным экспонированием терминальных остатков сиаловых кислот на молекулах IgG и IgM в сравнении с нелечеными больными. Логично предположить, что терапия ИФН может вызывать появление нативных иммунных комплексов молекул IgG, обладающих противовоспалительными свойствами и/или к уменьшению уровня патологических аутоантител классов IgG и IgM к компонентам нервной системы, как показано для анти-ОБМ аутоантител.

Key words:
multiple sclerosis,
interferon β -1b,
immunoglobulin,
antibodies.

**Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (6), 762–767**

Evaluation of interferon β -1b therapy effects on the level and abnormal nature of immunoglobulin G in patients with multiple sclerosis

К. М. Нычка, М. О. Боичук, Т. І. Думич, С. Я. Парыжак, Р. О. Білий, Т. І. Негрич

Aim: to study and evaluate the interferon β -1b (INF) therapy efficiency on the level and abnormal nature of immunoglobulin G in patients with multiple sclerosis (MS).

Materials and methods. This scientific work was performed at the Neurology Department and the Department of Histology, Cytology and Embryology of the Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky and in the Lviv Regional Research

Center for the Study of Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases on the basis of the Lviv Regional Clinical Hospital. The inclusion criteria for patients were age between 18 and 65 years as well as definite diagnosis of MS according to McDonald Diagnostic Criteria for MS (2010).

32 patients with MS and 23 practically healthy persons were enrolled in the study. After a written informed consent obtained from the patient there was a peripheral venous blood sampling using a blood-collection tube system Vacuette. Serum samples were prepared for antibodies to myelin basic protein (MBP) determination and identification of immunoglobulin glycosylation by means of lectin-immunoenzymatic assay.

Results. Elevated levels of anti-MBP IgG and IgM in the treatment-naïve MS patients were determined in comparison with the healthy persons. At the same time, higher exposure of anti-inflammatory sialic acid residues on IgG molecules and associated native immune complexes were observed in the group of patients who received INF therapy as well as higher exposure of fucosylated tri-mannose residues on measles IgG molecules and associated native immune complexes in comparison with the untreated patients.

Conclusions. The blood serum of MS patients who received INF therapy were characterized by lower levels of IgG and IgM antibodies to MBP and higher exposure of sialic acid terminal residues on IgG and IgM molecules in comparison with the untreated patients. It is reasonable to assume that INF therapy could lead to anti-inflammatory native IgG complexes formation and / or decrease in IgG and IgM autoantibodies against the nervous system components, as it has been shown for autoantibodies to MBP.

Розсіяний склероз (РС) – одне із найбільш поширених аутоімунних захворювань центральної нервової системи (ЦНС) осіб молодого працездатного віку [1], що викликає демієлінізацію нервової оболонки, пошкодження аксонів і виражений неврологічний дефіцит [2]. Є багато чинників, що визначають розвиток РС – від вірусів до генетичних факторів, проте незалежно від етіології усі вони викликають комплекс імунопатологічних і патохімічних реакцій, що призводять до утворення антитіл до компонентів ЦНС, які зумовлюють основні руйнівні ефекти. Як і при будь-якому мультифакторному захворюванні, відсутні надійні маркери РС, а також його предиктори.

Одним із механізмів, що викликає запальні аутоімунні захворювання, опосередковані імуноглобулінами IgG, є порушення усунення клітинних решток. Це призводить до їх розпаду й утворення модифікованих клітинних компонентів, які провокують утворення антитіл до власних компонентів – аутоантитіл. Останні спричиняють ініціацію аутоімунної реакції [3]. Згідно з новими даними, В-клітини виявляють прозапальну дію шляхом утворення патогенних аутоантитіл класу IgG (аАТ). При системному червоному вовчаку аАТ взаємодіють із двоспиральною ДНК та ДНК-РНК-асоційованими білками [4], при ревматоїдному артриті патогенні аАТ розпізнають цитрулінові епітопи [5], при розсіяному склерозі аАТ атакують компоненти нервової системи, зокрема мієлінові оболонки [6].

Молекула імуноглобуліну типу IgG у кожному з двох ланцюгів Fc ділянки містить молекулу глікану в положенні Asn-297 (рис. 2Г). Глікани направлені один до одного, а оскільки на кінцях вони містять залишки негативно зарядженої сіалової кислоти, то можуть взаємно відштовхуватися, впливаючи на просторову конформацію Fc-ділянки, що негативно впливає на зміну відносної афінності молекули одного й того самого антитіла, але по-різному глікозильованого до про- та антизапальних рецепторів імуноглобулінів FcγR на ефекторних клітинах. Раніше показано [7], що експонування N-гліканів залежить від їх глікоформи й зазнає змін при низці аутоімунних захворювань: системному червоному вовчаку (СЧВ) [8], ревматоїдному артриті [9] чи антифосфоліпідному синдромі [10], – а також залежить від важкості захворювань та обраної терапії.

Патогенні аутоантитіла, як правило, утворюють імунні комплекси. Вони активують комплемент і запальні

ефекторні клітини, що експресують Fcγ рецептори, і надалі пошкоджують тканини [11]. Рівень сіалування імуноглобулінів має вирішальний вплив на їхню прозапальну чи протизапальну активність [12]. Окрім того, сіалові кислоти внаслідок негативного заряду здатні маскувати інші вуглеводні залишки, серед них особливим є залишок фукози в корі N-глікану. Рівень експресії фукозильних залишків істотно вищий у пацієнтів із СЧВ порівняно зі здоровими донорами. Крім того, активність захворювання позитивно корелює з наявністю фукозильних залишків на іммобілізованих IgG комплексах [8]. Агалактозильовані форми IgG (IgG-G0) значно підвищені в пацієнтів із ревматоїдним артритом і позитивно корелюють з активністю патологічного процесу [13]. Високі рівні цих глікоформ IgG у сироватці крові асоціюються з різними аутоімунними захворюваннями: хворобою Крона, ювенільним ревматоїдним артритом, СЧВ, туберкульозом [14, 15].

Отже, детальне вивчення специфіки структури глікозильованих антитіл у хворих на РС дасть змогу не тільки поліпшити діагностику цього захворювання, але й оцінити ефективність терапії.

Мета роботи

Вивчити та оцінити вплив терапії інтерфероном β-1b на рівень і патологічну природу імуноглобулінів IgG у хворих на розсіяний склероз.

Матеріали і методи дослідження

Для реалізації мети порівняли групи хворих на РС, які були ліковані інтерфероном β-1b (ІФН), із групою нелікованих пацієнтів (вперше діагностований РС) щодо вмісту специфічних антитіл до компонентів нервової системи – антитіл до основного білка мієліну та щодо рівня глікозильованих антитіл класу IgG.

Організація дослідження ґрунтувалася на положеннях Гельсінської декларації. Комісією з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 5 від 23 лютого 2017 р.) підтверджено, що це наукове дослідження відповідає етичним і морально-правовим вимогам згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 281 від 01.11.2000 р. Від учасників дослідження отримали письмову інформовану згоду на участь.

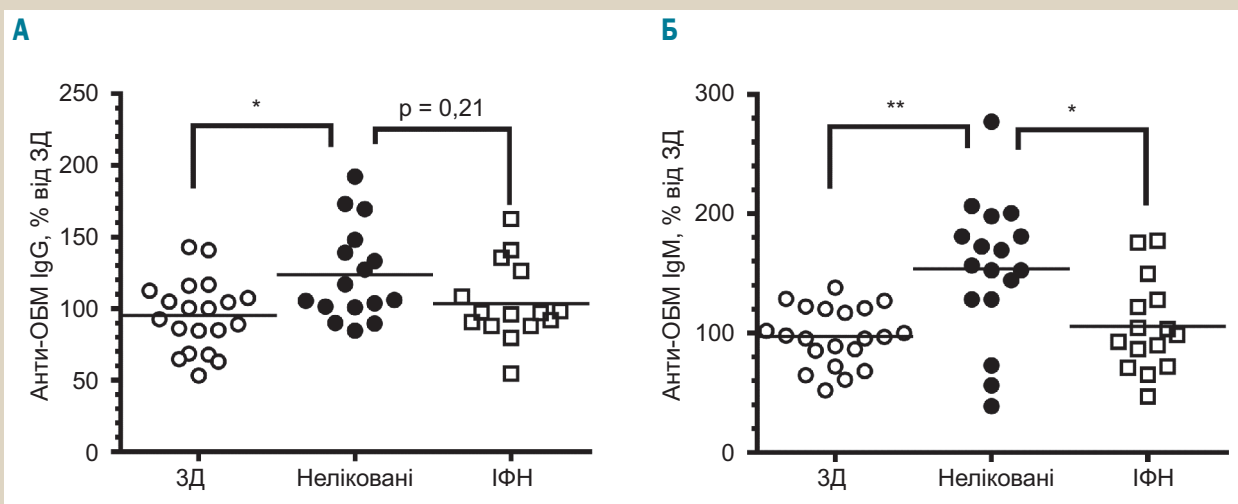


Рис. 1. Рівень анти-ОБМ антитіл класу IgG (А) та IgM (Б) у здорових донорів, нелікованих пацієнтів із РС і пацієнтів, які отримували терапію ІФН.

Критерії залучення пацієнтів: вік від 18 до 65 років, а також вірогідний РС згідно з критеріями МакДональда (2010) [16].

У дослідженні взяли участь 32 особи, які хворі на розсіяний склероз, й отримували інтерферон β -1b у дозі 0,3 мг (9,6 млн МО) підшкірно через день протягом 12 місяців, і 23 практично здорові особи. Середній вік групи здорових донорів – $35,70 \pm 5,26$ (середнє відхилення) року, 10 жінок і 13 чоловіків; середній вік нелікованих пацієнтів (17 осіб, 12 жінок і 5 чоловіків) становив $38,60 \pm 10,30$ року, середня тривалість хвороби $5,7 \pm 1,7$ року. Середній бал інвалідації за шкалою EDSS дорівнював $3,1 \pm 1,4$ бала. Середній вік пацієнтів групи з інтерферонотерапією (15 осіб, 5 жінок і 10 чоловіків) – $44,7 \pm 14,5$ року, середня тривалість хвороби – $11,1 \pm 1,4$ року. Середній бал інвалідації за шкалою EDSS – $4,6 \pm 1,6$ бала.

Після отримання письмової згоди пацієнта здійснювали забір периферичної крові з вени з використанням вакуумної системи Vacuette та виділяли сироватку.

Визначення антитіл до основного білка мієліну (ОБМ) здійснювали відповідно до методу [17]. Для визначення вмісту антитіл проти основного білка мієліну (анти-ОБМ), у 96-лунковий імунологічний планшет (Nunc, Maxisorp) вносили по 50 мкл розчину основного білка мієліну з концентрацією 5 мкг/мл у 0,1 М карбонатному/бікарбонатному буфері, рН 9,6. Планшети інкубували 12 год при 4 °С. Відмивали тричі 10 мкл забуференим фізіологічним розчином (ЗФР)-Tween (0,05 %) (ЗФР-Т). Вільні сайти зв'язування блокували 4 % бичачим сироватковим альбуміном (БСА) у ЗФР-Т по 100 мкл/лунку протягом 2 год при 37 °С. Відмивали тричі ЗФР-Т і вносили сироватку в розведенні 1:200. Інкубували 1 год при кімнатній температурі. Відмивали тричі ЗФР-Т та вносили мічені пероксидазою антитіла (1:15 000) проти IgG та IgM. Інкубували 1 год при кімнатній температурі, відмивали тричі ЗФР-Т і вносили по 50 мкл субстрату ТМБ. Інкубували 10–15 хв у темноті. Реакцію зупиняли додаванням 50 мкл 10 % сульфатної кислоти, вимірювали поглинання при 450 нм, використовуючи мікропланшетний аналізатор PerkinElmer HTS 7000.

Визначення глікозилювання імуноглобулінів – лектин-імуноферментним аналізом [8]. Для визначення змін глікозилювання імуноглобулінів IgG використовували зразки сироватки, що не піддавались заморожуванню після забору для уникнення руйнування можливих утворених імунних комплексів з імуноглобулінами. Для цього в 96-лунковий імунологічний планшет (Nunc, Maxisorp) вносили по 50 мкл AffiniPure F(ab')₂ Fragment Goat Anti-humanIgG (H+L) із концентрацією 2 мкг/мл в 0,1 М карбонатному/бікарбонатному буфері, рН 9,6. Планшети інкубували 12 год при 4 °С. Відмивали тричі трис-сольовим буфером (ТСБ)-Tween (0,05 %) (ТСБ-Т), який містив 0,1 М CaCl₂, MgCl₂. Вільні сайти зв'язування блокували 3 % деглікозилюваним желатином у ТСБ-Т / 0,1 М CaCl₂, MgCl₂, по 100 мкл/лунку протягом 2 год при 37 °С. Відмивали тричі ТСБ-Т / 0,1 М CaCl₂, MgCl₂, вносили сироватку в розведенні 1:1 000. Інкубували 1 год при кімнатній температурі. Відмивали тричі ТСБ-Т / 0,1 М CaCl₂, MgCl₂, додавали біотинільовані лектини (лектин сочевиці звичайної (*Lens culinaris*, LCA), лектин алеврії оранжевої (*Aleuria aurantia*, AAL) та лектин бузини чорної (*Sambucus nigra*, SNA, зокрема його вуглевод-розпізнавальний домен, що отриманий рекомбінантно – SNAf)) у концентрації 5–10 нг/мл. Інкубували 1 год при кімнатній температурі. Відмивали тричі ТСБ-Т / 0,1 М CaCl₂, MgCl₂, вносили мічений пероксидазою стрептавідин (1:10 000) та інкубували 1 год при кімнатній температурі. Відмивали тричі ТСБ-Т / 0,1 М CaCl₂, MgCl₂ та вносили по 50 мкл субстрату ТМБ. Інкубували 10–15 хв у темноті. Реакцію зупиняли додаванням 50 мкл 10 % сульфатної кислоти та вимірювали поглинання при 450 нм, використовуючи мікропланшетний аналізатор PerkinElmer HTS 7000.

Для дослідження глікозилювання імуноглобулінів класу IgG та утворених ними нативних імунних комплексів використали лектини: лектин сочевиці звичайної *Lens culinaris*, LCA, специфічний до фукозилюваного триманозного кору N-гліканів, лектин алеврії оранжевої *Aleuria aurantia*, AAL, специфічний до корових α 1,6-фукозильних залишків N-гліканів і лектин бузини чорної *Sambucus nigra*, SNA, зокрема його вуглевод-розпізнавальний домен, отриманий рекомбінантно – SNAf, специфічний

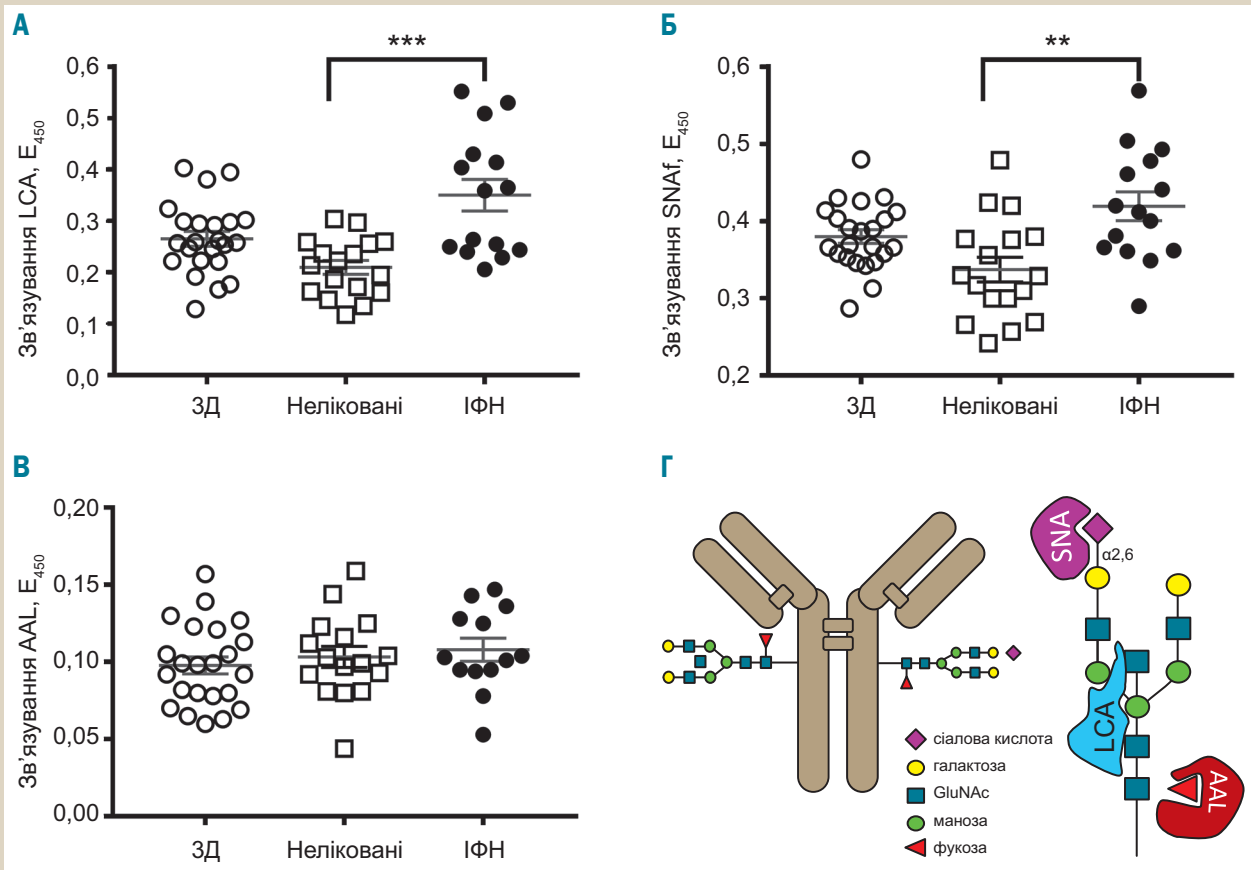


Рис. 2. Експонування глікозильних залишків на імуноглобулінах класу IgG та асоційованих із ними імунних комплексах у сироватці здорових донорів, нелікованих пацієнтів із РС і пацієнтів, які отримували терапію ІФН. Детекція за допомогою лектинів LCA (А), SNA, вуглевод-розпізнавального фрагмента (Б) та AAL (В). Схематично показано розміщення двох гліканів у молекулі імуноглобуліну IgG і ділянки гліканів, що розрізняються названими лектинами (Г).

до сіалової кислоти, зв'язаної $\alpha 2, 6$ -глікозидним зв'язком з галактозою (рис. 2Г). Для збереження нативних імунних комплексів, асоційованих з молекулами імуноглобуліну, уникали заморожування аналізованих зразків сироваток після забору крові. Використовуючи для вловлювання імуноглобулінів та асоційованих імунних комплексів F(ab)₂ фрагментів антитіл до людського IgG, вдалося іммобілізувати молекули IgG та асоційовані з ними комплекси на поверхні імунологічної планшети та оцінити ступінь їх глікозильовання відповідно до раніше запатентованої методики (патент України № 95297).

Статистичний аналіз даних виконали, використовуючи програмне забезпечення OriginPro (OriginLab), Prism7 (GraphPad) та Excel (Microsoft). Для оцінювання відмінності масивів даних використовували U-критерій Манна-Уїтні. Для кожного з параметрів визначали рівень вірогідності, використовували 3 градації рівнів вірогідності: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, дані вважали вірогідними за умови $p < 0,05$. Для отриманих даних визначали середні значення та стандартну похибку середнього ($M \pm m$).

Результати

Дослідивши антитіла до основного білка мієліну, виявили підвищений вміст цих антитіл у сироватці крові нелікованих хворих на РС порівняно зі здоровими

донорами як для антитіл класу IgG (рис. 1А, $p < 0,05$), так і для антитіл класу IgM (рис. 1Б, $p < 0,01$). Група хворих, які отримували терапію ІФН, характеризувалася суттєво зменшеним рівнем антитіл до IgG ($p = 0,21$) та вірогідно нижчим рівнем автоантитіл класу IgM ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими пацієнтами.

Аналіз зв'язування лектинів показав вірогідно сильніше зв'язування з лектином LCA у групі хворих на РС, які отримували терапію ІФН ($p < 0,001$). У пацієнтів після терапії ІФН також виявляли достовірно сильніше зв'язування з лектином SNAf. Вірогідну різницю за зв'язуванням лектину AAL в обстежених хворих не виявили (рис. 2).

Обговорення

Раніше показано асоціацію експонування фукозильованих триманозних корових N-гліканів, які визначаються зв'язуванням лектином LCA, з рівнем імунних комплексів, зокрема таких, що були підвищені при СЧВ, згідно з даними Sjöwall C. et al. (2015) [8], та ревматоїдному артриті в дослідженні Stümer J. et al. (2017) [9]. У роботі Kaneko Y. et al (2018) [12] йдеться про посилене зв'язування лектину SNA в пацієнтів, які отримали терапію ІФН; це вказує на наявність збільшеного рівня сіалових кислот на досліджуваних імуноглобулінах, котрі, як уже відзначено, мають

протизапальну активність, яка реалізується через активацію відповідних Fcγ рецепторів. За даними Biermann M.H.C. et al. (2016) [7] та Chen S., Lu C., Gu H., Mehta A. et al. (2012) [18], посилене експонування фукозильних залишків, що виявляється зв'язуванням лектину AAL, є маркером прозапальних станів. Поряд з тим, відсутність зростання реактивності до лектину AAL у хворих на РС (як нелікованих, так і тих, які отримали таку терапію), може свідчити про наявність однакової кількості притаманних запальним процесам імуноглобулінів і нативних імунних комплексів або про маскування відповідних фукозильних залишків у нативних імуноглобулінах чи утворених ними імунних комплексах. Отже, встановлені закономірності щодо ефективності терапії інтерфероном β-1b (ІФН) узгоджуються з результатами досліджень інших науковців.

Висновки

1. Хворі на РС, які отримали терапію ІФН, характеризувалися зменшеним рівнем антитіл до основного білка мієліну класів IgG та IgM порівняно з нелікованими хворими, рівні антитіл наближались до таких у клінічно здорових донорів.

2. Після інтерферонотерапії спостерігали посилений рівень експонування антизапальних сіалових залишків на молекулах IgG та асоційованих нативних імунних комплексах.

3. Виявили посилене експонування фукозильованих корових триманозидних залишків на молекулах IgG та асоційованих нативних імунних комплексах.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні рівня антитіл до основного білка мієліну та визначення глікозилювання імуноглобулінів у спинномозковій рідині.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Гичка К. М., аспірант каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Бойчук М. О., аспірант каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Думич Т. І., канд. біол. наук, асистент каф. гістології, цитології та ембріології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Парижак С. Я., канд. біол. наук, доцент каф. медичної біології, паразитології та генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Білий Р. О., д-р біол. наук, професор каф. гістології, цитології та ембріології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Негрич Т. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Сведения об авторах:

Гычка Е. Н., аспирант каф. неврологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Бойчук М. О., аспирант каф. неврологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Думич Т. И., канд. биол. наук, ассистент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Парижак С. Я., канд. биол. наук, доцент каф. медицинской биологии, паразитологии и генетики, Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Украина.

Білий Р. О., д-р біол. наук, професор каф. гістології, цитології та ембріології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Негрич Т. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Information about authors:

Hychka K. M., MD, Postgraduate Student, Department of Neurology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Boichuk M. O., MD, Postgraduate Student, Department of Neurology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Dumych T. I., PhD, Assistant of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Paryzhak S. Ya, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Biology, Parasitology and Genetics, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Bilyi R. O., PhD, Dr.hab., Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Nehrych T. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 20.03.2018

Після доопрацювання / Revised: 16.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 24.04.2018

Список літератури

- [1] Волошина Н.П. Влияние инфекционного фактора на состояние гематоэнцефалического барьера у больных рассеянным склерозом / Н.П. Волошина, В.В. Васильевский, М.Е. Черненко // Український вісник психоневрології. – 2013. – №21. – Вип. 1. – С. 5–7.
- [2] Роль симптоматичної терапії антиоксидантного спрямування в лікуванні хворих на розсіяний склероз / Т.І. Негрич, С.Я. Кирилюк, С.К. Стушенко, І.В. Хубетова // Міжнародний неврологічний журнал. – 2013. – №5. – С. 81–87.
- [3] Dysregulation of Cell Death and Its Epigenetic Mechanisms in Systemic Lupus Erythematosus / H. Wu, S. Fu, M. Zhao, et al. // *Molecules*. – 2016. – №22. – Issue 1. – С. 30.
- [4] Endosomal Toll-like receptors in clinically overt and silent autoimmunity / R.M. Clancy, A.J. Markham, J.P. Buyon // *Immunological reviews*. – 2016. – №269. – Issue 1. – С. 76–84.
- [5] Acute phase inflammation is characterized by rapid changes in plasma/peritoneal fluid N-glycosylation in mice / Y. Rombouts, H.S. Jónasdóttir, A.L. Ederveen, et al. // *Glycoconjugate journal*. – 2016. – №33. – Issue 3. – С. 457–470.
- [6] Blauth K. The Ins and Outs of B Cells in Multiple Sclerosis / K. Blauth, G.P. Owens, J.L. Bennett // *Front Immunol*. – 2015. – №6. – С. 565.
- [7] Sweet but dangerous – the role of immunoglobulin G glycosylation in autoimmunity and inflammation / M.H.C. Biermann, G. Griffante, M.J. Podolska, et al. // *Lupus*. – 2016. – №25. – Issue 8. – С. 934–942.
- [8] Altered glycosylation of complexed native IgG molecules is associated with disease activity of systemic lupus erythematosus / C. Sjöwall, J. Zapf, S. von Löhneysen, et al. // *Lupus*. – 2015. – №24. – Issue 6. – P. 569–581.
- [9] Altered glycan accessibility on native immunoglobulin G complexes in early rheumatoid arthritis and its changes during therapy / J. Stümer, M.H.C. Biermann, J. Knopf, et al. // *Clin Exp Immunol*. – 2017. – №189. – Issue 3. – С. 372–382.
- [10] The Pathogenicity of Anti-β 2GP1-IgG Autoantibodies Depends on Fc Glycosylation / C. Fickentscher, I. Magorivska, C. Janko, et al. // *J Immunol Res*. – 2015. – С. 1–12.
- [11] Bournazos S. The role of Fc-FcγR interactions in IgG-mediated microbial neutralization / S. Bournazos, D.J. DiLillo, J.V. Ravetch // *Journal of Experimental Medicine*. – 2015. – №212. – Issue 9. – С. 1361–9.

- [12] Attenuated Macrophage Infiltration in Glomeruli of Aged Mice Resulting in Ameliorated Kidney Injury in Nephrotoxic Serum Nephritis / Y. Kaneko, T. Cho, Y. Sato, et al. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2018. – Vol. 73(9). – P. 1178–1186.
- [13] Förger F. Is IgG galactosylation the relevant factor for pregnancy-induced remission of rheumatoid arthritis? / F. Förger, M. Østensen // *Arthritis Research & Therapy.* – 2010. – Vol. 12. – P. 108.
- [14] Quast I. Regulation of antibody effector functions through IgG Fc N-glycosylation / I. Quast, B. Peschke, J.D. Lünemann // *Cellular and molecular life Sciences.* – 2017. – №74. – Issue 5. – C. 837–847.
- [15] Hypogalactosylation of immunoglobulin G in rheumatoid arthritis: relationship to HLA-DRB1 shared epitope, anticitrullinated protein antibodies, rheumatoid factor, and correlation with inflammatory activity / C. Schwedler, T. Häupl, U. Kalus, et al. // *Arthritis Research & Therapy.* – 2018. – Vol. 20. – Issue 1. – P. 44.
- [16] Performance of 2010 McDonald criteria and 2016 MAGNIMS guidelines in the diagnosis of primary progressive multiple sclerosis / A. Gajofatto, B. Nourbakhsh, M.D. Benedetti, E. Waubant // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2018. – Vol. 89. – Issue 5. – P. 550–552.
- [17] Body fluid biomarkers in multiple sclerosis: how far we have come and how they could affect the clinic now and in the future / I. Raphael, J. Webb, O. Stuve, et al. // *Expert review of clinical immunology.* – 2015. – №11. – Issue 1. – C. 69–91.
- [18] Aleuria Aurantia Lectin (AAL)-reactive immunoglobulin G rapidly appears in sera of animals following antigen exposure [Електронний ресурс] / S. Chen, C. Lu, H. Gu, et al. // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – Issue 9. – e44422.
- [14] Quast I., Peschke B., & Lünemann J. D. (2017). Regulation of antibody effector functions through IgG Fc N-glycosylation. *Cellular and molecular life Sciences*, 74(5), 837–847. doi: 10.1007/s00018-016-2366-z.
- [15] Schwedler C., Häupl T., Kalus U., Blanchard V., Burmester G. R., Poddubnyy D., & Hoppe B. (2018). Hypogalactosylation of immunoglobulin G in rheumatoid arthritis: relationship to HLA-DRB1 shared epitope, anticitrullinated protein antibodies, rheumatoid factor, and correlation with inflammatory activity. *Arthritis Res Ther.*, 20(1), 44. doi: 10.1186/s13075-018-1540-0.
- [16] Gajofatto A., Nourbakhsh B., Benedetti M. D., & Waubant E. (2018). Performance of 2010 McDonald criteria and 2016 MAGNIMS guidelines in the diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89(5), 550–552. doi: 10.1136/jnnp-2017-316911.
- [17] Raphael I., Webb J., Stuve O., Haskins W., & Forsthuber T. (2015). Body fluid biomarkers in multiple sclerosis: how far we have come and how they could affect the clinic now and in the future. *Expert review of clinical immunology*, 11(1), 69–91. doi: 10.1586/1744666X.2015.991315.
- [18] Chen S., Lu C., Gu H., Mehta A., Li J., Romano P. B., et al. (2012). Aleuria Aurantia Lectin (AAL)-reactive immunoglobulin G rapidly appears in sera of animals following antigen exposure. *PLoS One*, 7(9), e44422. doi: 10.1371/journal.pone.0044422.

References

- [1] Voloshyna, N. P., Vasylovskiy, V. V., & Chernenko, M. E. (2013) Vliyanie infekcionnogo faktora na sostoyanie gematoencefalicheskogo bar'era y bol'nukh rasseyannym sklerozom [Influence of infectious factor on the condition of bloodbrain barrier in patients with multiple sclerosis]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii*, 21(1), 5–7. [in Russian].
- [2] Negrych, T. I., Kyryliuk, S. Ya., Yevtushenko, S. K., & Khubetova, I. V. (2013) Rol symptomatichnoi terapii antyoksydantnoho spriamuvannia v likuvanni khvorykh na rozsiiani skleroz [The role of antioxidant symptomatic therapy in the treatment of patients with multiple sclerosis]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*, 5, 81–87. [in Ukrainian].
- [3] Wu, H., Fu, S., Zhao, M., Lu, L., & Lu, Q. (2016). Dysregulation of Cell Death and Its Epigenetic Mechanisms in Systemic Lupus Erythematosus. *Molecules*, 22(1), 30. doi: 10.3390/molecules22010030.
- [4] Clancy, R. M., Markham, A. J., & Buyon, J. P. (2016). Endosomal Toll-like receptors in clinically overt and silent autoimmunity. *Immunological reviews*, 269(1), 76–84. doi: 10.1111/imr.12383.
- [5] Rombouts, Y., Jónasdóttir, H. S., Ederveen, A. L. H., Reiding, K. R., Jansen, B. C., Freysdóttir, J., & Wuhler, M. (2016). Acute phase inflammation is characterized by rapid changes in plasma/peritoneal fluid N-glycosylation in mice. *Glycoconjugate journal*, 33(3), 457–70. doi: 10.1007/s10719-015-9648-9.
- [6] Blauth, K., Owens, G. P., & Bennett, J. L. (2015). The Ins and Outs of B Cells in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*, 6, 565. doi: 10.3389/fimmu.2015.00565.
- [7] Biermann, M. H. C., Griffante, G., Podolska, M. J., Boeltz, S., Stürmer, J., Muñoz, L. E., et al. (2016). Sweet but dangerous – the role of immunoglobulin G glycosylation in autoimmunity and inflammation. *Lupus*, 25(8), 934–42. doi: 10.1177/0961203316640368.
- [8] Sjöwall, C., Zapf, J., von Löhneysen, S., Magorivska, I., Biermann, M., Janko, C., et al. (2015). Altered glycosylation of complexed native IgG molecules is associated with disease activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 24(6), 569–81. doi: 10.1177/0961203314558861.
- [9] Stürmer, J., Biermann, M. H. C., Knopf, J., Magorivska, I., Kastbom, A., Svård, A., et al. (2017). Altered glycan accessibility on native immunoglobulin G complexes in early rheumatoid arthritis and its changes during therapy. *Clin Exp Immunol*, 189(3), 372–382. doi: 10.1111/cei.12987.
- [10] Fickentscher, C., Magorivska, I., Janko, C., Biermann, M., Bilyy, R., Nalli, C., et al. (2015). The Pathogenicity of Anti-β 2GP1-IgG Autoantibodies Depends on Fc Glycosylation. *J Immunol Res*, 1–12. doi:10.1155/2015/638129.
- [11] Bournazos, S., DiLillo, D. J., & Ravetch, J. V. (2015). The role of FcγR interactions in IgG-mediated microbial neutralization. *Journal of Experimental Medicine*, 212(9), 1361–9. doi: 10.1084/jem.20151267.
- [12] Kaneko, Y., Cho, T., Sato, Y., Goto, K., Yamamoto, S., Goto, S., et al. (2018). Attenuated Macrophage Infiltration in Glomeruli of Aged Mice Resulting in Ameliorated Kidney Injury in Nephrotoxic Serum Nephritis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 73(9), 1178–1186. doi: 10.1093/gerona/gy019.
- [13] Förger, F., & Østensen, M. (2010) Is IgG galactosylation the relevant factor for pregnancy-induced remission of rheumatoid arthritis? *Arthritis Research & Therapy*, 12, 108. doi: 10.1186/ar2919.

Імунореактивність хворих на негоспітальну пневмонію молодого віку при цитомегаловірусній персистенції

Л. В. Мороз, К. Д. Чічирель-Константинович, Т. В. Константинович, В. М. Дудник

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

Ключові слова:

негоспітальна пневмонія, молодий вік, цитомегаловірусна інфекція, клітинна імуносупресія, гуморальна імуносупресія, PORT.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 768–774

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.6.146575

E-mail:

konstantinovichk@yahoo.com

Описано ключові та базові імунологічні зміни в пацієнтів із негоспітальною пневмонією (НП) за наявності персистуючої цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ), здійснено порівняльний аналіз із контрольною групою практично здорових осіб і респондентів без ЦМВІ. Дані дослідження використані для оптимізації діагностичного підходу з боку імунології в імунологічно нескомпрометованих пацієнтів молодого працездатного віку та прогнозування перебігу НП (за класом ризику летальних наслідків за шкалою PORT) відповідно до наявності, тривалості ЦМВІ-латенції.

Мета роботи – визначити характерні клітинні й гуморальні зміни імунної реактивності в пацієнтів із НП за наявності ЦМВІ та дослідити їхній вплив на перебіг і прогноз НП.

Матеріали та методи. Обстежили 105 пацієнтів із НП (51 (48,6 %) чоловік і 54 (51,4 %) жінки), а також 61 практично здорову особу (26 (42,6 %) чоловіків, 35 (57,4 %) жінок) як контроль згідно з регламентованими клінічними, лабораторними та інструментальними нормативами МОЗ України. Усім респондентам паралельно виконали обстеження на маркери ЦМВІ-персистенції (CMV IgM, CMV IgG, CMV IgG-авідність) та імунограму з дослідженням клітинного (CD3, CD4, CD8, CD22) та гуморального (IgA, IgM, IgG) імунітету.

Результати. ЦМВІ-персистенція вірогідно превалювала ($p = 0,003$) серед хворих на НП (80 – 48,2 %) порівняно з часткою практично здорових осіб (34 – 20,5 %) та характеризувалась переважно (у 51 (48,6 %) пацієнта, $p = 0,007$) високим ступенем авідності CMV IgG. Відсотковий міст CD22 вірогідно зростав із віком в основній групі ($\chi^2 = 8,479$; $p = 0,037$) і дорівнював $15,50 \pm 7,19$ % серед осіб віком 18–20 років проти $22,07 \pm 6,06$ % у віковій групі 30–39 років. Респонденти контрольної групи характеризувались зниженням відсоткового вмісту CD4 відповідно до збільшення віку ($\chi^2 = 8,585$; $p = 0,037$). Основна група вірогідно відрізняється від групи практично здорових осіб більшою часткою пацієнтів зі зниженим вмістом CD4 ($p = 0,032$), IgA ($p = 0,005$), IgM ($p = 0,018$), IgG ($p = 0,009$). Вірогідно значущим було зниження середніх абсолютних і відносних значень кількісних показників CD3, CD4, CD8 відповідно до збільшення класу ризику летальних наслідків НП за шкалою PORT ($p < 0,0001$). Серед хворих на НП вірогідно вищий вміст CD3 ($47,353 \pm 1,503$ %) та CD4 ($27,137 \pm 0,992$ %) в пацієнтів із високим ступенем авідності порівняно з тими, які мали середній ($46,174 \pm 2,044$ % та $25,696 \pm 0,944$ % відповідно) або низький рівень авідності ($39,429 \pm 1,730$ % та $22,429 \pm 1,837$ % відповідно) ($p < 0,0001$). Вміст лімфоцитів, CD4, CD8 вірогідно нижчий у ЦМВ-позитивних хворих, а їх дефіцит збільшувався пропорційно класу летальних наслідків для хворих на НП.

Висновки. ЦМВ-позитивні хворі НП статистично значущо відрізняються за імунологічною реактивністю від ЦМВ-негативних респондентів і від практично здорових осіб ($p < 0,05$). Прогресія клітинної (лімфоцити, CD3, CD4, CD8, CD22) та гуморальної (IgA, IgM, IgG) імуносупресії зростає відповідно до тривалості ЦМВІ-персистенції (за рівнем авідності) та класу важкості НП за шкалою PORT.

Ключевые слова:

негоспитальная пневмония, молодой возраст, цитомегаловирусная инфекция, клеточная иммуносупрессия, гуморальная иммуносупрессия, PORT.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 768–774

Иммунореактивность больных негоспитальной пневмонией молодого возраста при цитомегаловирусной персистенции

Л. В. Мороз, К. Д. Чичирель-Константинович, Т. В. Константинович, В. М. Дудник

Описаны ключевые и базисные иммунологические изменения у больных негоспитальной пневмонией (НП) при наличии персистирующей цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), проведен сравнительный анализ с контрольной группой практически здоровых особ и респондентов без ЦМВИ. Данные исследования использованы для оптимизации диагностического подхода со стороны иммунологии и иммунологически нескомпрометированных больных молодого работоспособного возраста и прогнозирования течения НП (по классу риска летальных последствий по шкале PORT) в соответствии с наличием и продолжительностью ЦМВИ-латенции.

Цель работы – определить основные клеточные и гуморальные изменения иммунной реактивности у пациентов с НП при наличии ЦМВИ и исследовать их влияние на течение и прогноз НП.

Материалы и методы. Обследовали 105 пациентов с НП (51 (48,6 %) мужчина и 54 (51,4 %) женщины) и 61 практически здорового человека (26 (42,6 %) мужчин, 35 (57,4 %) женщин) в качестве контроля согласно регламентированных клинических, лабораторных и инструментальных нормативов МЗ Украины. Все респондентам дополнительно проведены обследования на маркеры ЦМВИ-персистенции (CMV IgM, CMV IgG, CMV IgG-авидность) и иммунограмма с исследованием клеточного (CD3, CD4, CD8, CD22) и гуморального (IgA, IgM, IgG) иммунитета.

Результаты. ЦМВИ-персистенция превалировала ($p = 0,003$) у больных НП (80 – 48,2 %) в сравнении с долей практически здоровых лиц (34 – 20,5 %) и характеризовалась в основном (у 51 (48,6 %) пациента при $p = 0,007$) высокой степенью авидности CMV IgG. Процентное содержание CD22 возрастало с возрастом в основной группе ($\chi^2 = 8,479$; $p = 0,037$) и составило $15,50 \pm 7,19$ % у лиц 18–20-летнего возраста против $22,07 \pm 6,06$ % в возрастной группе 30–39 лет. Респонденты контрольной группы характеризовались снижением процентного содержания CD4 с возрастом ($\chi^2 = 8,585$; $p = 0,037$). Основная группа отличалась от группы практически здоровых лиц более высоким процентом пациентов с низким содержанием CD4 ($p = 0,032$), IgA ($p = 0,005$), IgM ($p = 0,018$), IgG ($p = 0,009$). Статистически важным было снижение средних абсолютных и процентных значений количественных показателей CD3, CD4, CD8 при нарастании класса риска

летальных последствий НП по шкале PORT ($p < 0,0001$). Среди больных НП достоверно более высокое содержание CD3 ($47,353 \pm 1,503$ %) и CD4 ($27,137 \pm 0,992$ %) у пациентов с высокой авидностью по сравнению с теми, у которых средняя ($46,174 \pm 2,044$ % и $25,696 \pm 0,944$ % соответственно) или низкая ($39,429 \pm 1,730$ % и $22,429 \pm 1,837$ % соответственно) авидность ($p < 0,0001$). Количество лимфоцитов, CD4, CD8 было более низким у ЦМВ-позитивных больных, а их дефицит нарастал пропорционально классу летальных последствий для больных НП.

Выводы. ЦМВ-позитивные больные НП статистически значимо отличаются по иммунологической реактивности от ЦМВ-негативных респондентов и от практически здоровых лиц ($p < 0,05$). Прогрессия клеточной (лимфоциты, CD3, CD4, CD8, CD22) и гуморальной (IgA, IgM, IgG) иммуносупрессии происходит соответственно давности ЦМВИ-персистенции (по уровню авидности) и классу тяжести НП по шкале PORT.

Immunological reactivity among young patients with community-acquired pneumonia and cytomegaloviral persistence

L. V. Moroz, K. D. Chichirelo-Konstantynovych, T. V. Konstantynovych, V. M. Dudnyk

The article discusses the main basic immunological changes among patients with community-acquired pneumonia (CAP) and cytomegaloviral infection (CMVI), the group is compared with control one and with CMVI-negative individuals. The research data are used for diagnostic approach optimization on the part of immunology among immunocompetent young patients and CAP-prognosis (by PORT scale) according to CMVI occurrence and persistence.

The aim is to recognize the main cell and humor disturbances in immunological reactivity among CAP-patients with CMVI persistence and their influence on CAP course and prognosis.

Materials and methods. One hundred and five CAP-patients (51 (48.6 %) males, 54 (51.4 %) females) and 61 healthy individuals (26 (42.6 %) males, 35 (57.4 %) females) have been examined according to clinical, laboratory and instrumental standards regulated by the MH of Ukraine. All responders were additionally studied for CMVI persistence (CMV IgM, CMV IgG, CMV IgG-avidity) and immunological test of cellular (CD3, CD4, CD8, CD22) and humoral (IgA, IgM, IgG) immunity.

Results. CMVI persistence was prevailed significantly higher ($P = 0.003$) among the CAP-patients (80 (48.2 %) patients) than in the control group (34 (20.5 %) responders) and was mostly characterized by high avidity level (51 (48.6 %) patients ($P = 0.007$)). The percentage of CD22 increased with age among the CAP-patients ($\chi^2 = 8.479$; $P = 0.037$) and made up (15.5 ± 7.19 %) in the group of 18–20 years old compared to the group of 30–39 years old – (22.07 ± 6.06 %). The healthy individuals were characterized by CD4 decreasing with age ($\chi^2 = 8.585$; $P = 0.037$). The number of respondents with decreased levels of CD4 ($P = 0.032$), IgA ($P = 0.005$), IgM ($P = 0.018$), IgG ($P = 0.009$) was significantly higher among the CAP-patients than in the control group. Decrease in CD3, CD4, CD8 values was statistically significant with CAP severity increasing by PORT score ($P < 0.0001$). CD3 (47.353 ± 1.503 %) and CD4 (27.137 ± 0.992 %) levels were significantly higher in the CAP-group patients with high CMV IgG-avidity than in those ones with moderate (46.174 ± 2.044 %) and (25.696 ± 0.944 %), respectively) and low avidity (39.429 ± 1.730 %) and (22.429 ± 1.837 %), respectively) ($P < 0.0001$). The amount of lymphocytes, CD4, CD8 was significantly lower among the CMV-positive CAP-patients. Their deficiency progressed with the mortality risk score by PORT.

Conclusions. The CMV-positive CAP-patients differ statistically significantly by immunological reactivity from CMV-negative respondents and healthy ones ($P < 0.05$). The progression of cellular (lymphocytes, CD3, CD4, CD8, CD22) and humoral (IgA, IgM, IgG) immunosuppression depends on the duration of CMV persistence (by avidity level) and CAP severity level (by PORT score).

У сучасній інфектології дедалі частіше науковий пошук виходить за рамки звичного погляду на проблему цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) як суто опортуністичного захворювання. Тісний зв'язок ЦМВІ з супутніми коморбідними станами, що супроводжуються імунодепресивними проявами, висвітлено у працях із вивчення хронічного холециститу [1], пієлонефриту [2], простатиту [3]. Однак ці дослідження загалом розглядають проблему коморбідності основного захворювання з ЦМВІ-персистенцією як явище імуносупресії внаслідок трансплантації органів, на тлі синдрому набутого імунодефіциту чи в пацієнтів із генетично зумовленими синдромами імунної недостатності.

Проблема особливостей негоспітальної пневмонії (НП), попри низку робіт, присвячених її перебігу при ЦМВІ-персистенції [4,5], і досі залишається актуальною. Насамперед це зумовлено тим, що більшість науковців пов'язують імунологічні зрушення при цій коморбідності з дитячим віком (недорозвиненість імунітету) [6] або з віковими змінами імунореактивності в пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень [7]. Контингент молодого працездатного віку (18–44 роки), на

жаль, «вислизає» з-під скринінгового дослідження на приховану ЦМВІ та стає категорією підвищеного ризику щодо ускладненого перебігу НП на тлі ЦМВІ.

Відомо, що перебіг НП асоціюється з реактивацією гуморального імунітету, що виявляється в підвищенні продукції неспецифічних імуноглобулінів [8]. ЦМВІ «відповідає» за реактивацію клітинної ланки [9]. Імовірно, поєднаний перебіг цих двох нозологій в імунокомпетентних осіб молодого віку матиме особливості, що надалі прогнозовано впливатиме на перебіг НП.

Мета роботи

Визначити характерні клітинні, гуморальні зміни імунної реактивності у пацієнтів із НП за наявності ЦМВІ та дослідити їхній вплив на перебіг і прогноз НП.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 105 пацієнтів із НП (51 (48,6 %) чоловік і 54 (51,4 %) жінки), які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні Вінницької міської клінічної лікарні № 1 у 2017 р. Як контроль

Key words:

pneumonia, young adult, cytomegalovirus infection, immunosuppression, PORT.

Zaporozhye medical journal

2018; 20 (6), 768–774

обстежили 61 практично здорову особу (26 (42,6 %) чоловіків, 35 (57,4 %) жінок). В основній групі обстежених середній вік дорівнював $34,1 \pm 0,8$ року, в контрольній групі – $31,4 \pm 0,9$ року. Пацієнтів із НП обстежували та лікували згідно з чинними нормативними документами щодо курації цього контингенту хворих [10].

Наявність ЦМВІ-персистенції підтверджували позитивним виявленням CMV IgG в сироватці крові респондентів із наступним визначенням її давності (на підставі визначення ступеня авідності антитіл) [11].

Оцінювання імунологічного статусу включало дослідження клітинного (імунорегуляторний індекс (ІРІ), CD3, CD4, CD8, CD22) [12] та гуморального (секреторні IgA, IgM, IgG) імунітету [13], інтерпретували на підставі кількісного вмісту у грамах на літр та відсотках (%) у сироватці крові. В основі тесту IMMULITE 2000 CMV IgM – твердофазний хемілюмінесцентний імуноферментний аналіз. Для проведення одного тесту використовували 10 мкл сироватки або плазми, обробленої гепарином (на базі Українського лікувально-діагностичного центру у м. Києві) Під час вивчення гуморальної реактивації застосували принцип конкурентного імуноферментного аналізу (ІФА). У лунки планшета з іммобілізованим антигеном (IgA, IgM, IgG) вносили досліджуваний зразок і кон'югати (анти-IgA, анти-IgM, анти-IgG), мічені пероксидазою. Імуноглобуліни зі зразка конкурують з кон'югатами за зв'язок з антигеном на поверхні лунки. Після відмивки активність ферменту, зв'язаного на поверхні лунки планшета, проявляли додаванням субстрату та вимірювали при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність кольорової реакції зворотно пропорційна кількості імуноглобуліну в зразку.

Кінцевий розрахунок концентрації імуноглобулінів виконали за формулою:

$$C_{\text{дос}} = E_{\text{ст}} / E_{\text{дос}} \times C_{\text{ст}}$$

$C_{\text{дос}}$: концентрація імуноглобуліну в зразку;
 $E_{\text{ст}}$: оптична щільність стандарту;
 $E_{\text{дос}}$: оптична щільність зразка;
 $C_{\text{ст}}$: концентрація імуноглобуліну в стандарті.

Результати обчислень трактували за нормативними показниками: IgA – 1.4–2.0 г/л, IgM – 0.8–1.5 г/л, IgG – 8.0–12.0 г/л.

Принцип методу дослідження клітинного імунітету полягав в ідентифікації на клітинній мембрані характерних антиген-кластерів специфічними моноклональними антитілами (МАТ). На першому етапі відбувалась кон'югація до рецептора клітинної мембрани МАТ, після чого до МАТ додавали антивидові антисироватки, мічені флюорохромом, завдяки яким при люмінесцентній мікроскопії свічення давали клітини, що приєднали на своїй поверхні МАТ. Отже, підраховували кількість клітин, що дають люмінесцентне свічення, відповідно з кожним кластером моноклональних антитіл. Комплексне імунологічне обстеження пацієнтів здійснили в Алерго-імунологічному центрі (м. Вінниця).

Статистичне опрацювання результатів виконали на персональному комп'ютері за допомогою пакета статистичних програм SPSS 12.0 для Windows (Grand Pack, Serial Number 9593869). Використали параметричний тест Стьюдента для порівняння двох незалежних вибірок та одномірний дисперсійний аналіз ANOVA для

порівняння більше ніж 2 незалежних вибірок, виконали описову статистику. Під час вивчення середніх значень показників імунологічного статусу (ІС) у хворих на НП і практично здорових осіб, попередньо проаналізувавши вибірку за допомогою тесту Колмогорова–Смірнова, встановили, що в обох групах усі середні значення імунологічних показників були підпорядковані закону ненормального розподілу за Пуассоном ($p < 0,05$). Тому для статистичного опрацювання використали непараметричні тести: U-тест Манна–Уїтні для двох незалежних вибірок, H-тест Крускала–Волліса для порівняння понад двох незалежних вибірок. Значення U-критерію для обраного рівня статистичної похибки ($p = 0,05$ або $p = 0,01$) з критичним значенням U при заданій кількості вибірок порівняння інтерпретується:

– якщо отримане значення U менше, ніж табличне або дорівнює йому, то визнається статистична значущість різниці між рівнями ознаки у вибірках, що формуються (приймається альтернативна гіпотеза). Вірогідність відмінності тим вища, чим менше значення U.

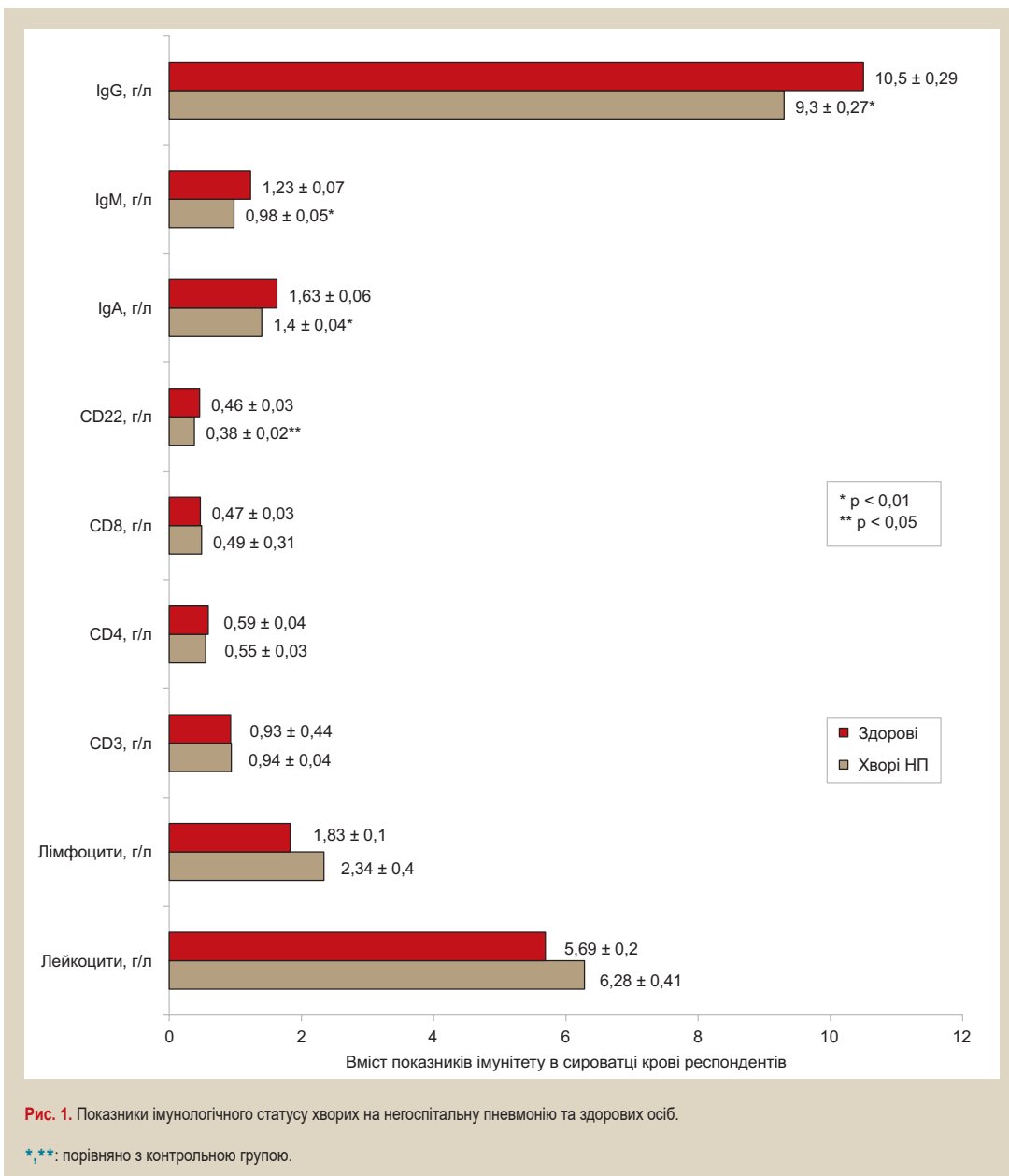
– якщо отримане значення U більше, ніж табличне, приймається нульова гіпотеза.

Статистична вірогідність за критерієм Стьюдента підтверджується при значенні похибки $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Виявили вірогідно значущу ($p = 0,003$) наявність ЦМВІ-персистенції у 80 (48,2 %) хворих на НП і 34 (20,5%) практично здорових осіб. Серед респондентів основної групи низьку авідність антитіл виявили у 7 хворих на НП (6,7 %), середній рівень – у 23 (21,9 %), високий – у 51 (48,6 %) пацієнта, $p = 0,007$. Респонденти контрольної групи характеризувались переважно високим ступенем авідності – 28 (45,9 %) осіб. Показники імунологічного статусу хворих на негоспітальну пневмонію та здорових осіб наведені на рис. 1 ($U > 2000$).

Дослідження середніх значень показників імунітету у групах порівняння залежно від віку пацієнтів виявило в основній групі статистично вірогідне підвищення ($\chi^2 = 8,479$; $p = 0,037$) відсоткового значення CD22 відповідно до збільшення віку пацієнтів – $15,50 \pm 7,19$ % серед осіб 18–20 років, $18,21 \pm 5,19$ % у віковій групі 20–29 років, $22,07 \pm 6,06$ % у віковій групі 30–39 років. Такий результат можна пояснити в аспекті ймовірності зіткнення організму з персистуючою хронічною інфекцією, яка збільшується з віком і на яку імунна система вироблятиме більшу кількість CD22. У контрольній групі подібну картину спостерігали за параметром середнього абсолютного значення CD8, що також свідчить про наявність персистуючої інфекції, ймовірність якої з віком зростає: серед респондентів до 20-річного віку показник дорівнював $0,37 \pm 0,01$ г/л, 20–29 років – $0,40 \pm 0,26$ г/л, 30–39 років – $0,46 \pm 0,22$ г/л, у групі 40–44 роки – $0,67 \pm 0,31$ г/л ($\chi^2 = 8,161$; $p = 0,043$). У групі практично здорових осіб відповідно до збільшення віку спостерігали зниження середнього відсоткового значення CD4: у віковій групі 18–20 років воно становило $40,00 \pm 0,01$ % проти $25,27 \pm 5,96$ % у віковій групі 30–39 років ($\chi^2 = 8,585$; $p = 0,037$). Зниження відносної кількості CD4 дає підстави судити про гіпореактивний



синдром із порушенням регуляторної ланки імунітету, що поглиблюється з віком.

Аналіз частотного розподілу респондентів залежно від порушень ІС виявив, що статистично значущим ($p = 0,032$) у групі хворих на НП було збільшення кількості осіб зі зниженим рівнем CD4 – 13 (12,4 %); у групі здорових – 4 (6,6 %). Встановили збільшення кількості пацієнтів, які мали клінічно значуще зниження рівня IgA – 51,4 % проти 17,0 % у групі контролю ($p = 0,005$), IgM – 41,0 % проти 19,7 % ($p = 0,018$) та IgG – 24,8 % проти 9,8 % у контрольній групі ($p = 0,009$). Ці дані також підтверджують вірогідно виражені зміни як у клітинній, так і в гуморальній ланці імунітету у групі хворих на НП порівняно зі здоровими. Такі зміни можуть свідчити про нездатність імунної системи до адекватної клітинної та гуморальної реактивації серед хворих на НП, що надалі може погіршити перебіг НП шляхом імуносупресивного коморбідного статусу.

У клінічному розумінні становить інтерес питання щодо залежності перебігу НП (за шкалою PORT) від зміни імунологічної реактивності. Серед обстежених хворих на НП I клас летальних наслідків визначили у 19 осіб, II клас – у 46, III клас ризику діагностували у 31 пацієнта з НП, IV клас – у 9. Вірогідно значущим було зниження середніх абсолютних і відносних значень кількісних показників CD3, CD4, CD8 відповідно до збільшення класу ризику летальних наслідків НП за шкалою PORT ($p < 0,0001$). Таку особливість виявили також за показниками середніх значень лейкоцитів, лімфоцитів, CD22 й секреторних імуноглобулінів, однак вона була невірогідною ($p > 0,05$). Оскільки, за даними фахової літератури, етіологічні збудники НП переважно впливають на показники гуморального імунітету та не мають прямого зв'язку з клітинною ланкою імунітету, виявлені результати можуть вказувати на наявність в організмі хворих на НП додаткового коморбідного

Таблиця 1. Середні значення показників імунологічного статусу хворих на НП за наявності або відсутності персистенції ЦМВІ відповідно до класу ризику фатальних подій (шкала PORT)

Показники ІС згідно з виявленням персистенції ЦМВІ	Середні значення показників ІС (M±m)				p*/p**
	Хворі НП I класу ризику	Хворі НП II класу ризику	Хворі НП III класу ризику	Хворі НП IV класу ризику	
Імуно-регуляторний індекс (ІРІ)					
- CMV IgG (-)	1,23 ± 0,28	1,25 ± 0,36	1,33 ± 1,15	-	0,988
- CMV IgG (+)	0,50 ± 0,34	1,42 ± 0,14	1,46 ± 0,16	1,33 ± 0,33	0,126
Лейкоцити					
- CMV IgG (-)	6,68 ± 0,76	6,22 ± 0,59	5,16 ± 0,43	-	0,590
- CMV IgG (+)	5,72 ± 1,01	6,42 ± 1,01	6,16 ± 0,42	6,29 ± 0,98	0,988
Лімфоцити, %					
- CMV IgG (-)	35,07 ± 3,04	31,75 ± 3,21	32,33 ± 3,92	-	0,744
- CMV IgG (+)	27,50 ± 6,78	35,15 ± 2,15	36,46 ± 2,41	36,89 ± 3,66	0,484
Лімфоцити, г/л					
- CMV IgG (-)	1,97 ± 0,20	1,59 ± 0,20	1,52 ± 0,17	-	0,303
- CMV IgG (+)	8,70 ± 6,86	1,92 ± 0,11	2,09 ± 0,21	2,07 ± 0,51	0,006**
CD3, %					
- CMV IgG (-)	58,07 ± 1,49	58,00 ± 1,90	57,00 ± 8,50	-	0,970
- CMV IgG (+)	53,50 ± 1,98	48,42 ± 1,50 p = 0,007	46,04 ± 2,01	33,67 ± 1,27	<0,0001**
CD3, г/л					
- CMV IgG (-)	1,22 ± 0,18	0,93±0,18	0,60±0,07	-	0,215
- CMV IgG (+)	0,95 ± 0,09	0,89±0,07	1,00±0,08	0,70±0,07	0,238
CD4, %					
- CMV IgG (-)	32,69 ± 1,38	33,00 ± 2,03	34,00 ± 7,02	-	0,948
- CMV IgG (+)	32,00 ± 2,27	27,34 ± 0,93* p = 0,015	26,07 ± 1,20	19,00 ± 1,05	<0,0001**
CD4, г/л					
- CMV IgG (-)	0,62 ± 0,05	0,47 ± 0,03	0,400 ± 0,069	-	0,056
- CMV IgG (+)	0,57 ± 0,07	0,56 ± 0,06	0,58 ± 0,06	0,40 ± 0,04	0,483
CD8, %					
- CMV IgG (-)	26,61 ± 1,18	27,37 ± 1,28	28,33 ± 3,71	-	0,805
- CMV IgG (+)	21,50 ± 0,96 p = 0,015	22,79 ± 0,96 p = 0,042	21,18 ± 1,33	15,22 ± 0,88	0,011**
CD8, г/л					
- CMV IgG (-)	0,55 ± 0,04	0,44 ± 0,05	0,53 ± 0,20	-	0,398
- CMV IgG (+)	0,46 ± 0,09	0,49 ± 0,05	0,51 ± 0,08	0,31 ± 0,04	0,552
CD22, %					
- CMV IgG (-)	20,23 ± 1,38	22,25 ± 2,16	25,66 ± 1,85	-	0,270
- CMV IgG (+)	21,50 ± 2,53	19,71 ± 1,04	18,00 ± 1,04	16,67 ± 1,99	0,309
CD22, г/л					
- CMV IgG (-)	0,44 ± 0,04	0,29 ± 0,02	0,27 ± 0,08	-	0,050*
- CMV IgG (+)	0,36 ± 0,02	0,36 ± 0,02	0,42 ± 0,04	0,35 ± 0,05	0,451
Ig A, г/л					
- CMV IgG (-)	1,58 ± 0,12	1,36 ± 0,16	1,51 ± 0,14	-	0,562
- CMV IgG (+)	1,27 ± 0,17	1,36 ± 0,08	1,39 ± 0,09	1,41 ± 0,12	0,937
Ig M, г/л					
- CMV IgG (-)	0,910 ± 0,117	0,95 ± 0,10	1,20 ± 0,06	-	0,482
- CMV IgG (+)	1,26 ± 0,19	0,89 ± 0,07	1,06 ± 0,12	0,89 ± 0,18	0,338
Ig G, г/л					
- CMV IgG (-)	10,05 ± 0,87	9,64 ± 0,63	9,49 ± 0,82	-	0,913
- CMV IgG (+)	8,67 ± 2,01	9,11 ± 0,40	9,19 ± 0,52	9,38 ± 0,95	0,970

p*: імовірність похибки в межах ЦМВІ-негативних хворих (Н-тест Крускала-Волліса);

p**: імовірність похибки в межах ЦМВІ-позитивних хворих (Н-тест Крускала-Волліса).

хронічного стану зі спрямованою патологічною дією на клітинний імунітет. По-друге, можна припустити, що не тільки важкість НП асоціюється з важкістю змін в показниках ІС хворих, що має бути вивчено надалі, коли як предмет спостереження буде обрано розподіл хворих на НП не за важкістю перебігу захворювання, а

за фактом наявності або відсутності персистенції ЦМВІ та ступенем її виразності.

Надалі науковий пошук стосувався взаємозв'язку перебігу НП за наявності або відсутності ЦМВІ-персистенції. Специфічні антитіла CMV IgG ідентифіковані у 80 (48,2 %) хворих на НП і 34 (20,5 %) практично здорових респондентів (p = 0,003). В основній групі ЦМВ-негативні пацієнти з НП вірогідно відрізнялись вищими відсотковими середніми значеннями імунологічних параметрів CD3 (p < 0,0001), CD4 (p < 0,0001), CD8 (p < 0,0001) та CD22 (p = 0,032) від ЦМВ-позитивних осіб (рис. 2).

Виявлена особливість дає можливість припустити, що при інфекційній патології респіраторного тракту, а саме НП, може бути додатковий провокуючий фактор для зміни реактивації імунної системи (в цій когорті хворих при анамнестичному запереченні наявності супутньої імуносупресивної патології маємо на увазі та досліджували персистуючу ЦМВІ), що надалі поглиблюватиме серйозність перебігу основного захворювання.

Отже, оскільки наявність ЦМВІ-персистенції вірогідно знижує імунологічну реактивність пацієнтів із НП, тривалість її наявності також може позначитись на перебігу та прогнозі НП. Давність ЦМВІ-персистенції розцінювали шляхом дослідження авідності CMV IgG. Низька авідність антитіл (<40 %) вказує на нетривалий період від початку ЦМВ-носійства, може виявлятися при гострій ЦМВІ. Середній рівень авідності антитіл (40–60 %) притаманний пацієнтам у період ЦМВІ-реконвалесценції та при її реактивації. Висока авідність (>60 %) вказує на ЦМВІ, яка тривало персистує. Оцінюючи залежність напруженості імунної системи за середніми значеннями показників ІС від давності ЦМВІ-персистенції, виявили серед хворих на НП вірогідно вищий вміст CD3 (47,353 ± 1,503 %) та CD4 (27,137 ± 0,992 %) в пацієнтів із високим ступенем авідності порівняно з тими, які мали середній (46,174 ± 2,044 % та 25,696 ± 0,944 % відповідно) або низький (39,429 ± 1,730 % та 22,429 ± 1,837 % відповідно) рівні авідності (p < 0,0001). Оскільки в пацієнтів із низьким рівнем авідності припускається перенесення гострої ЦМВІ в термін 3–4 місяці до обстеження, а середня авідність – це показник реконвалесценції, такі хворі, ймовірно, не матимуть високої антивірусологічної відповіді на ЦМВ, відповідно, їхній ІС не реагуватиме вираженою продукцією елементів клітинної ланки. Саме це спостерігали за рівнями CD3, CD4. З іншого боку, не виключена реактивація вже давно наявної ЦМВІ на тлі НП, оскільки результати ЦМВ-авідності пацієнтів до залучення в дослідження невідомі. Якщо у цій когорті була ЦМВІ-реактивація, що характеризується зниженням авідності специфічних антитіл, то порівняно нижчі середні значення CD3, CD4 у них будуть розцінені як явище клітинного типу імуносупресії. Виявили також порівняно нижче відсоткове значення CD8 у пацієнтів із високою авідністю, що дорівнювало 21,157 ± 0,854 % проти 21,304 ± 1,324 % у хворих із середнім ступенем авідності та 22,286 ± 3,006 % з легким ступенем авідності (p = 0,001). Виявлена особливість, ймовірно, пояснюється тривалою ЦМВІ персистенцією та, відповідно, її тривалим імуносупресуючим впливом, який результував у зниження CD8. Також у групі практично здорових осіб вірогідно нижчим (p = 0,03) є абсолютне середнє значен-

ня лімфоцитів у респондентів із високою ЦМВ-авідністю порівняно з тими, хто мав середню та низьку авідність.

Виконали порівняльний аналіз середніх показників ІС хворих на НП за наявності або відсутності персистенції ЦМВІ згідно з розподілом за класом ризику фатальних подій (шкала PORT) (табл. 1). Серед ЦМВ-позитивних хворих (81 респондент) на НП виявили 6 осіб із I класом ризику, 38 – з II класом, 28 – з III класом, 9 – з IV класом фатальних наслідків. Серед ЦМВ-негативних пацієнтів (24 особи) I клас ризику виявили 13 осіб, II клас – у 8, III клас мали 3 хворих на НП.

Вірогідно значущо нижчими були середні відсоткові значення показників CD3 ($p = 0,007$), CD4 ($p = 0,015$) та CD8 ($p = 0,042$) в пацієнтів із II класом ризику та CD8 ($p = 0,015$) в пацієнтів із I класом ризику порівняно з ЦМВ-негативними. З високим ступенем вірогідності ($p < 0,0001$) визначили в ЦМВ-позитивних хворих зниження середніх відсоткових значень CD3, CD4 відповідно до збільшення класу ризику летальних наслідків. Виявили, що абсолютне значення лімфоцитів ($p = 0,006$) та відсоткове значення CD8 ($p = 0,011$) також були нижчими у ЦМВ-позитивних хворих на НП із III, IV класами за шкалою PORT порівняно з тими, хто мав легший прогностичний перебіг НП відповідно до цієї шкали.

Виявлені дані свідчать: пацієнти з ЦМВ-персистенцією суттєво відрізняються від ЦМВ-негативних осіб за показниками ІС. Крім того, важкість НП у ЦМВ-позитивних респондентів прямо залежить від напруженості та реактивності імунітету. Якщо пацієнти з CMV IgG (+) характеризуються за показниками ІС гіпореактивним синдромом, вони матимуть гірший у клінічному розумінні перебіг НП, який пропорційно відповідатиме рівню імуносупресії. Серед ЦМВ-позитивних пацієнтів основної групи низьку авідність мали 7 пацієнтів, середній ступінь авідності – 23, високу – 51 пацієнт з НП. Значущо вірогідним є підвищення середніх значень CD3 ($p = 0,027$), CD4 ($p = 0,037$) у хворих із II класом ризику, лімфоцитів ($p = 0,028$) серед респондентів із III класом ризику, що, ймовірно, вказує на стійку імунологічну відповідь за наявності високого ступеня спорідненості в системі антиген-антитіло. За такої умови шанси на ЦМВ-реактивацію істотно знижуються, а відсутність ЦМВ-загострення не зумовлюватиме імуносупресію, що видно з високих значень ІС. Водночас серед респондентів із IV класом ризику за шкалою PORT рівень гуморального IgM виявився нижчим у пацієнтів із високою авідністю та становив $0,062 \pm 0,08$ г/л проти $2,00 \pm 0,01$ г/л у хворих із низьким ступенем авідності ($p = 0,016$). Сучасна імунологія розцінює це як результат наявності в організмі тривалої хронічної імуносупресивної патології, переважно вірусного походження. Порівнюючи пацієнтів із високим ступенем ЦМВ-авідності, встановили: середні відсоткові значення CD3 ($p = 0,003$), CD4 ($p = 0,004$), CD8 ($p = 0,034$) вірогідно були нижчими в пацієнтів із важчим у клінічному розумінні перебігом НП (відповідно до шкали PORT).

Висновки

1. Серед ЦМВ-позитивних хворих НП спостерігали статистично значуще превалювання респондентів із тривалою ЦМВІ (високим ступенем авідності CMV IgG).

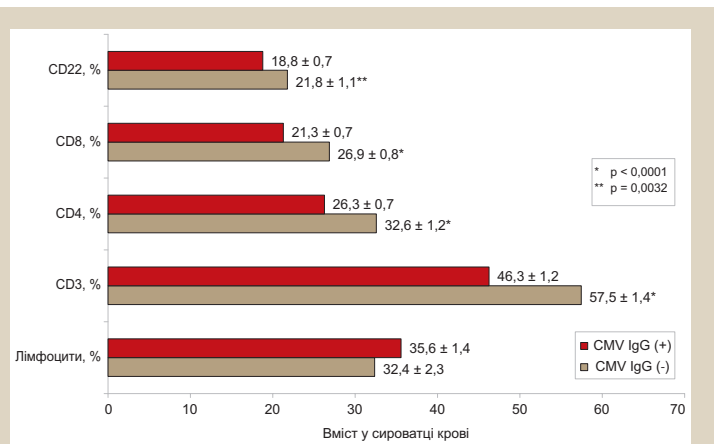


Рис. 2. Середні значення показників імунологічного статусу хворих на негоспітальну пневмонію та здорових осіб залежно від наявності або відсутності персистенції ЦМВІ.

*, **, порівняно з тими, у кого CMV IgG (+).

2. ЦМВ-позитивні пацієнти з НП вірогідно відрізняються від осіб без персистенції та практично здорових осіб за ІС. Так, напруженість клітинної (лімфоцити, CD3, CD4, CD8) і гуморальної (IgA, IgM, IgG) ланок імунітету вірогідно знижувалась із появою CMV IgG і поглиблювалась пропорційно до їх авідності (тривалості ЦМВІ), що можна розцінити як гіпореактивність у пацієнтів із ЦМВІ.

3. Важчий у клінічному розумінні перебіг НП (III та IV класу за PORT) асоціюється з наявністю ЦМВІ-персистенції та характеризується статистично значущим зниженням рівня лімфоцитів, CD3, CD4, CD8 у ЦМВ-позитивних хворих на НП порівняно з особами без персистенції.

Перспективи подальших досліджень. Результати підкреслюють значущість комплексного імунологічного та вірусологічного обстеження серед імунокomпетентного молодого контингенту хворих на НП для раннього прогнозування можливих ускладнень НП на імунологічному підґрунті. Виявлені зміни можуть мати продовження при детальному вивченні особливостей перебігу НП у ЦМВ-позитивних респондентів при різних імунологічних підтипах (згідно з превалюванням клітинної чи гуморальної імуносупресії), що дасть можливість визначитися з тактикою імюнокорекції.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Мороз Л. В., д-р мед. наук, професор, головний інфекціоніст Вінницької області, зав. каф. інфекційних хвороб із курсом епідеміології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Чічирельо-Константинович К. Д., аспірант каф. інфекційних хвороб із курсом епідеміології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

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

Дудник В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторах:

Мороз Л. В., д-р мед. наук, профессор, главный инфекционист Винницкой области, зав. каф. инфекционных заболеваний с курсом эпидемиологии Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Украина.
 Чичирель-Константинович К. Д., аспирант каф. инфекционных заболеваний с курсом эпидемиологии Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Украина.
 Константинович Т. В., д-р мед. наук, профессор каф. пропедевтики внутренней медицины Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Украина.
 Дудник В. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии № 2 Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Украина.

Information about authors:

Moroz L. V., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Infectionist of Vinnytsia region, Head of the Department of Infectious Diseases with the Course of Epidemiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.
 Chichirelo-Konstantynovych K. D., MD, Postgraduate student, Department of Infectious Diseases with the Course of Epidemiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.
 Konstantynovych T. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propedeutic to Internal Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.
 Dudnyk V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics №2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 15.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 26.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 01.03.2018

Список літератури

- [1] P517 Features of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease / P. Makarchuk, E. Belousova, E. Volchkova, E. Kudriavtseva // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2017. – Vol. 11. – Issue. 1. – P. 343–343.
- [2] Merhi B. Role for urinary biomarkers in diagnosis of acute rejection in the transplanted kidney / B. Merhi, G. Bayliss, R.Y. Gohh // *World journal of transplantation*. – 2015. – Vol. 5. – Issue 4. – P. 251.
- [3] Lytvynets, Ye. Ethio-pathogenetic Peculiarities of Diagnosis, Clinical Course and Treatment of Chronic Abacterial Prostatitis / Ye. Lytvynets, A. Fedoriv // *Galician Medical Journal*. – 2018. – Vol. 24. – Issue 4. – E201742.
- [4] Chichirelo-Konstantynovich K. Peculiarities of Immune Status among Young Patients with Community-Acquired Pneumonia (CAP) during Cytomegaloviral Persistence (CMVP) / K. Chichirelo-Konstantynovich, T. Konstantynovych, L. Moroz // *European Respiratory Journal*. – 2017. – Vol. 50. – Suppl 61. – PA987.
- [5] Мороз Л.В. Поширеність та особливості персистенції цитомегаловірусної інфекції при негоспітальній пневмонії / Л.В. Мороз, К.Д. Чичирель-Константинович, Т.В. Константинович // *Вісник морфології*. – 2015. – Vol. 21. – №2. – С. 404–407.
- [6] G61 (P) New mechanisms of formation of a generalised cytomegalovirus infection in newborns / A.Y. Levkovich, A.A. Afonin, M.A. Levkovich, L.V. Kravchenko // *British Paediatric Allergy Immunology and Infection and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. – 2016. – Vol. 101. – P. 35.
- [7] Necrotizing pneumonia due to clonally diverse *Staphylococcus aureus* strains producing Panton-Valentine leukocidin: the Czech experience / J. Rájová, R. Pantůček, P. Petráš // *Epidemiology & Infection*. – 2016. – Vol. 144. – Issue 3. – P. 507–515.
- [8] Ma W.Y. Changes in serum YKL-40 level and humoral immune function and their significance in children with recurrent pneumonia / W.Y. Ma, S. Peng, T. Zhang // *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*. – 2017. – Vol. 19. – Issue 4. – P. 425–429.
- [9] Terrazzini N. Cell-mediated immunity to human CMV infection: a brief overview / N. Terrazzini, F. Kern // *F1000Prime Rep*. – 2014. – Vol. 6. – P. 28.
- [10] Негоспітальна та госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія : методичний посібник / Ю.І. Фещенко, О.А. Голубовська, К.А. Гончаров. – К., 2013. – 122 с.
- [11] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. – 4th ed. NCCLS Document H3-A4. – Wayne, PA: NCCLS, 1998. – P. 35–49.
- [12] Лабораторная диагностика инфекционных болезней : справочник / под ред. акад. РАМН, д.м.н., проф. В.И. Покровского, д.б.н., проф. М.Г. Твороговой, к.м.н. Г.А. Шипулина. – М.: БИНОМ, 2014. – С. 113–119.
- [13] Мельник А.А. Клинические лабораторные тесты для практической медицины, их интерпретация / А.А. Мельник. – К.: Книга-плюс, 2011. – 288 с.

References

- [1] Makarchuk P., Belousova E., Volchkova E., & Kudriavtseva E. (2017). P517 Features of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(1), 343–343. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx002.641>.
- [2] Merhi B., Bayliss G., & Gohh R. Y. (2015). Role for urinary biomarkers in diagnosis of acute rejection in the transplanted kidney. *World journal of transplantation*, 5(4), 251. doi: [10.5500/wjt.v5.i4.251].
- [3] Lytvynets Y., & Fedoriv A. (2018). Ethio-pathogenetic Peculiarities of Diagnosis, Clinical Course and Treatment of Chronic Abacterial Prostatitis. *Galician Medical Journal*, 24(4), E201742. doi: 10.21802/gmj.2017.4.2.
- [4] Chichirelo-Konstantynovich K., Konstantynovych T., & Moroz L. (2017). Peculiarities of Immune Status among Young Patients with Community-Acquired Pneumonia (CAP) during Cytomegaloviral Persistence (CMVP). *European Respiratory Journal*, 50(61), PA987. doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA987.
- [5] Moroz L. V., Chichirelo-Konstantynovich K. D., & Konstantynovych T. V. (2015). Poшыrenist ta osoblyvosti persystensii tsytomegalovirusnoi infektsii pry nehospitalnii pnevmonii [Prevalance and characteristics of persistent cytomegalovirus infection with community-acquired pneumonia]. *Visnyk morfologii*, 21(2), 404–407. [in Ukrainian].
- [6] Levkovich A. Y., Afonin A. A., Levkovich M. A., & Kravchenko L. V. (2016). G61 (P) New mechanisms of formation of a generalised cytomegalovirus infection in newborns. *British Paediatric Allergy Immunology and Infection and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, 101, 35. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-310863.58>.
- [7] Rájová J., Pantůček R., Petráš P., Varbanovová I., Mašláňová I., & Beneš J. (2016). Necrotizing pneumonia due to clonally diverse *Staphylococcus aureus* strains producing Panton-Valentine leukocidin: the Czech experience. *Epidemiology & Infection*, 144(3), 507–15. doi: 10.1017/S0950268815001521.
- [8] Ma W. Y., Peng S., & Zhang T. (2017). Changes in serum YKL-40 level and humoral immune function and their significance in children with recurrent pneumonia. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*, 19(4), 425–429. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.04.013.
- [9] Terrazzini N., & Kern F. (2014). Cell-mediated immunity to human CMV infection: a brief overview. *F1000Prime Rep*, 6, 28. doi: [10.12703/P6-28].
- [10] Feshchenko Yu. I., Holubovska O. A., & Goncharov K. A. (2014). *Nehospitalna ta hospitalna (nozokomialna) pnevmonia u doroslykh osob: etiologia, patohenez, klasyfikatsia, diahnozyka, antybakteryialna terapiia [Community-acquired and nosocomial pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnostics, antibiotic therapy]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [11] National Committee for Clinical Laboratory Standards (1998). *Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture*. Wayne, Pa.: NCCLS.
- [12] Pokrovskij V. I., Tvorogova M. G., & Shipulin G. A. (Eds.) (2013). *Laboratornaya diagnostika infektsionnykh boleznej [Laboratory diagnostics of infectious diseases]*. Moscow: Binom. [in Russian].
- [13] Mel'nik A. A. (2011) *Klinicheskie laboratornye testy dlya prakticheskoy meditsyny, ikh interpretatsiya [Clinical laboratory tests for practical medicine, their interpretation]*. Kyiv: Kniga-plyus. [in Russian].

Сравнительная оценка первичной подагры и паранеопластической при раке легкого

О. В. Синяченко¹, Ю. В. Думанский¹, Е. Д. Егудина², О. Е. Чернышева¹,
Ф. А. Степко¹, Д. М. Федоров¹

¹Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина, ²Днепропетровская медицинская академия, г. Днипро, Украина

Рак легкого (РЛ) – наиболее частая причина развития так называемого паранеопластического синдрома (ПНПС), обусловленного сложными иммуновоспалительными, дегенеративными и сосудистыми дистантными изменениями. У больных подагрой увеличен риск развития РЛ, чем доказывается связь нарушений пуринового обмена и канцерогенеза. Паранеопластическая (неоплазменная) подагра – одно из относительно частых проявлений РЛ, но такие взаимоотношения заболеваний требуют дальнейшего изучения.

Цель работы – сравнить клинко-лабораторные особенности течения первичной подагры и заболевания у больных РЛ, которое, в свою очередь, сопоставить с течением опухолевого процесса при наличии других признаков ПНПС, выделить факторы риска.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 113 больных подагрой (97 мужчин и 16 женщин в возрасте от 33 до 79 лет), которых поделили на две группы: 1 – 54 пациента с первичной подагрой, 2 – 59 с паранеопластическим вариантом заболевания при РЛ. В 1 группе соотношение мужчин и женщин составило 26:1, во 2 – только 3:1, средний возраст – 50 и 59 лет соответственно. Клиническое течение подагры и опухолевого процесса во 2 (основной) группе сопоставили с таковым у 199 больных РЛ с наличием ПНПС (группа сравнения), который в целом констатирован в 15,5 % наблюдений РЛ. Пуриновый обмен оценивали по уровням в крови мочевой кислоты, оксипуринола, их почечным клиренсам, активности в сыворотке ксантиноксидазы, ксантиндезаминазы, аденозиндезаминазы и 5-нуклеотидазы.

Результаты. Паранеопластическая (неоплазменная) подагра развивается у 3,5 % от общего числа больных РЛ и у 22,9 % от числа с ПНПС. Она отличается от первичной (идиопатической) большей частотой развития болезни у женщин, вовлечения в процесс суставов рук и метаболического типа гиперурикемии, но реже диагностируемыми уролитиазом, периферическими тофусами, хронической формой артрита и отсутствием почечного типа нарушений пуринового обмена. Пациенты с опухолевой подагрой отличаются от остальных больных РЛ с ПНПС отсутствием двустороннего легочного процесса и среднедолевой его локализации, но относительно частым возникновением верхушечного рака Панкоста–Тобисаса, большими уровнями в крови мочевой кислоты и ксантиноксидазы. Развитие паранеопластической подагры зависит от течения РЛ (прорастания опухоли в грудную стенку и перикард, числа групп метастазов в отдаленных органах) и мощности химиотерапии, использования алкилантов и алкалоидов барвинка. От паранеопластической подагры зависит появление на фоне лечения миелодепрессии, лучевого пневмофиброза и острого тромбоза. Наличие подагры не ухудшает выживаемость больных РЛ с ПНПС. Больным РЛ, протекающим с гиперурикемией (>420 мкмоль/л у мужчин и >360 мкмоль/л у женщин), рекомендуется назначение в комплексе лечебных мероприятий ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола.

Выводы. Паранеопластическая подагра является частым проявлением ПНПС при РЛ, течение ее имеет свои особенности при сопоставлении с первичной подагрой и тесно связано с характером опухолевого процесса и мощностью химиотерапии, может определять развитие осложнений в процессе проводимых лечебных мероприятий. Представленные в работе сведения требуют дальнейшего сравнительного анализа других признаков ПНПС, сопоставления опухолевых и идиопатических вариантов патологии опорно-двигательного аппарата, кожных васкулитов и аутоиммунных системных синдромов, что, возможно, позволит разработать дополнительные прогностические критерии течения опухолевого процесса, повысит эффективность лечебных мероприятий и качество их контроля.

Ключевые слова:

подагра, рак легкого, паранеопластический синдром.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 775–781

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146579

E-mail: synyachenko@ukr.net

Порівняльне оцінювання первинної подагри та паранеопластичної при раку легень

О. В. Синяченко, Ю. В. Думанський, Є. Д. Єгудіна, О. Є. Чернишова, П. А. Степко, Д. М. Федоров

Рак легень (РЛ) – найбільш часта причина розвитку так званого паранеопластичного синдрому (ПНПС), зумовленого складними імунізапальними, дегенеративними й судинними дистантними змінами. У хворих на подагру збільшений ризик розвитку РЛ, що доводить зв'язок порушень пуринового обміну та канцерогенезу. Паранеопластична (неоплазменна) подагра – один із відносно частих проявів РЛ, але такі зв'язки захворювань потребують вивчення надалі.

Мета роботи – порівняти клініко-лабораторні особливості перебігу первинної подагри та захворювання у хворих на РЛ, яке, своєю чергою, зіставити з перебігом пухлинного процесу за наявності інших ознак ПНПС, виділити фактори ризику.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 113 хворих на подагру (97 чоловіків і 16 жінок віком від 33 до 79 років), яких поділили на дві групи: 1 – 54 пацієнти з первинною подагрою, 2 – 59 з паранеопластичним варіантом захворювання при РЛ. У 1 групі співвідношення чоловіків і жінок становило 26:1, у 2 – тільки 3:1, середній вік – 50 і 59 років відповідно. Клінічний перебіг подагри і пухлинного процесу в 2 (основній) групі зіставили з таким у 199 хворих на РЛ із наявністю ПНПС (група порівняння), який загалом констатували у 15,5 % спостережень РЛ. Пуриновий обмін оцінювали за рівнями у крові сечової кислоти, оксипуринолу, їхнім нирковим кліренсам, активністю в сироватці ксантиноксидази, ксантиндезаминази, аденозиндезаминази та 5-нуклеотидази.

Результати. Паранеопластична (неоплазменна) подагра розвивається у 3,5 % від загальної кількості хворих на РЛ та у 22,9 % від числа пацієнтів із ПНПС. Вона відрізняється від первинної (ідиопатичної) більшою частотою розвитку хвороби в

Ключові слова:

подагра, рак легень, паранеопластичний синдром.

Запорожський медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 775–781

жінок, залученням у процес суглобів рук і метаболічного типу гіперурикемії, але рідше спостерігають уролітіаз, периферійні тофуси, хронічну форму артриту й відсутність ниркового типу порушень пуринового обміну. Пацієнти з пухлинною подагрою відрізняються від решти хворих на РЛ із ПНПС відсутністю двобічного легеневого процесу та середньодольовою його локалізацією, але відносно частим виникненням верхівкового раку Ланкоста–Тобіаса, високими рівнями у крові сечової кислоти, ксантиноксидази. Розвиток паранеопластичної подагри залежить від перебігу РЛ (проростання пухлини у грудну стінку й перикард, кількості груп метастазів у віддалених органах) і потужності хіміотерапії, використання алкілантів, алкалоїдів барвінка. Від паранеопластичної подагри залежить поява на тлі лікування мієлодепресії, променевого пневмофіброзу та гострого тромбозу. Наявність подагри не погіршує виживаність хворих на РЛ із ПНПС. Хворим на РЛ, що має перебіг із гіперурикемією (>420 мкмоль/л у чоловіків і >360 мкмоль/л у жінок), рекомендується призначення в комплексі лікувальних заходів інгібітора ксантиноксидази алопуринолу.

Висновки. Паранеопластична подагра є частим проявом ПНПС при РЛ, перебіг її має свої особливості порівняно з первинною подагрою та тісно пов'язаний із характером пухлинного процесу, потужністю хіміотерапії, може визначати розвиток ускладнень у процесі здійснених лікувальних заходів. Наведені відомості потребують наступного порівняльного аналізу інших ознак ПНПС, зіставлення пухлинних та ідіопатичних варіантів патології опорно-рухового апарату, шкірних васкулітів та аутоімунних системних синдромів, що, можливо, дасть можливість розробити додаткові прогностичні критерії перебігу пухлинного процесу, підвищить ефективність лікувальних заходів та якість їх контролю.

Key words:

gout, lung cancer, paraneoplastic syndrome.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (6), 775–781

Comparative assessment of primary and paraneoplastic gout in lung cancer

O. V. Sniachenko, Yu. V. Dumanskyi, Ye. D. Yehudina, O. Ye. Chernyshova, P. A. Stepko, D. M. Fedorov

Introduction. Lung cancer (LC) is the most common cause of the so-called paraneoplastic syndrome (PNPS) development, caused by the complex immunoinflammatory, degenerative and vascular distant changes. The risk of LC development is increased in patients with gout which proves the connection between violations of purine metabolism and carcinogenesis. Paraneoplastic (neoplastic) gout is one of the relatively frequent manifestations of LC, but such a relationship of the diseases requires further study.

The objective of the study: to compare the clinical and laboratory course of primary gout and disease in the LC patients compared with the tumor process clinical course in the other signs of PNPS presence and to identify risk factors.

Materials and methods. 113 patients with gout (97 men and 16 women aged 33 to 79 years) were observed. They were divided into two groups: the first group consisted of 54 patients with primary gout and the second group consisted of 59 patients with paraneoplastic variant of LC. Whereas in the 1st group the ratio of men and women was 26:1, in the 2nd – only 3:1, and the average age was 50 and 59 years, respectively. The clinical course of gout and tumor process in the 2nd (main) group was compared with that in 199 LC patients with PNPS (comparison group), which was diagnosed in 15.5 % of LC observations. Purine metabolism was assessed by blood levels of uric acid and oxypurinol, their renal clearance, serum activity of xanthine oxidase, xanthine deaminase, adenosine deaminase, and 5-nucleotidase.

Results. Paraneoplastic (neoplastic) gout develops in 3.5 % of the LC patients and in 22.9 % of those with PNPS. It differs from the primary (idiopathic) gout by the greater frequency of the disease development in women, the hand joints involvement and the metabolic type of hyperuricemia, but less often observed urolithiasis, peripheral tophi, chronic form of arthritis and the absence of renal type of purine metabolism impairment. Patients with tumorous gout differ from other LC patients with PNPS by the absence of bilateral and median lobe localization of the lung process, but relatively frequent occurrence of Pancoast tumor, high levels of uric acid and xanthine oxidase in the blood. The development of paraneoplastic gout depends on the clinical course of the LC (tumor invasion into the thoracic wall and pericardium, the number of distant organs metastasis) and the power of chemotherapy, the use of alkylating antineoplastic agents and alkaloids. Treatment-associated myelodepression, radiation pneumofibrosis and acute thrombophlebitis development depends on paraneoplastic gout. The presence of gout does not worsen the survival of LC patients with PNPS. LC patients with hyperuricemia (>420 μmol/l in men and >360 μmol/L in women) should be prescribed with xanthine oxidase inhibitor – allopurinol in the complex of therapeutic measures.

Conclusions. Paraneoplastic gout is a frequent PNPS manifestation in LC, its course has peculiarities compared with the primary gout and is closely related to the tumor process character and the power of chemotherapy, it can determine the complications development in the course of therapeutic interventions. The data presented in the study require further comparative analysis of the other signs of PNPS, comparison of tumor and idiopathic variants of the musculoskeletal system lesion, cutaneous vasculitis and autoimmune systemic syndromes, which might assist in developing of the additional prognostic criteria for the tumor process clinical course, increasing the efficiency of therapy and its control quality.

Первичная (идиопатическая) подагра – наиболее распространенное ревматическое заболевание и самое частое среди всех артритов у мужчин [1], и заболеваемость повсеместно растет (за 20–25 лет – на 30–50 % [2]), достигая сейчас в популяции 6 % и более [3].

В структуре онкологической патологии лидирующие позиции занимает рак легкого (РЛ) [4,5], от которого ежегодная смертность в некоторых регионах увеличивается в среднем на 10 % [6]. РЛ (особенно его мелкоклеточный гистологический вариант и аденокарцинома) – наиболее частая причина развития так называемого паранеопластического синдрома (ПНПС) [7], непосредственно не связанного с первичной неоплазией и ее метастазами, а обусловленного сложными иммуновоспалительными, дегенеративными и сосудистыми дистантными изменениями [8,9]. Изучение особенностей течения ПНПС при РЛ стало одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии [10].

Необходимо отметить, что у больных подагрой увеличен риск развития РЛ, чем доказывается связь нарушений пуринового обмена и канцерогенеза [11,12]. В ходе крупномасштабных эпидемиологических

исследований установлено, что наличие у больных коморбидной подагры является фактором риска смертности от РЛ [13]. По результатам эпидемиологических исследований, выполненных С. F. Kuo et al. [14], подагра диагностирована у 4 % от числа людей в общей взрослой популяции, а злокачественные новообразования имели место у 7 % из них. Как считают P. Boffetta et al. [15], гиперурикемия является фактором риска канцерогенеза, а у 9 % от числа больных с развернутой картиной подагры эти авторы диагностировали злокачественные новообразования, что достоверно выше, чем в популяции. Паранеопластическая (неоплазменная) подагра – одно из относительно частых проявлений РЛ, но такие взаимоотношения заболеваний требуют дальнейшего изучения [16].

Цель работы

Сравнить клинико-лабораторные особенности течения первичной подагры и заболевания у больных РЛ, которое, в свою очередь, сопоставить с течением опухолевого процесса при наличии других признаков ПНПС, выделить факторы риска.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 113 больных подагрой (97 мужчин и 16 женщин в возрасте от 33 до 79 лет), которых поделили на две группы: 1 составили 54 пациента с первичной подагрой, 2 – 59 с паранеопластическим вариантом заболевания при РЛ. В 1 группе соотношение мужчин и женщин составило 26:1, во 2 – только 3:1 ($\chi^2 = 9,30$, $p = 0,002$), средний возраст – $50,30 \pm 1,08$ года и $58,70 \pm 1,23$ года соответственно ($t = 5,09$; $p < 0,001$). Таким образом, сравнительная оценка показала большее число при ПНПС больных женщин и лиц более старших возрастных групп.

Клиническое течение подагры и опухолевого процесса во 2 (основной) группе сопоставили с таковым у 199 больных РЛ с наличием ПНПС (группа сравнения), который в целом констатирован у 258 (15,5 %) из наблюдаемых 1669 пациентов, страдающих РЛ. Следовательно, подагра диагностирована у 3,5 % от общего числа больных РЛ и у 22,9 % от числа пациентов с ПНПС. На развитие подагры, по данным дисперсионного анализа Брауна–Форсайта, оказывали влияние сопутствующие ишемическая болезнь сердца (BF = 8,40, $p = 0,004$), сахарный диабет 2 типа (BF = 63,21, $p < 0,001$) и псориаз (BF = 10,58, $p = 0,001$), которые констатированы при ПНПС в 47,5 %, 32,2 % и 5,1 % случаев соответственно.

Среди лиц с ПНПС остеоартропатия Мари–Бамбергера диагностирована в 24,0 % случаев, ревматоидоподобный реактивный артрит – 15,9 %, периферическая полинейропатия – 14,3 %, дермато/полимиозит – 12,4 %, лейкоцитокластический васкулит – 10,5 %, паникулит Крисчена–Вебера – 10,1 %, дигитальный артериит – 8,5 %, склеродермический синдром – 6,6 %, фиброзиты и тендовагиниты – соответственно в 5,8 %, волчаночный синдром – 4,7 %, лимбический энцефалит – в 4,3 %, мембранозная нефропатия – в 3,9 %, фасциит, энтезопатии и миастенический синдром Ламберта–Итона –

соответственно в 3,5 %, альгодистрофия Зудека – 3,1 %, лимфаденит Кукучи–Фудзимото – 2,3 %, криоглобулинемический васкулит и синдром Шегрена – соответственно в 1,9 %.

Оценивали интегральный индекс тяжести опухолевого процесса (IWT) по формуле: $IWT = \ln[T + N^2 + (SM)^2]$, где \ln – натуральный логарифм, T – международный показатель характера первичной опухоли, N – международный показатель метастатического поражения региональных лимфатических узлов, SM – сумма метастазов в отдаленных органах. Средние параметры степени дифференциации опухоли составили $1,090 \pm 0,071$ балла, индекса стадии РЛ – $6,270 \pm 0,059$ о.е., IWT – $3,430 \pm 0,054$ о.е.

Для диагностики заболевания использовали методы рентгенографии и сонографии легких и суставов, бронхоскопии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии легких (аппараты «Multix-Compact-Siemens», Германия, «Somatom-Emotion-6-Siemens», Германия, «Gygoscan-Intera-Philips», Нидерланды, «Siemens-RDS-Eclipse-RD», Германия, «Olympus-GIF-Q20», Япония, «Envisor-Philips», Нидерланды). С помощью биоанализаторов «BS-200» (Китай) и «Olympus-AU-640» (Япония) изучали в сыворотке крови и моче параметры мочевой кислоты (AU) и креатинина (Cr) с подсчетом их почечных клиренсов (C_{AU} и C_{Cr}). Показатели оксипуринола (OP) в сыворотке крови и его клиренса (C_{OP}) определяли расчетным методом [17]. Активности в сыворотке крови ферментов пуринового обмена (ксантиноксидазы – XO, ксантиндезаминазы – XD, аденозиндезаминазы – AD, 5-нуклеотидазы – NT) исследовали спектрофотометрически (спектрофотометр «СФ-46», РФ).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (SE), коэффициенты непараметрической корреляции Кендалла (t), критерии однофакторного дисперсионного анализа Брауна–Форсайта (BF) и многофакторного Уилкоксона–Рао (WR), сравнительного параметрического анализа Стьюдента (t) и непараметрического Макнемара–Фишера (χ^2), а также достоверность показателей (p). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

По сравнению с первичной, при паранеопластической подагре в 2,5 раза чаще наблюдали вовлечение в процесс суставов рук ($\chi^2 = 7,95$, $p = 0,005$), но в 2,8 и 3,2 раза соответственно реже отмечали уrolитиаз ($\chi^2 = 7,54$, $p = 0,006$) и периферические тофусы ($\chi^2 = 16,87$, $p < 0,001$). Если в случаях 1 группы соотношение интермиттирующей и хронической формы подагрического артрита составило 1:3, то во 2 группе с неоплазменной подагрой – 2:1 ($\chi^2 = 19,63$, $p < 0,001$). Гиперурикемия (>420 мкмоль/л для мужчин и >360 мкмоль/л для женщин) на момент обследования обнаружена у 55,6 % больных 1 группы и 78,0 % 2 группы ($\chi^2 = 6,43$, $p = 0,011$). При вторичной (паранеопластической) подагре отсутство-

Таблица 1. Показатели пуринового обмена у больных подагрой (M ± SD ± SE)

Показатели	Группы больных		Отличие групп	
	первичная подагра (n = 54)	неоплазменная подагра (n = 59)	t	p
AU, мкмоль/л	468,80 ± 147,06 ± 20,01	558,20 ± 151,20 ± 19,69	3,28	0,002
C _{AU} , мл/мин	6,90 ± 3,37 ± 0,46	6,90 ± 3,41 ± 0,44	0,03	0,975
C _{AU} /C _{Cr} , %	10,10 ± 8,26 ± 1,12	10,10 ± 8,00 ± 1,04	0,01	0,998
OP, мкмоль/л	93,90 ± 56,90 ± 7,74	101,40 ± 63,48 ± 8,26	0,66	0,511
C _{OP} , мл/мин	16,90 ± 6,81 ± 0,93	16,50 ± 6,80 ± 0,89	0,30	0,762
C _{AU} /C _{OP} , %	58,40 ± 62,94 ± 8,57	58,80 ± 60,66 ± 7,90	0,04	0,970
XO, нмоль/мл/мин	6,50 ± 3,39 ± 0,48	10,20 ± 4,67 ± 0,57	4,87	<0,001
XD, нмоль/мл/мин	8,60 ± 5,20 ± 0,71	8,50 ± 5,01 ± 0,65	0,08	0,937
AD, нмоль/мл/мин	11,90 ± 16,10 ± 2,20	12,00 ± 15,39 ± 2,02	0,03	0,974
NT, нмоль/мл/мин	6,00 ± 0,99 ± 0,14	6,00 ± 0,98 ± 0,13	0,29	0,776

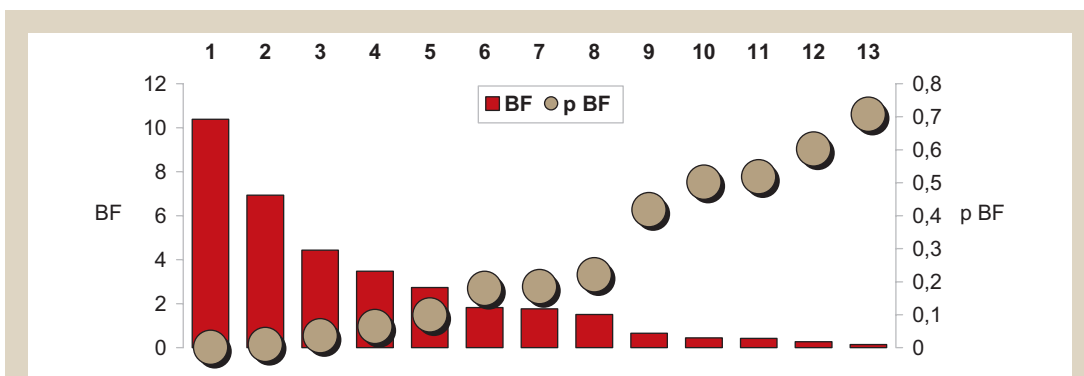


Рис. 1. Влияние отдельных признаков РЛ на развитие паранеопластической подагры.

1: число групп метастазов в отдаленных органах; 2: прорастание опухоли в перикард; 3: прорастание опухоли в грудную стенку; 4: прорастание опухоли в ребро; 5: число групп метастазов в лимфатических узлах; 6: обтурационный ателектаз; 7: прорастание опухоли в трахею; 8: прорастание опухоли в пищевод; 9: экссудативный плеврит; 10: число групп метастазов в скелете; 11: компрессионный синдром; 12: сдавление опухолью возвратного нерва; 13: сдавление опухолью верхней полой вены.

вали наблюдения «почечного типа» гиперурикемии, но были чаще (на 54,8 %) случаи «метаболического типа» ($\chi^2 = 24,06$, $p < 0,001$).

Первая и вторая группы с РЛ не отличались по полу, возрасту пациентов, форме опухолевого процесса и его гистологическому варианту. Вместе с тем, при наличии подагры отсутствовали случаи двустороннего и среднедолевого варианта поражения легких ($\chi^2 = 6,40$, $p = 0,041$), но в 4,4 раза чаще диагностировали верхушечный рак Панкоста–Тобиаса ($\chi^2 = 5,65$, $p = 0,018$).

Как видно из таблицы 1, у больных с паранеопластической подагрой оказались достоверно выше на 19 % показатели урикемии ($t = 3,18$, $p = 0,002$) и на 57 % активности XO ($t = 4,87$, $p < 0,001$), другие параметры пуринового обмена были одинаковыми. Необходимо отметить, что до обследования пациенты обеих групп не получали урикодепрессивные препараты, однако существует настоятельная необходимость использовать ингибитор XO аллопуринол при гиперурикемии и подагре у больных РЛ в комплексном лечении.

В случаях первичной подагры с возрастом пациентов повышаются показатели C_{AU}/C_{Cr} (BF = 2,63, $p = 0,008$; $t = +0,269$, $p < 0,001$) и OP (BF = 4,91, $p < 0,001$; $t = +0,284$, $p < 0,001$), что не наблюдали при паранеопластическом заболевании, продемонстрировано дисперсионным анализом Брауна–Форсайта и корреляционным Кендалла. Следует подчеркнуть, что у больных с первичной подагрой от формы артрита за-

висят уровни AU (BF = 21,42, $p < 0,001$) и AD (BF = 13,98, $p < 0,001$), от продолжительности заболевания – OP (BF = 1,82, $p = 0,035$), от типа нефропатии – активность XD (BF = 41,59, $p < 0,001$).

Обсуждение

На рис. 1 представлены связи неоплазменной подагры с отдельными признаками течения РЛ. Отобрали те, которые одновременно имели достоверные дисперсионные связи Брауна–Форсайта и корреляционные Кендалла. Оказалось, что к таковым относятся прорастание опухоли в грудную стенку (BF = 4,43, $p = 0,036$; $t = +0,130$, $p = 0,002$) и перикард (BF = 6,93, $p = 0,009$; $t = +0,162$, $p < 0,001$), а также число групп метастазов в отдаленных органах (BF = 10,40, $p = 0,001$; $t = -0,205$, $p < 0,001$). В этой связи нужно отметить, что прорастание опухоли в перикард отмечено только при наличии подагры ($\chi^2 = 6,80$, $p = 0,009$), прорастание в грудную стенку установлено у таких больных в 3,9 раза чаще ($\chi^2 = 8,38$, $p = 0,004$), тогда как число групп метастазов в отдаленных органах было на 35 % меньше ($\chi^2 = 5,41$, $p = 0,020$).

ПНПС, как правило, протекает с ревматологическими, дерматологическими, эндокринологическими, неврологическими и нефрологическими проявлениями [18]. Как показали M. Miret et al. [19], аутоиммун-

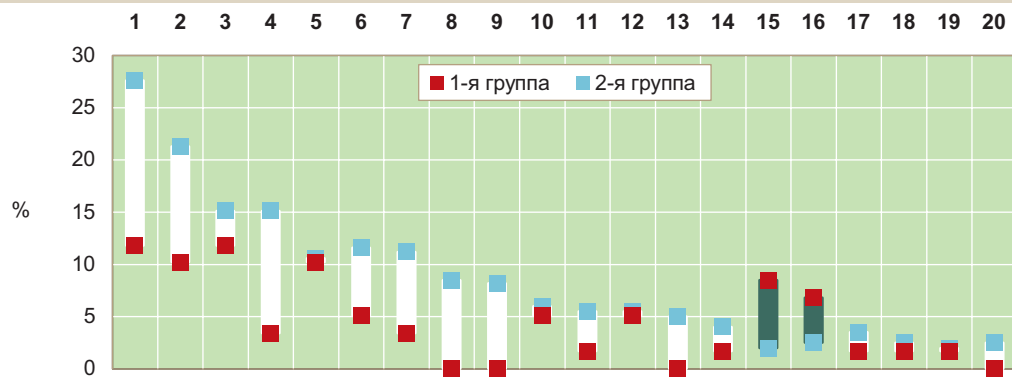


Рис. 2. Различия частоты развития отдельных признаков ПНПС у больных РЛ 1 и 2 групп (%).

1: остеоартропатия; 2: ревматоидоподобный артрит; 3: периферическая нейропатия; 4: дерматомиозит/полимиозит; 5: лейкоцитокластический васкулит; 6: панникулит; 7: цифровой артериит; 8: склеродермический синдром; 9: фиброзиты; 10: тендовагиниты; 11: волчаночный синдром; 12: лимбический энцефалит; 13: нефропатия; 14: фасциит; 15: энтезопатии; 16: синдром Ламберта-Итона; 17: альгодистрофия; 18: синдром Кукучи-Фудзимото; 19: криоглобулинемический васкулит; 20: синдром Шегрена.

ные паранеопластические нарушения отмечают у больных немелкоклеточным и мелкоклеточным РЛ в соотношении 1:9. Помимо подагры, остеоартропатия, ревматоидоподобный артрит, миозит, тендовагиниты и другие ревматические поражения опорно-двигательного аппарата возникают у 15 % от числа больных РЛ [20].

В группе РЛ с подагрой отмечали от 1 до 7 признаков ПНПС на одного больного (в среднем $1,970 \pm 0,229$), тогда как у остальных пациентов – от 1 до 8 ($1,640 \pm 0,089$; различия не достоверны). Как видно по рис. 2, фиброзиты и склеродермический синдром при наличии подагры отсутствовали ($\chi^2 = 4,72$, $p = 0,030$ и $\chi^2 = 5,40$, $p = 0,020$ соответственно), остеоартропатия диагностирована в 2,3 раза реже ($\chi^2 = 6,20$, $p = 0,013$), а дермато/полимиозит – в 4,4 раза ($\chi^2 = 5,72$, $p = 0,017$), при этом паранеопластическая подагра сопровождалась в 4,3 раза более частым появлением энтезопатий ($\chi^2 = 5,65$, $p = 0,018$).

Изучали мощность радиохимиотерапии (W), когда средние дозы использованных препаратов и дозы облучения $\{<M+SD\}$ определяли как минимальные в 1 балл, дозы $\{M+SD+M+2SD\}$ – как умеренные в 2 балла, $\{M+2SD+M+3SD\}$ – как высокие в 3 балла и $\{>M+3SD\}$ – как очень высокие в 4 балла. Мощность терапии W подсчитывали по формуле: $W=(a+b+c+d):n$, где «a», «b», «c», «d» – соответственно количество зон облучения или препаратов в 1, 2, 3 и 4 балла, «n» – общее число зон облучения или общее количество использованных препаратов. Однофакторный дисперсионный анализ Брауна-Форсайта свидетельствовал, что W химиотерапии оказывала воздействие на развитие подагры у больных РЛ (BF = 5,86, $p = 0,016$), в том числе таких групп препаратов, как алкиланта – дакарбазин, ифосфамид, циклофосфамид, ломустин (BF = 4,39, $p = 0,037$) и алкалоиды барвинка – винбластин, винкристин (BF = 8,86, $p = 0,003$).

По данным многофакторного анализа Уилкоксона-Рао, наличие подагры оказывало влияние на интегральный характер осложнений радиохимиотерапии (WR = 7,42, $p < 0,001$). От паранеопластической

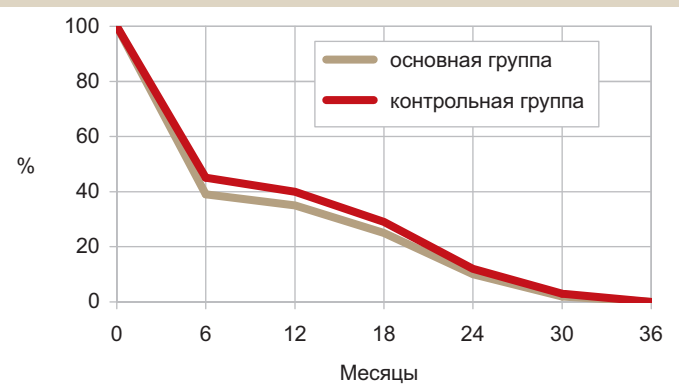


Рис. 3. Показатели трехлетней выживаемости больных РЛ с ПНПС основной и контрольной групп.

подагры зависели появления на фоне лечения миело-депрессии (BF = 13,78, $p < 0,001$), лучевого пневмофиброза (BF = 3,98, $p = 0,019$) и острого тромбоза (BF = 3,87, $p = 0,046$).

Как видно из рис. 3, трехлетняя выживаемость больных РЛ с ПНПС при наличии подагры и без таковой мало отличалась, а средняя продолжительность жизни умерших больных в основной и контрольной группах была также примерно одинаковой, составляя $14,50 \pm 1,41$ месяца и $15,10 \pm 1,66$ месяца соответственно.

Выводы

1. Паранеопластическая (неоплазменная) подагра развивается в 4 % наблюдений РЛ, отличается от первичной (идиопатической) большей частотой развития болезни у женщин, вовлечения в процесс суставов рук и метаболического типа гиперурикемии, но реже диагностируемыми уролитиазом, периферическими тофусами, хронической формой артрита и отсутствием почечного типа нарушений пуринового обмена.

2. Пациенты с опухолевой подагрой отличаются от остальных больных РЛ с ПНПС отсутствием двусто-

ронного легочного процесса и среднедолевой его локализации, но относительно частым возникновением верхушечного рака Панкоста–Тобиаса, большими уровнями в крови АУ и ХО.

3. Развитие паранеопластической подагры зависит от течения РЛ (прорастания опухоли в грудную стенку и перикард, числа групп метастазов в отдаленных органах) и мощности химиотерапии, использования алкилантов и алкалоидов барвинка.

4. Наличие подагры не ухудшает выживаемость больных РЛ с ПНПС.

Перспективы дальнейших исследований. Представленные в работе данные диктуют необходимость при наличии гиперурикемии у больных РЛ оценки целесообразности урикодепрессивной терапии ингибитором ХО аллопуринолом, требуют дальнейшего сравнительного анализа других признаков ПНПС, сопоставления опухолевых и идиопатических вариантов патологии опорно-двигательного аппарата, кожных васкулитов и аутоиммунных системных синдромов, что, возможно, позволит разработать дополнительные прогностические критерии течения опухолевого процесса, повысит эффективность лечебных мероприятий и качество их контроля.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Синяченко О. В., д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. НАМН Украины, зав. каф. внутренней медицины № 1, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина, заслуженный деятель науки и техники Украины.
Думанский Ю. В., д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. НАМН Украины, ректор, профессор каф. онкологии и радиологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина, заслуженный деятель науки и техники Украины.
Егудина Е. Д., д-р мед. наук, доцент каф. внутренней медицины З, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр.
Чернышева О. Е., д-р мед. наук, профессор каф. педиатрии, проректор по научной работе, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина.
Степко Ф. А., аспирант каф. онкологии и радиологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина.
Федоров Д. М., аспирант каф. онкологии и радиологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина.

Відомості про авторів:

Синяченко О. В., д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, зав. каф. внутрішньої медицини № 1, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна, заслужений діяч науки та техніки України.
Думанський Ю. В., д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, ректор, професор каф. онкології та радіології, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна, заслужений діяч науки та техніки України.
Єгудіна Є. Д., д-р мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини З, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
Чернишова О. Є., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії, проректор з наукової роботи, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна.
Степко П. А., аспірант каф. онкології та радіології, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна.
Федоров Д. М., аспірант каф. онкології та радіології, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна.

Information about authors:

Syniachenko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (NAMS of Ukraine), Honored Scientist and Technician of Ukraine, Laureate of the State Prize of Ukraine, Head of Department of Internal Medicine № 1, Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lyman.
Dumanskiy Yu. V., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (NAMS of Ukraine), Honored Scientist and Technician of Ukraine, Rector, Professor of the Oncology and Radiology Department, Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lyman.
Yehudina Ye. D., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 3, SI "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.
Chernyshova O. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Pediatrics Department, Pro-rector in Scientific Work, Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lyman.
Stepko P. A., MD, Postgraduate Student of the Oncology and Radiology Department, Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lyman.
Fedorov D. M., MD, Postgraduate Student of the Oncology and Radiology Department, Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lyman.

Надійшла до редакції / Received: 17.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 29.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 12.06.2018

Список литературы

- Roddy E. Epidemiology of gout / E. Roddy, H.K. Choi // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2014. – Vol. 40. – Issue 2. – P. 155–75.
- Kiadaliri A.A. Burden of gout in the Nordic region, 1990–2015: findings from the Global Burden of Disease Study 2015 / A.A. Kiadaliri, T. Uhlig, M. Englund // *Scand J Rheumatol.* – 2018. – Vol. 47. – Issue 5. – P. 410–417.
- Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study / C.F. Kuo, M.J. Grainge, L.C. See, et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2016. – Vol. 17. – P. 13.
- Gradalska-Lampart M. Lung cancer in Podkarpackie region in the years 2002–2011 / M. Gradalska-Lampart, B. Karczmarek-Borowska, A.U. Radziszewska // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2015. – Vol. 83. – Issue 2. – P. 109–119.
- Latimer K.M. Lung cancer: clinical presentation and diagnosis / K.M. Latimer // *FP. Essent.* – 2018. – Vol. 464. – Issue 1. – P. 23–6.
- Trend analysis of cancer mortality in the jinchang cohort, China, 2001–2010 / H.M. Qu, Y.N. Bai, N. Cheng, et al. // *Cheng Biomed. Environ. Sci.* – 2015. – Vol. 28. – Issue 5. – P. 364–9.
- Psychosis as a sequelae of paraneoplastic syndrome in small-cell lung carcinoma: A psycho-neuroendocrine interface / C.M. Wilkins, V.L. Johnson, R.E. Fargason, B. Birur // *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses.* – 2017. – Nov 22.
- Generalized pruritus preceding paraneoplastic neuropathy / B. Héban, N. Miret, L. Berthelot, et al. // *J. Clin. Neurosci.* – 2016. – Vol. 26. – P. 156–7.
- Anti-NXP2-positive paraneoplastic dermatomyositis with histopathologic changes confined to the acrosyringia / J.L. Ramirez-Bellver, E. Macías, C. Bernárdez, et al. // *Am. J. Dermatopathol.* – 2017. – Vol. 39. – Issue 1. – e3–e7.
- Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature / V. Durieux, M. Coureau, A.P. Meert, et al. // *Lung Cancer.* – 2017. – Vol. 106. – P. 102–9.
- Increased risk of cancer in relation to gout: a review of three prospective cohort studies with 50,358 subjects / W. Wang, D. Xu, B. Wang, et al. // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol. 2. – P. 1–6.
- Allopurinol dose escalation and mortality among patients with gout: a national propensity-matched cohort study / B.W. Coburn, K. Michaud, D.A. Bergman, T.R. Mikuls // *Arthritis Rheumatol.* – 2018. – Vol. 70. – Issue 8. – P. 1298–1307.
- Cancer risk associated with chronic diseases and disease markers: prospective cohort study / H. Tu, C.P. Wen, S.P. Tsai, et al. // *BMJ.* – 2018. – Issue 360. – k134.
- Increased risk of cancer among gout patients: a nationwide population study / C.F. Kuo, S.F. Luo, L.C. See, et al. // *Joint Bone Spine.* – 2012. – Vol. 79. – Issue 4. – P. 375–8.

- [15] A prospective study of gout and cancer / P. Boffetta, C. Nordenvall, O. Nyrén, W. Ye // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2009. – Vol. 18. – Issue 2. – P. 127–32.
- [16] Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer / N. Kanaji, N. Watanabe, N. Kita, et al. // *World J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 5. – Issue 3. – P. 197–223.
- [17] Hande K.R. Severe allopurinol toxicity: dosirption and dridelines for prevention in patients with renal insufficiency / K.R. Hande, S.M. Noone, W.J. Stone // *Am. J. Med.* – 1984. – Vol. 76. – Issue 1. – P. 47–56.
- [18] Paraneoplastic syndromes: the way to an early diagnosis of lung cancer / B. Paraschiv, C.C. Diaconu, C.L. Toma, M.A. Bogdan // *Pneumologia.* – 2015. – Vol. 64. – Issue 2. – P. 14–9.
- [19] Potential paraneoplastic syndromes and selected autoimmune conditions in patients with non-small cell lung cancer and small cell lung cancer: A population-based cohort study / M. Miret, E. Horváth-Puhó, A. Déruaz-Luyet, et al. // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12. – Issue 8. – P. 0181564.
- [20] Pileckyte M. Paraneoplastic rheumatic syndromes / M. Pileckyte, R. Baliūnaite, V. Tamulaitiene // *Medicina.* – 2018. – Vol. 39. – Issue 5. – P. 443–7.

References

- [1] Roddy, E., & Choi, H. K. (2014) Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*, 40(2), 155–75. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.001.
- [2] Kiadaliri, A. A., Uhlig, T., & Englund M. (2018) Burden of gout in the Nordic region, 1990–2015: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Scand J Rheumatol*, 47(5), 410–417. doi: 10.1080/03009742.2017.1405461.
- [3] Kuo, C. F., Grainge, M. J., See, L. C., Yu, K. H., Luo, S. F., Zhang, W., & Doherty, M. (2016) Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther*, 17, 13. doi: 10.1186/s13075-015-0522-8.
- [4] Gradalska-Lampart, M., Karczmarek-Borowska, B., & Radziszewska, A. U. (2015) Lung cancer in Podkarpackie region in the years 2002–2011. *Pneumonol Alergol Pol*, 83(2), 109–19. doi: 10.5603/PiAP.2015.0018.
- [5] Latimer, K. M. (2018) Lung cancer: clinical presentation and diagnosis. *FP Essent*, 464(1), 23–6.
- [6] Qu, H. M., Bai, Y. N., Cheng, N., Dai, M., Zheng, T. Z., Wang, D., et al. (2015) Trend analysis of cancer mortality in the jinchang cohort, China, 2001–2010. *Biomed Environ Sci*, 28(5), 364–9. doi: 10.3967/bes2015.050.
- [7] Wilkins, C. M., Johnson, V. L., Fargason, R. E., & Birur, B. (2017) Psychosis as a sequelae of paraneoplastic syndrome in small-cell lung carcinoma: A psycho-neuroendocrine interface. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, doi: 10.3371/CSRP.CWVJ.111717.
- [8] Hébant, B., Miret, N., Berthelot, L., Jaafar, M., Maltête, D., & Lefaucheur, R. (2016) Generalized pruritus preceding paraneoplastic neuropathy. *J Clin Neurosci*, 26, 156–7. doi: 10.1016/j.jocn.2015.09.015.
- [9] Ramírez-Bellver, J. L., Macías, E., Bernárdez, C., López-Robles, J., Vegas-Sánchez, M. D., Díaz-Recuero, J. L., et al. (2017) Anti-NXP2-positive paraneoplastic dermatomyositis with histopathologic changes confined to the acrosyringia. *Am J Dermatopathol*, 39(1), e3–e7. doi: 10.1097/DAD.0000000000000694.
- [10] Durieux, V., Coureau, M., Meert, A. P., Berghmans, T., & Sculier, J. P. (2017) Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature. *Lung Cancer*, 106, 102–9. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.01.015.
- [11] Wang, W., Xu, D., Wang, B., Yan, S., Wang, X., Yin, Y., et al. (2015) Increased risk of cancer in relation to gout: a review of three prospective cohort studies with 50,358 subjects. *Mediators Inflamm.* 2, 1–6. doi: 10.1155/2015/680853.
- [12] Coburn, B. W., Michaud, K., Bergman, D. A., & Mikuls, T. R. (2018) Allopurinol dose escalation and mortality among patients with gout: a national propensity-matched cohort study. *Arthritis Rheumatol*, 70(8), 1298–1307. doi: 10.1002/art.40486.
- [13] Tu, H., Wen, C. P., Tsai, S. P., Chow, W. H., Wen, C., Ye, Y., et al. (2018) Cancer risk associated with chronic diseases and disease markers: prospective cohort study. *BMJ*, 360, k134. doi: 10.1136/bmj.k134.
- [14] Kuo, C. F., Luo, S. F., See, L. C., Chou, I. J., Fang, Y. F., & Yu, K. H. (2012) Increased risk of cancer among gout patients: a nationwide population study. *Joint Bone Spine*, 79(4), 375–8. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.09.011.
- [15] Boffetta, P., Nordenvall, C., Nyrén, O., & Ye, W. (2012) A prospective study of gout and cancer. *Eur J Cancer Prev*, 18(2), 127–32. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328313631a.
- [16] Kanaji, N., Watanabe, N., Kita, N., Bando, S., Tadokoro, A., Ishii, T., et al. (2014) Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol*, 5(3), 197–223. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.197.
- [17] Hande, K. R., Noone, S. M., & Stone, W. J. (1994) Severe allopurinol toxicity: description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*, 76(1), 47–56.

Особенности клеточного звена иммунной системы у мужчин с нарушением репродуктивной функции в зависимости от типа употребляемых алкогольных напитков

Л. Л. Воронцова, М. Е. Журавлева, А. А. Михеев, В. А. Коваленко

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Украина

Ключевые слова:

алкоголя
употребление,
спермы
оплодотворяющая
способность,
клеточный
иммунитет.

Запорожский
медицинский
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 6(111). –
С. 782–787

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.6.146587

E-mail:
zmapo32@gmail.com

Актуальность исследования основана на недостаточной информативности и отсутствии четких сведений о влиянии алкогольных напитков как на субпопуляционный состав лимфоцитов в частности, так и на фертильность эякулята в целом.

Цель работы – изучение особенностей клеточного звена иммунной системы у мужчин с нарушением репродуктивной функции в зависимости от типа и количества употребляемого алкоголя.

Материалы и методы. Обследованы 74 мужчины в возрасте от 20 до 55 лет, которых поделили на 3 группы. Контрольную группу составили 17 фертильных, практически здоровых мужчин, которые не употребляют никаких спиртных напитков и имеют 1–2 детей. Вторую группу (сравнения) составили 17 мужчин без нарушений фертильности, которые употребляют, но не злоупотребляют всеми типами спиртных напитков (1–2 дозы алкоголя примерно раз в 1–3 месяца). Третью группу составили 40 мужчин с нарушениями фертильных свойств эякулята, которые злоупотребляют алкогольными напитками (6 и более единиц алкоголя за раз или 22 и более доз в неделю). В зависимости от типа алкоголя эта группа разделена на 3 подгруппы: За подгруппу составляли 13 пациентов, злоупотребляющих крепкими алкогольными напитками; 3б – 15 пациентов, злоупотребляющих пивом; 3в («смешанная» группа) – 12 пациентов, злоупотребляющих пивом и крепкими алкогольными напитками. Всем мужчинам проведено комплексное исследование, включающее опрос с помощью скрининг-теста AUDIT и оценку показателей клеточного звена специфического иммунитета.

Результаты. У всех обследованных мужчин (как с нарушениями репродуктивной функции, так и без) установлен вторичный Т-клеточный иммунодефицит, а усугубляющим фактором (приводящим к более глубоким нарушениям иммунитета) было потребление различных типов спиртных напитков.

Выводы. Прием различных типов спиртных напитков повышает иммуногенность собственных белков и, как следствие, вызывает аутоиммунный ответ: в большей мере при приеме пива – признаки аутоиммунного процесса еще задолго до развития клинической картины, в меньшей – при приеме крепких спиртных напитков (водки) – наличие лишь аутоиммунного компонента.

Ключові слова:

алкоголю
вживання,
сперми здатність
до запліднення,
клітинний імунітет.

Запорізький
медицинський
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 6(111). –
С. 782–787

Особенности клеточного звена иммунной системы у мужчин с нарушениями репродуктивной функции в зависимости от типа употребляемых алкогольных напитков

Л. Л. Воронцова, М. Е. Журавлева, О. О. Михеев, В. А. Коваленко

Актуальность работы обусловлена недостаточной информативностью та відсутністю чітких відомостей про вплив алкогольних напоїв як на субпопуляційний склад лімфоцитів зокрема, так і на фертильність еякуляту загалом.

Мета роботи – вивчення особливостей клітинної ланки імунної системи в чоловіків із порушенням репродуктивної функції залежно від типу й кількості спожитого алкоголю.

Матеріали та методи. Обстежили 74 чоловіків віком від 20 до 55 років, яких поділили на 3 групи. Контрольна група – 17 фертильних, практично здорових чоловіків, які не вживають спиртні напої та мають 1–2 дітей. Друга група (порівняння) – 17 чоловіків без порушень фертильності, які вживають, але не зловживають усіма типами спиртних напоїв (1–2 дози алкоголю приблизно раз на 1–3 місяці). Третя група – 40 чоловіків із порушеннями фертильних властивостей еякуляту, які зловживають алкогольними напоями (6 і більше одиниць алкоголю за раз або 22 та більше доз на тиждень). Залежно від типу алкоголю цю групу поділили на 3 підгрупи: За підгрупу – 13 пацієнтів, які зловживають міцними алкогольними напоями; 3б – 15 пацієнтів, які зловживають пивом; 3в («змішана» група) – 12 пацієнтів, котрі зловживають пивом і міцними алкогольними напоями. Всім чоловікам здійснили комплексне дослідження, що включало опитування за допомогою скринінг-тесту AUDIT й оцінювання показників клітинної ланки специфічного імунітету.

Результати. У всіх обстежених чоловіків (як з порушеннями репродуктивної функції, так і без) виявили вторинний Т-клітинний імунітет, а фактором, який посилював (приводячи до глибших порушень імунітету), було вживання різних типів алкогольних напоїв.

Висновки. Приймання різних типів спиртних напоїв підвищує імунітет власних білків і, як наслідок, викликає аутоімунну відповідь: здебільшого при вживанні пива – ознаки аутоімунного процесу ще задолго до розвитку клінічної картини, меншою – при вживанні міцних спиртних напоїв (горілки) – наявність лише аутоімунного компонента.

Key words:

alcohol drinking,
sperm capacitation,
cellular immunity.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (6), 782–787

Features of the cellular immune response in men with disorders of reproductive function depending on the type of alcoholic beverages consumed

L. L. Vorontsova, M. Ye. Zhuravlova, O. O. Mikhieiev, V. A. Kovalenko

Aim. Guided by the lack of clear information about the alcoholic beverages influence on both the subpopulation of lymphocytes in particular and the fertility of the ejaculate as a whole, the purpose of this study was to study the features of the cellular immune response in men with disorders of reproductive function depending on the type and quantity of alcohol consumed.

Materials and methods. A total of 74 men aged 20 to 55 years, who were divided into 3 groups, were examined. The control group consisted of 17 fertile, practically healthy men who do not drink any alcoholic drinks and have 1 to 2 children. The 2nd group (comparison) consisted of 17 men without fertility impairment, who consume but don't abuse of all types of alcoholic beverages (1 – 2 doses of alcohol approximately once every 1 to 3 months). The third group consisted of 40 men with impaired fertilizing ability of ejaculate, who abuse alcoholic beverages (6 or more units of alcohol at a time or 22 or more doses per week). Depending on the type of alcohol, this group was divided into 3 subgroups: the 3a subgroup consisted of 13 patients abusing strong alcoholic beverages; the 3b – 15 patients abusing beer and the 3c («mixed» group) – 12 patients abusing beer and strong alcoholic beverages. All men underwent a comprehensive examination including: a survey using the AUDIT screening test and the estimation of specific cellular immunity indices.

Results. In all the men we examined (either with or without reproductive disorders) secondary T-cell immunodeficiency was identified. Consumption of various types of alcoholic beverages was the factor resulting in more profound immune disorders.

Conclusions. Consumption of various types of alcoholic beverages increases the immunogenicity of self proteins and, as a consequence, causes an autoimmune response which is more pronounced in beer drinkers (signs of an autoimmune process development long before the clinical picture) and less pronounced in drinkers of strong alcoholic beverages (vodka) – only an autoimmune component presence.

Исследования последних лет показали, что доля влияния состояния репродуктивного здоровья мужчин на воспроизведение здорового потомства составляет более 50 %. Вместе с тем, частота нарушений репродуктивной функции у мужчин достигает 48 % [1].

Возросло число андрологических расстройств, а также морфологических нарушений мужской репродуктивной системы, практически в 2 раза снизились количественные и качественные показатели сперматогенеза у мужчин репродуктивного возраста [2]. Явление снижения сперматогенной функции – отражение возрастающего воздействия на организм человека повреждающих факторов, встречающихся в окружающей среде, на производстве и в быту. Важным бытовым фактором, оказывающим негативное влияние на активность сперматогенеза, является употребление алкоголя [3], особенно распространенное у мужчин репродуктивного возраста [4].

По данным ВОЗ, в Украине общее потребление алкоголя в литрах чистого этанола в течение года на душу населения (в возрасте от 15 лет и старше) составляет 13,9 л, годовое потребление по типу алкогольного напитка составляет: крепкие спиртные напитки – 48 %, пиво – 40 %, вино – 9 %, другие – 3 % [5].

Доказано токсическое действие алкоголя на клеточные и субклеточные структуры, что вызывает поражение ключевых систем (сердечно-сосудистой, центрально-нервной, пищеварительной и др.), многообразие дисрегуляторных эффектов, искажение и выпадение функций практически всех органов [6].

Накоплен достаточно большой объем сведений об отрицательном влиянии хронической алкогольной интоксикации на иммунную систему лиц, злоупотребляющих алкоголем. Тем не менее, эти данные содержат много разночтений и противоречий, но одно для них является общим: при хронической алкогольной интоксикации нарушаются функции иммунной системы [7].

Наиболее известный и распространенный алкогольный напиток среди молодежи – пиво, по показателям потребления которого Украина занимает второе место среди 38 стран Европы и СНГ [8].

В отечественной и зарубежной специализированной литературе взгляды о влиянии пива на иммунную и репродуктивную системы мужчин представлены достаточно разнонаправленно. Клинических наблюдений и экспериментальных исследований по изучению данного вопроса в доступных источниках крайне мало. Тем не

менее, данные статистики в странах, употребляющих пиво в больших количествах, свидетельствуют о снижении репродуктивной функции [9–12].

Сложность трактовки нарушений в иммунной системе, возможно, объясняется тем, что исследования проводились в группах, принимающих различные алкогольные напитки одновременно, и полностью отсутствует информация о влиянии отдельно взятых типов алкоголя, в частности пива и крепких алкогольных напитков.

Таким образом, представляет интерес изучение состояния клеточного звена иммунной системы у мужчин репродуктивного возраста с учетом не только объема, но и типа употребления алкоголя, что позволит оценить влияние алкогольных напитков на субпопуляционный состав лимфоцитов.

Цель работы

Изучение особенностей клеточного звена иммунной системы у мужчин с нарушением репродуктивной функции в зависимости от типа и количества употребляемого алкоголя.

Материалы и методы исследования

Обследовали 74 мужчин в возрасте от 24 до 45 лет (средний возраст – 35 лет), которые дали информированное письменное соглашение на участие в исследовании, утвержденное комитетом по биоэтике ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины» и отвечающее этическим и морально-правовым требованиям Приказа МЗ Украины № 281 от 01.11.2000 г. Все обследованные мужчины проживали в г. Запорожье и на территории Запорожской области.

У всех мужчин, которые были отобраны для исследования, отсутствовала сопутствующая патология органов и систем, аллергические, аутоиммунные, онкологические заболевания, туберкулез, вирусные гепатиты В и С и ВИЧ-инфекция.

Различия в массе тела среди мужчин исследуемых групп не установлены, поэтому группы формировали без учета данного критерия.

Пациентов поделили на 3 группы. Первую (контрольную) группу составили 17 фертильных, практически здоровых мужчин (средний возраст – 35 лет), которые

Таблица 1. Состояние клеточного звена специфического иммунитета у мужчин в зависимости от типа и количества употребляемого алкоголя, Me (75 % Q – 25 % Q = RQ)

Показатель, единица измерения	1 группа (n = 17)	2 группа (n = 17)	3а группа (n = 13)	3б группа (n = 15)	3в группа (n = 12)
CD ₃ ⁺ , %	67 (69-63=6)	50* (61-37=24)	44* (47-41=6)	48* (83-40=43)	49* (72,5-32,5=40)
CD ₄ ⁺ , %	38 (39-38=1)	44* (52-33=19)	58 (76-40=36)	42* (85-22=63)	35* (50,5-28,5=22)
CD ₈ ⁺ , %	31 (32-31=1)	24* (34-18=16)	31 (33-29=4)	30 (46-18=28)	28* (42-16=26)
CD ₄ /CD ₈ ⁺ , ус. ед.	1,21 (1,23-1,2=0,03)	1,6* (2,3-1,2=1,1)	1,9 (2,6-1,2=1,4)	1,4* (4,7-0,5=4,2)	1,7* (2,3-1,4=0,9)
CD ₁₆ ⁺ , %	18 (18-17=1)	37* (40-20=20)	52,5* (58-47=11)	49* (56-30=26)	19,5 (35,5-16=19,5)
CD ₂₂ ⁺ , %	22 (22-21=1)	24* (30-13=17)	46* (46-46=0)	50* (61-26=35)	22* (39,5-17=22,5)

*: P < 0,05 по отношению к контрольной группе.

Таблица 2. Сравнительная характеристика компонентов светлого и темного пива

Спирты	Светлое пиво	Темное пиво
Метанол, ‰	0,0052911	0,019739
Этанол, ‰	25,832	22,291
Изопропанол, ‰	4	4
Изобутанол, ‰	0,068294	–
Н-бутанол, ‰	0,23993	0,082366

не употребляют никаких спиртных напитков и имеют 1–2 детей в возрасте от 1 до 5 лет. Вторую группу (сравнения) составили 17 мужчин (средний возраст – 35 лет) без нарушений фертильности, которые употребляют, но не злоупотребляют всеми типами спиртных напитков (1–2 дозы алкоголя примерно раз в 1–3 месяца). Третью группу составили 40 мужчин (средний возраст – 35 лет) с нарушениями фертильных свойств эякулята, которые злоупотребляют алкогольными напитками (6 и более единиц алкоголя за раз, или 22 и более доз в неделю). В зависимости от типа алкоголя эта группа разделена на 3 подгруппы: 3а подгруппу составляли 13 пациентов, злоупотребляющих крепкими алкогольными напитками; 3б – 15 пациентов, злоупотребляющих пивом; 3в («смешанная» группа) – 12 пациентов, злоупотребляющих пивом и крепкими алкогольными напитками.

Для оценки потребления алкоголя проводили опрос с помощью скрининг-теста AUDIT, где учитывали употребление алкоголя на протяжении последнего года [13,14].

Согласно критериям ВОЗ, доза (порция) алкоголя равна 10 г чистого алкоголя (или 12,7 мл спирта) [15].

Исходя из полученных данных, согласно рекомендациям ВОЗ, определяли следующие виды риска потребления алкоголя: высокий (6 и более доз в день или более 42 доз в неделю), средний (не более 5 доз в день или 22–41 доза в неделю) и низкий (не более 3–4 доз в день или менее 22 доз в неделю) [16].

Показатели специфического звена иммунной системы исследовали с помощью определения субпопуляционного состава лимфоцитов с использованием моноклональных антител к антигенам производства НВО «Гранум» (г. Харьков). Во время выполнения методики использовали автоматические дозаторы, центрифугу CM-6, термостат ТС-80-M2, холодильник Indesit, микроскоп с иммерсионной системой GRANUM.

Анализ светлого и темного пива проводили в Клинико-диагностической лаборатории Запорожского областного наркологического диспансера с использованием газового хроматографа с колонкой Хромосорб W-AW 0,9 % NaOH + 15 % скволана (0,12–0,16), в режиме мо-

дуль детекторов: ПИД-1/2, рабочие детекторы: ПИД-2, температура детектора 150 °С, температура испарителя 140 °С, температура колонки 65 °С, газоноситель: азот, водород/4, расход газоносителя 1–0 мл/мин, расход газоносителя 2–0 мл/мин, расход газоносителя 3–10 мл/мин, расход водорода – 30 мл/мин, расход воздуха – 300 мл/мин.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием компьютерных программ пакета Statistica (StatSoft Statistica v.7.0.). Статистическую значимость сравниваемых показателей с распределением, отличным от нормального, которое определяли по критерию согласия Колмогорова–Смирнова, устанавливали с использованием критерия серий Вальда–Вольфовица (Wald-Wolfowitz runs test) при уровне значимости 0,05. Рассматриваемые данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (RQ), который представляет собой разницу между значениями 75 и 25 процентилей (RQ = 75 % UQ – 25 % LQ), где UQ – верхний квартиль; LQ – нижний квартиль.

Результаты

Не вызывает сомнения, что клеткам иммунной системы принадлежит ключевая роль в защите организма от воздействия различных неблагоприятных факторов окружающей среды, в первую очередь, токсичных веществ и патогенных микробов [16]. Поэтому любые изменения, происходящие в функционировании этих клеток, негативно сказываются не только на состоянии иммунной системы, но и на состоянии других органов и систем макроорганизма.

В результате исследования показателей Т-клеточного звена иммунной системы у мужчин группы сравнения (2 группы) обнаружено, что концентрация общего количества Т-лимфоцитов с фенотипом CD₃⁺ снизилась на 25 %, уровень Т-лимфоцитов с хелперной (CD₄⁺) и Т-лимфоцитов с супрессорной/цитотоксической функциями (CD₈⁺) изменялись разнонаправленно – увеличивался на 16 % и снижался на 23 % по отношению к показателям контрольной группы соответственно. Иммунорегуляторный индекс, содержание NK-клеток (CD₁₆⁺) и В-лимфоцитов с фенотипом (CD₂₂⁺) повышены на 32 %, 106 % и 9 % относительно группы контроля соответственно (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии вторичного Т-клеточного иммунодефицита.

Состояние Т-клеточной системы у мужчин 3а группы характеризовалось снижением концентрации общего

количества Т-лимфоцитов с фенотипом CD_3^+ на 34 % и 12 % по отношению к показателям групп контроля и сравнения соответственно. Уровень Т-лимфоцитов с фенотипом CD_4^+ повышен на 53 % относительно контрольной группы и на 32 % относительно группы сравнения, тогда как уровень CD_8^+ соответствовал значениям контрольной группы, а по отношению ко 2 группе увеличился на 29 %. Иммунорегуляторный индекс повышен по отношению как к контрольной, так и к группе сравнения – на 57 % и 19 % соответственно. Отмечено повышение уровня NK-клеток (CD_{16}^+) и В-лимфоцитов (CD_{22}^+) на 192 % и 109 % относительно группы контроля и на 42 % и 92 % относительно группы сравнения. Полученные результаты свидетельствуют о наличии вторичного Т-клеточного иммунодефицита, на фоне которого отмечается наличие аутоиммунного компонента, носящего, по-видимому, транзиторный характер.

Состояние Т-клеточной системы у мужчин 3б группы характеризовалось снижением общего количества Т-лимфоцитов (CD_3^+) по отношению к группе контроля на 28 % и практически соответствовало группе сравнения. Показатели Т-лимфоцитов с фенотипом CD_4^+ увеличивались на 11 % относительно контрольной группы и снижались на 5 % относительно группы сравнения. Уровень Т-лимфоцитов с супрессорной/цитотоксической функцией (CD_8^+) – практически соответствовал показателям контрольной группы и увеличился на 25 % относительно показателей группы сравнения. Иммунорегуляторный индекс изменялся разнонаправленно – повышался на 16 % относительно контрольной группы и снижался на 13 % относительно группы сравнения. Содержание NK-клеток (CD_{16}^+), В-лимфоцитов (CD_{22}^+) было увеличенным на 172 % и 127 % относительно группы контроля и на 32 % и 108 % относительно группы сравнения соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о наличии вторичного Т-клеточного иммунодефицита, на фоне которого отмечены признаки аутоиммунного процесса задолго до развития клинической картины.

Состояние Т-клеточной системы у мужчин 3в группы характеризовалось снижением общего количества Т-лимфоцитов (CD_3^+) и Т-лимфоцитов с фенотипом CD_4^+ по отношению к группам контроля и сравнения на 27 % и 8 % и на 2 % и 20 % соответственно. Уровень Т-лимфоцитов с супрессорной/цитотоксической функцией (CD_8^+) изменялся разнонаправленно – снижался на 10 % относительно контрольной группы и повышался на 17 % относительно группы сравнения. Иммунорегуляторный индекс повышен по отношению как к контрольной, так и к группе сравнения – на 40 % и 6 % соответственно. Уровень NK-клеток (CD_{16}^+) увеличен относительно группы контроля на 8 % и снижен на 47 % относительно показателей группы сравнения, а уровень В-лимфоцитов (CD_{22}^+) соответствовал значениям контрольной группы и был снижен на 8 % относительно 2 группы, что в последнем случае является статистически недостоверным, но клинически значимым.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии вторичного Т-клеточного иммунодефицита.

Исходя из полученных данных, возникла необходимость более глубоко разобраться в установленных

нарушениях иммунной системы, развитию которых способствовало употребление различных типов алкогольных напитков.

Так как более глубокие нарушения иммунной системы отмечены при употреблении пива (большинство обследованных мужчин (37 %) употребляли пиво, 30 % – одновременно пиво и крепкие алкогольные напитки), дальнейшей целью было определение состава пива (светлого и темного), в частности, содержащихся в нем спиртов (табл. 2).

В ходе сравнительной характеристики компонентов светлого пива отмечено, что концентрация метанола на 73 % ниже, а этанола на 16 % выше по отношению к концентрации в темном пиве.

Концентрация изопропанола в светлом пиве не отличалась от концентрации в темном, а концентрация Н-бутанола превышала на 191 %. Кроме того, в светлом пиве обнаружен изобутанол, присущий только этому пиву.

При сопоставлении полученных результатов обнаружено, что светлое пиво содержит в большей концентрации этанол, Н-бутанол, а также изобутанол, который отсутствовал в темном пиве.

Обсуждение

Из полученных результатов ясно, что при приеме крепких спиртных напитков (3а группа) (водки (состав: этанол – двухатомный спирт) и пива (3б группа) (состав: трех-четырёхатомные высокоатомные спирты – изопропанол, Н-бутанол, изобутанол)) белки организма подвергаются модификации промежуточными продуктами окисления названных спиртов (альдегидов), в результате чего на их поверхности остаются новые детерминанты, делая их чужеродными. Параметаболическая модификация белков трех- и четырехатомными спиртами (3б группа) в сравнении с двухатомным этанолом (3а группа) в значительной мере повышает иммуногенность собственных белков, что вызывает более выраженный аутоиммунный ответ против модифицированных белков.

При приеме смешанных типов спиртных напитков (водка, пиво) происходит конкуренция между субстратами модификации высокоатомных спиртов (изопропанол, Н-бутанол, изобутанол) и этанолом, как следствие, снижается эффект иммуногенности (т.е. отсутствуют проявления аутоиммунных процессов).

Таким образом, именно употребление пива способствует более глубокому нарушению клеточного звена иммунной системы и является провоцирующим фактором для развития в дальнейшем аутоиммунной патологии, которая в 4,5 % случаев основополагающая в нарушении репродуктивной функции у мужчин [17].

Выводы

1. У всех обследованных мужчин установлен вторичный Т-клеточный иммунодефицит, а усугубляющим фактором, вызывающим развитие иммунодефицитного состояния, выступает, по-видимому, употребление алкогольных напитков.

2. Прием различных типов спиртных напитков повышает иммуногенность собственных белков и, как

следствие, вызывает аутоиммунный ответ: в большей мере при приеме пива – признаки аутоиммунного процесса еще задолго до развития клинической картины, в меньшей – при приеме крепких спиртных напитков (водки) – лишь наличие аутоиммунного компонента.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется комплексное изучение состояния неспецифического и специфического звена иммунной системы, включая исследование цитокинового статуса у мужчин в зависимости от типа и количества употребляемого алкоголя для разработки новых патогенетически обоснованных подходов к диагностике мужского бесплодия.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Воронцова Л. Л., д-р мед. наук, профессор, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Журавлева М. Е., ст. преподаватель каф. клинической лабораторной диагностики, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Михеев А. А., канд. биол. наук, доцент каф. клинической лабораторной диагностики, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Коваленко В. А., канд. биол. наук, старший преподаватель каф. клинической лабораторной диагностики, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Відомості про авторів:

Воронцова Л. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної лабораторної діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Журавльова М. Є., ст. викладач каф. клінічної лабораторної діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Міхеев О. О., канд. біол. наук, доцент каф. клінічної лабораторної діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Коваленко В. А., канд. біол. наук, старший викладач каф. клінічної лабораторної діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Information about authors:

Vorontsova L. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine".

Zhuravlova M. Ye., Senior Lecturer, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine".

Mikhieiev O. O., PhD, Associate Professor, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine".

Kovalenko V. A., PhD, Senior Lecturer, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine".

Надійшла до редакції / Received: 09.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 24.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 11.06.2018

Список литературы

[1] Факторы риска для репродуктивного здоровья мужчин трудоспособного возраста / И.Д. Ситдикова, Л.А. Балабанова, А.А. Имамов, и др. // Инновационные технологии в медицине. – 2014. – №4(80). – С. 107–109.

[2] Причины и факторы риска мужской инфертильности / Л.И. Колесникова, С.И. Колесников, Н.А. Курашова, Т.А. Баирова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – №70(5). – С. 579–584.

[3] Интегральный показатель – новый способ оценки фертильности мужчин / С.Б. Артифехов, М.Ю. Сергеев, И.В. Бородачева, М.С. Артифехова // Современные технологии в медицине. – 2011. – №3. – С. 106–109.

[4] Будник А.Ф. Морфологическая характеристика простаты человека при хронической алкогольной интоксикации / А.Ф. Будник, О.Е. Богатырева, А.Б. Мусукаева // Международный исследовательский журнал. – 2016. – №3(45). – С. 50–52.

[5] World Health Organization (WHO) Global status report on alcohol and health. 2014. Retrieved from http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_3.pdf.

[6] Остроумова О.Д. Алкоголь: друг или враг? / О.Д. Остроумова // Кардиология и ангиология. – 2013. – №4. – С. 8–12.

[7] Ульянова Л.И. Особенности клеточного иммунитета у здоровых добровольцев после нагрузки алкоголем (в фазе постинтоксикации) / Л.И. Ульянова, Н.Б. Гамалея, М.А. Ульянова // Наркология. – 2011. – Т. 10. – №4. – С. 54–63.

[8] Особенности оборота алкогольных напитков на примере пива в Украине и Российской Федерации с позиции медицинского и фармацевтического права / В.В. Шаповалов (мл.), В.А. Шаповалова, В.В. Шаповалов А.А. Осинцева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2016. – №5(226). – Вып. 33. – С. 91–98.

[9] Нужный В.П. Пиво: химический состав, пищевая ценность, биологическое действие и потребление / В.П. Нужный // Вопросы наркологии. – 1997. – №4. – С. 68–76.

[10] Negative affect words prime beer consumption in young drinkers / M. Zack, C.X. Poulos, F. Fragopoulos, et al. // Addict. Behav. – 2006. – Vol. 31. – Issue 1. – P. 169–173.

[11] Influence of beer, wine and spirits consumption on craving / T. Hillemecher, K. Bayerlein, U. Reulbach, et al. // Addict. Biol. – 2005. – Vol. 10. – Issue 2. – P. 181–186.

[12] Babor T.F. Brief Intervention for Hazardous and Harmful Drinking. A Manual for Use in Primary Care / T.F. Babor, J.C. Higgins-Biddle. – Geneva: World Health Organization, 2001.

[13] The Alcohol Use Disorders Identification Test, Guidelines for Use in Primary Care / T.F. Babor, J.C. Higgins-Biddle, J.B. Saunders, M.G. Monteiro. – Second Edition. – Geneva: World Health Organization, 2001.

[14] WHO Internationale guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Retrieved from <http://who.int/publications/en>.

[15] World Health Organization (WHO) International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. 2000. Retrieved from http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/who_msd_msb_00.4.pdf.

[16] Хаитов Р.М. Иммунология. Норма и патология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2010. – 752 с.

[17] Male infertility / G.R. Dohle, T. Diemer, A. Giwercman, A. Jungwirth; European Association of Urology, 2011.

References

[1] Sitdikova, I. D., Balabanova, L. A., Imamov, A. A., Maleyev, M. V., Kuritsyna, Ye. V. (2014). Faktory riska dlya reproduktivnogo zdorov'ya muzhchin trudospobnogo vozrasta [Risk factors for reproductive health in men of working age]. *Innovacionnye tekhnologii v medicine*, 4(80), 107–109. [in Russian].

[2] Kolesnikova, L. I., Kolesnikov, S. I., Kurashova, N. A., & Bairava, T. A. (2015). Prichiny i faktory riska muzhskoj infertil'nosti [Causes and Factors of Male Infertility]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*, 70(5), 579–584. [in Russian]. doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1445.

[3] Artifexov, S. B., Sergeev, M. Y., Borodacheva, I. V., & Artifexova, M. S. (2011). Integral'nyj pokazatel' – novyj sposob ocenki fert'il'nosti muzhchin [Integral indicator – a new way of assessing male fertility]. *Sovremennye tekhnologii v medicine*, 3, 106–109. [in Russian].

[4] Budnik, A. F., Bogatireva, O. Ye., & Musukaeva, A. B. (2016). Morfoloicheskaya kharakteristika prostaty cheloveka pri khronicheskoy alkogol'noj intoksikacii [Morphological characteristics human prostate at a chronic alcohol intoxication]. *Mezhdunarodnyj issledovatel'skij zhurnal*, 3(45), 50–52. [in Russian]. doi: 10.18454/IRJ.2016.45.176.

[5] World Health Organization (2014). Global status report on alcohol and health. Retrieved from http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_3.pdf.

[6] Ostroumova, O. D. (2013). Alkogol: drug ili vrag? [Alcohol is friend or foe?]. *Kardiologiya i angiologiya*, 4, 8–12. [in Russian].

[7] Ul'yanova, L. I., Gamaleya, N. B., & Ul'yanova, M. A. (2011). Osobennosti kletochnogo immuniteta u zdorovykh dobrovol'cev posle nagruzki alkogolem (v faze postintoksikacii) [Features of cellular immunity in healthy volunteers after alcohol intake (postintoxication phase)]. *Narkologiya*, 4, 54–63. [in Russian].

- [8] Shapovalov, V. V., Shapovalova, V. A., Shapovalov, V. V., & Osinceva, A. A. (2016). Osobennosti oborota alkogol'nykh napitkov na primere piva v Ukraine i Rossiyskoy Federacii s pozicii medicinskogo i farmaceuticheskogo prava [Features of the turnover of alcoholic beverages on the example of beer in Ukraine and the Russian Federation from the standpoint of medical and pharmaceutical law]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*, 5(226), 91–98. [in Russian].
- [9] Nuzhnyj, V. P. (1997). Pivo: khimicheskij sostav, pishchevaya cennost', biologicheskoe dejstvie i potreblenie [Beer: chemical composition, nutritional value, biological action and consumption]. *Voprosy narkologii*, 4, 68–76. [in Russian].
- [10] Zack, M., Poulos, C. X., Fragopoulos, F., Woodford, T. M., & MacLeod, C. M. (2006). Negative affect words prime beer consumption in young drinkers. *Addict. Behav.*, 31(1), 169–173. doi: 10.1016/j.addbeh.2005.04.016.
- [11] Hillemecher, T., Bayerlein, K., Reulbach, U., Sperling, W., Wilhelm, J., Mugele, B. (2005). Influence of beer, wine and spirits consumption on craving. *Addict. Biol.*, 10(2), 181–186.
- [12] Babor, T. F., & Higgins-Biddle, J. C. (2001). *Brief Intervention for Hazardous and Harmful Drinking. A Manual for Use in Primary Care*. Geneva: World Health Organization.
- [13] Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C., Saunders, J. B., & Monteiro, M. G. (2001). *The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care*. Geneva: World Health Organization.
- [14] WHO Internationale guide for monitoring alcohol consumption and related harm Retrieved from <http://who.int/publications/en>.
- [15] World Health Organization (WHO) (2000) International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. 2000. Retrieved from http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/who_msd_msb_00.4.pdf.
- [16] Khaitov, R. M., Ignat'yeva, G. A., & Sidorovich, I. G. (2010). *Immunologiya. Norma i patologiya [Immunology. Norm and pathology]*. Moscow: Medicina.
- [17] Dohle, G. R., Diemer, T., Giwercman, A., & Jungwirth, A. (2011). *Male infertility*. European Association of Urology.

Липидный спектр и содержание половых гормонов у больных хроническим гепатитом С

В. Н. Козько, Е. В. Юрко, Н. Е. Христенко

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова:
хронический гепатит С, липидный обмен, половые гормоны.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 788–792

DOI:
10.14739/2310-1210.2018.6.146692

E-mail:
khrystenkonadiia@gmail.com

Цель работы – изучение показателей липидного обмена и уровня половых гормонов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С.

Материалы и методы. Для изучения показателей липидного обмена и уровня половых гормонов обследовали 33 больных хроническим гепатитом С, среди которых 27 (81,8 %) мужчин, 6 (18,2 %) женщин. Средний возраст пациентов – $39,27 \pm 1,53$ года. Ферментативно-фотометрическим методом определены показатели липидного обмена крови (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности). Изучение половых гормонов в сыворотке крови проводили методом двухволновой флуоресцентной детекции.

Результаты. У больных хроническим гепатитом С отмечено достоверное повышение в сыворотке крови уровня триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов очень низкой плотности и снижение липопротеидов высокой плотности. Содержание общего холестерина у больных хроническим гепатитом С не имело достоверной разницы с аналогичным показателем контрольной группы ($p > 0,05$). У больных хроническим гепатитом С установлено повышение уровня прогестерона в сыворотке крови мужчин в 2,7 раза ($p < 0,001$) и его снижение в сыворотке крови женщин в 1,86 раза ($p < 0,05$). Содержание тестостерона у мужчин не имело достоверной разницы с аналогичным показателем контрольной группы ($p > 0,05$), а у женщин отмечено достоверное снижение тестостерона в 2,98 раза в сравнении с контролем ($p < 0,001$). У больных хроническим гепатитом С установлена тенденция к снижению эстрадиола у мужчин ($p > 0,05$) и достоверное снижение этого полового гормона у женщин ($p < 0,01$) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы.

Выводы. У больных хроническим гепатитом С отмечены нарушения липидного обмена в виде повышения в сыворотке крови уровня триглицеридов ($p < 0,001$), липопротеидов низкой плотности ($p < 0,001$), липопротеидов очень низкой плотности ($p < 0,001$) и снижение липопротеидов высокой плотности ($p < 0,001$). У обследованных установлено нарушение обмена половых гормонов: снижение уровня в сыворотке крови женщин прогестерона ($p < 0,05$), тестостерона ($p < 0,001$), эстрадиола ($p < 0,01$), повышение в сыворотке крови мужчин прогестерона ($p < 0,001$).

Ключові слова:
хронічний гепатит С, ліпідний обмін, статеві гормони.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 788–792

Ліпідний спектр і вміст статевих гормонів у хворих на хронічний гепатит С

В. М. Козько, К. В. Юрко, Н. Є. Христенко

Мета роботи – вивчення показників ліпідного обміну та рівня статевих гормонів у сироватці крові хворих на хронічний гепатит С.

Матеріали та методи. Для вивчення показників ліпідного обміну та рівня статевих гормонів обстежили 33 хворих на хронічний гепатит С, серед них 27 (81,8 %) чоловіків, 6 (18,2 %) жінок. Середній вік пацієнтів – $39,27 \pm 1,53$ року. Ферментативно-фотометричним методом визначили показники ліпідного обміну крові (загальний холестерин, тригліцериди, ліпопротеїди високої щільності, ліпопротеїди низької щільності, ліпопротеїди дуже низької щільності). Вивчення статевих гормонів у сироватці крові здійснили методом двохвильової флуоресцентної детекції.

Результати. У хворих на хронічний гепатит С виявили вірогідне підвищення рівня тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів дуже низької щільності та зниження ліпопротеїдів високої щільності в сироватці крові. Вміст загального холестерину у хворих на хронічний гепатит С не мав вірогідної різниці з аналогічним показником контрольної групи ($p > 0,05$). У хворих на хронічний гепатит С виявили підвищення рівня прогестерону в сироватці крові чоловіків у 2,7 раза ($p < 0,001$) та його зниження в сироватці крові жінок в 1,86 раза ($p < 0,05$). Вміст тестостерону в чоловіків не мав вірогідної різниці від аналогічного показника контрольної групи ($p > 0,05$), а в жінок виявили вірогідне зниження тестостерону у 2,98 раза порівняно з контролем ($p < 0,001$). У хворих на хронічний гепатит С спостерігали тенденцію до зниження естрадіолу в чоловіків ($p > 0,05$) та вірогідне зниження цього статевого гормона в жінок ($p < 0,01$) порівняно з аналогічним показником контрольної групи.

Висновки. У хворих на хронічний гепатит С спостерігають порушення ліпідного обміну: підвищення в сироватці крові рівня тригліцеридів ($p < 0,001$), ліпопротеїдів низької щільності ($p < 0,001$), ліпопротеїдів дуже низької щільності ($p < 0,001$) та зниження ліпопротеїдів високої щільності ($p < 0,001$). В обстежених осіб виявили порушення обміну статевих гормонів: зниження рівня в сироватці крові жінок прогестерону ($p < 0,05$), тестостерону ($p < 0,001$), естрадіолу ($p < 0,01$), підвищення в сироватці крові чоловіків прогестерону ($p < 0,001$).

Key words:
chronic hepatitis C, lipid metabolism, gonadal steroid hormones.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (6), 788–792

Lipid spectrum and sex hormones content in patients with chronic hepatitis C

V. M. Kozko, K. V. Yurko, N. Ye. Khrystenko

Aim. To study the lipid metabolism indexes and sex hormones level in the blood serum of patients with chronic hepatitis C.

Materials and methods. The content of hormones and lipid metabolism were determined in 33 patients with chronic hepatitis C. Among them 27 (81.8 %) were men and 6 (18.2 %) were women with an average of 39.27 ± 1.53 years old. The study of plasma lipid

profile (total cholesterol, triglyceride, high-density lipoproteins, low-density and very low-density lipoproteins) was carried out using enzymic photometric methods. The study of blood hormone levels was carried out by the dual-wavelength fluorescent detection.

Results. Reliable lipid metabolism violations were revealed, namely significant increase in triglyceride, low-density lipoproteins, very low-density lipoproteins and decrease in high-density lipoproteins in the blood serum of patients with chronic hepatitis C. Total cholesterol level in patients with chronic hepatitis C had no significant difference with that of the control group patients ($P > 0.05$). There was significant 2,7 times ($P < 0.001$) increase in serum progesterone in men and its significant 1.86 times ($P < 0.05$) decrease in women with chronic hepatitis C. There was no significant difference in serum testosterone level parameters between men with chronic hepatitis C and the control group ($P > 0.05$), while there was significant 2.98 times decrease in serum testosterone in women with chronic hepatitis C compared to the control group ($P < 0.001$). In patients with chronic hepatitis C a decreasing tendency in the serum estradiol was determined in men ($P > 0.05$) and its significant reduction in the serum of women ($P < 0.01$) compared to the control group.

Conclusions. Violations of lipid metabolism have been determined in patients with chronic hepatitis C in terms of significant increase in triglyceride ($P < 0.001$), low-density lipoproteins ($P < 0.001$), very low-density lipoproteins ($P < 0.001$) and decrease in high-density lipoproteins ($P < 0.001$) in the blood serum. Disorders of sexual hormones levels have been revealed in the examined patients, namely decrease in serum progesterone ($P < 0.05$), testosterone ($P < 0.001$) and estradiol ($P < 0.01$) in women and increase in serum progesterone ($P < 0.001$) in men.

Вирусные гепатиты с парентеральным путем передачи возбудителей, к которым относится вирусный гепатит С, – важная проблема современной медицинской науки и практического здравоохранения всех стран мира [1]. Это обусловлено значительной распространенностью, высоким уровнем заболеваемости, многочисленностью путей и факторов передачи возбудителя, а также чрезвычайно неблагоприятными последствиями, к которым может привести вирусный гепатит С – формированию всего спектра хронических поражений печени, в том числе цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [2,3].

Вирус гепатита С (HCV) стал доступным для изучения более 23 лет назад и обратил на себя пристальное внимание. Считается, что HCV инфицировано более 200 млн человек в мире. Эксперты Всемирной организации здравоохранения прогнозируют, что в ближайшие 10–20 лет число больных циррозом печени может увеличиться на 60 %, раком печени – на 68 % [4].

Украина относится к странам со средним уровнем распространенности гепатита С, где ориентировочно инфицировано около 3 % населения, что составляет 1 170 000 лиц. Однако по результатам выборочного мониторинга групп риска, инфицированность HCV среди некоторых из них значительно превышает среднемировые показатели и составляет 40–60 % [2,3].

Поскольку с момента заражения HCV болезнь может длительное время протекать бессимптомно, большинство инфицированных не знают о своей болезни [5].

HCV считается одним из главных этиологических факторов формирования неалкогольного жирового поражения печени, включая весь спектр поражения органа – от стеатоза и стеатогепатита до прогрессирующего фиброза и цирроза печени [8]. Известно, что HCV относится к вирусам, которые оказывают прямое цитопатическое действие на пораженные клетки, вызывая нарушение многих биохимических процессов, которые происходят в гепатоците, в частности метаболизм липидов и углеводов [9,10].

Заболевания печени и желчевыводящих путей (в том числе вирусной этиологии) способствуют нарушению метаболизма разных гормонов, в частности половых, а избыток в крови некоторых половых стероидов может неблагоприятно влиять на функции печени [6,7].

Недостаточное количество данных специализированной литературы о содержании половых гормонов в

сыворотке крови больных ХГС, их взаимосвязь с показателями липидограммы обосновывают необходимость всестороннего их изучения у указанных лиц.

Цель работы

Изучение показателей липидного обмена и уровня половых гормонов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на клинической базе кафедры инфекционных болезней Харьковского национального медицинского университета – Областной клинической инфекционной больницы г. Харькова в 2015–2016 гг. Под наблюдением находились 33 больных ХГС, среди которых 27 (81,8 %) мужчин, 6 (18,2 %) женщин. Средний возраст пациентов составил $39,27 \pm 1,53$ года. Контрольная группа представлена 30 здоровыми лицами в возрасте от 19 до 50 лет.

Диагноз ХГС установлен согласно классификации хронических гепатитов, предложенной на Международном конгрессе гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994 г.). Верификация диагноза проведена на основе клинико-биохимических данных, обнаружения anti-HCV: anti-HCV IgG, anti-HCV core IgG, anti-HCV NS-3,-4,-5 IgG, anti-HCV IgM методом ИФА (ЗАО «Вектор-Бест»), РНК HCV в сыворотке крови с генотипированием при помощи качественного и количественного методов ПЦР («НВП ДНК-Технология»).

Программа общеклинического обследования пациентов содержала оценку жалоб и анамнестических сведений с детальным анализом медицинской документации, физикальный осмотр. Больным также проводили серологические и молекулярно-генетические исследования на наличие маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg, anti-HBcAg IgG, IgM) и А (anti-HAV Ig M). Также всем больным проводили общепринятые и специальные биохимические исследования: содержание общего билирубина, прямого билирубина, непрямого билирубина, активность АлАТ; проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

Ферментативно-фотометрическим методом определены показатели липидного обмена крови (ОХ, ТГ,

Таблица 1. Содержание липидов в сыворотке крови больных ХГС, (M ± m)

Показатель, единицы измерения	Больные ХГС (n = 33)	Контроль (n = 30)	p
ОХ, ммоль/л	4,37 ± 0,13	4,41 ± 0,79	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,39 ± 0,12	0,68 ± 0,06	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,08 ± 0,04	1,47 ± 0,03	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,54 ± 0,15	1,18 ± 0,21	<0,001
ЛПОНП, ммоль/л	0,51 ± 0,02	0,14 ± 0,02	<0,001

Таблица 2. Содержание половых гормонов в сыворотке крови больных ХГС, (M ± m)

Показатель, единицы измерения		Больные ХГС (n = 33)	Контроль (n = 32)	p
Прогестерон, нг/мл	ч	0,60 ± 0,04	0,22 ± 0,03	<0,001
	ж	4,90 ± 1,59	9,10 ± 1,33	<0,05
Тестостерон, нг/дл	ч	641,87 ± 51,25	567,65 ± 43,3	>0,05
	ж	10,73 ± 1,98	31,98 ± 3,40	<0,001
Эстрадиол, пг/мл	ч	14,49 ± 3,00	21,15 ± 3,06	>0,05
	ж	69,63 ± 25,65	169,29 ± 21,78	<0,01

ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП) с диагностическими наборами фирмы «СпайнЛаб» (Испания). Изучение половых гормонов в сыворотке крови проводили на автоматическом иммунохимическом анализаторе TOSOH AIA-600 методом двухволновой флуоресцентной детекции.

У 15 (45,5 %) больных ХГС единожды оценивали стадию фиброза печени по системе FibroMax (FibroTest). Из 15 исследуемых F1 диагностировали у 6 (40 %), F2 – у 6 (40 %), F3 – у 3 (20 %) больных. При этом генотип 1b обнаружен в 15 (45,4 %), 3a – 9 (27,3 %), 1b/3a – 9 (27,3 %) случаях.

Методом УЗИ больным ХГС проведена оценка органов брюшной полости. Диагностирована у 33 (100 %), повышенная эхогенность паренхимы и усиление сосудистого рисунка печени – у 28 (84,8 %) и 26 (78,8 %) больных ХГС. Увеличенный диаметр воротной вены определен у 25 (75,6 %) больных ХГС, что свидетельствует о явлениях портальной гипертензии. У 10 (30,3 %) пациентов с ХГС увеличение печени сочетается с увеличением селезенки, что характеризует генерализованную реакцию ретикуло-эндотелиальной системы.

Результаты исследований обработаны методами вариационной и корреляционной статистики с использованием компьютерных программ. Вероятность расхождений определяли с помощью критерия Стьюдента (t), а отличий показателей, которые имеют распределение, отличное от нормального, – с помощью теста Манна-Уитни. При статистической обработке данных использовали персональный компьютер с пакетом прикладных программ «Microsoft Excel 2010» (Microsoft Corporation) и дополнительным набором программ статистического анализа (Statistica 10.0 for Windows). Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена (Кендалла). Для определения взаимосвязей между определяемыми показателями использован коэффициент корреляции (r). Отличия считали статистически значимыми при p ≤ 0,05.

Результаты и их обсуждение

Для оценки показателей обмена липидов исследовали содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов

(ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в сыворотке крови 33 больных ХГС (табл. 1).

Данные таблицы 1 свидетельствуют: у больных ХГС по сравнению с контролем отмечено увеличение содержания ТГ в 3,51 раза (p < 0,001), ЛПНП в 2,15 (p < 0,001), ЛПОНП в 3,64 (p < 0,001), а также снижение уровня ЛПВП в 1,36 раза (p < 0,001). Содержание ОХ у больных ХГС не имело достоверной разницы с аналогичным показателем контрольной группы (p > 0,05).

На фоне нормальных значений ОХ у больных ХГС отмечен достоверно повышенный уровень ТГ, который составил 2,39 ± 0,12 ммоль/л, что было выше среднего уровня аналогичного показателя контрольной группы (0,68 ± 0,06 ммоль/л, p < 0,001) больше чем в 3 раза.

У больных ХГС отмечено достоверное повышение ЛПВП. Так, средний уровень показателя у обследованных составил 1,08 ± 0,04 ммоль/л, что было выше указанного показателя в контрольной группе (1,47 ± 0,03 ммоль/л, p < 0,001).

В результате исследования ЛПНП у больных ХГС установлено достоверное повышение ЛПНП (2,54 ± 0,15 ммоль/л) по отношению к аналогичному показателю в контрольной группе (1,18 ± 0,21 ммоль/л, p < 0,001).

У больных ХГС отмечено достоверное повышение ЛПОНП (0,51 ± 0,02 ммоль/л) в сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе (0,14 ± 0,012 ммоль/л, p < 0,001).

Учитывая установленные нарушения показателей липидного обмена у больных ХГС, а также значительную роль липидов в биосинтезе стероидных гормонов, исследовали содержание половых гормонов. Содержание прогестерона, тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови больных ХГС представлено в таблице 2.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о повышении уровня прогестерона в сыворотке крови мужчин в 2,7 раза (p < 0,001) и его снижение в сыворотке крови женщин в 1,86 раза (p < 0,05).

Содержание тестостерона у мужчин не имело достоверной разницы с аналогичным показателем контрольной группы (p > 0,05). У женщин отмечено достоверное снижение тестостерона в 2,98 раза по сравнению с контролем (p < 0,001).

У больных отмечено снижение уровня эстрадиола. Однако если у мужчин установлена только тенденция к снижению, то у женщин обнаружено достоверное снижение этого полового гормона (p < 0,01) в сравнении с аналогичным показателем контрольной группы – в 2,43 раза.

Определенное снижение половых гормонов у женщин в сравнении с контролем может быть связано с тем, что хронические заболевания печени приводят к нарушению образования половых гормонов, возможно даже, опосредованно через снижение синтеза ряда ферментов [9]. Также снижение содержания соединений, которые являются производными холестерина и образованы путем каскада друг от друга, может быть следствием нарушений в обмене липидов, а именно использования холестерина на синтез липопротеидов, который у больных ХГС значительно повышен [10].

Эстрадиол повышен у 3 из 24 мужчин, что составило 12,5 %. Это свидетельствует о нарушении метаболизма этого гормона и, вероятно, отражает тяжесть патологического процесса в печени [7]. Повышение эстрогенов у больных ХГС – патогенетическое основание некоторых внепеченочных проявлений ХГС (например, гинекомастии). Особенного внимания заслуживает факт установленной умеренной обратной связи между содержанием эстрадиола и стадией фиброза печени (F1–F3). Повышение прогестерона у мужчин может быть связано с нарушением его метаболизма в печени и определять ее функциональную недостаточность. То, что этот показатель наиболее существенно изменился у мужчин, больных ХГС (превышает контрольное значение в 2,73 раза), дает основания считать его самым чувствительным среди исследуемых показателей, по крайней мере у мужчин.

Таким образом, у обследованных установлены значительные нарушения со стороны метаболизма половых гормонов. Результаты наших исследований свидетельствуют о наличии эндокринной патологии у больных ХГС, в частности нарушения содержания половых гормонов, которые рассматривают как внепеченочные проявления этого заболевания, требуют ранней диагностики и, при необходимости, коррекции. Кроме того, учитывая, что благодаря проведенным исследованиям расширен спектр внепеченочных проявлений у больных ХГС, всех необследованных пациентов с подобными нарушениями обмена половых гормонов, необходимо дообследовать на НСВ-инфекцию.

Выводы

1. У больных ХГС отмечены нарушения липидного обмена в виде повышения уровня в сыворотке крови ТГ ($p < 0,001$), ЛПНП ($p < 0,001$), ЛПОНП ($p < 0,001$) и снижение ЛПВП ($p < 0,001$).

2. У обследованных установлено нарушение обмена половых гормонов, а именно снижение уровня в сыворотке крови женщин прогестерона ($p < 0,05$), тестостерона ($p < 0,001$), эстрадиола ($p < 0,01$), повышение в сыворотке крови мужчин прогестерона ($p < 0,001$).

Перспективы дальнейших исследований. Установленные нарушения липидного обмена и содержания половых гормонов у больных ХГС являются следствием поражения печени, поэтому рекомендуется раннее назначение этиотропного лечения, что приведет к элиминации вируса и регрессии указанных нарушений. Кроме того, у больных ХГС планируется расширение спектра диагностики гормональных нарушений, которые могут быть внепеченочными маркерами поражения печени, в частности гормонов надпочечников и щитовидной железы.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Козько В. Н., д-р мед. наук, профессор каф. инфекционных болезней, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Юрко Е. В., д-р мед. наук, профессор каф. инфекционных болезней, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Христенко Н. Е., очный аспирант каф. инфекционных болезней, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Козько В. М., д-р мед. наук, професор каф. інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.

Юрко К. В., д-р мед. наук, професор каф. інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.

Христенко Н. Є., очний аспірант каф. інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Kozko V. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Yurko K. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Khrystenko N. Ye., MD, PhD-student of the Department of Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 10.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 06.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 12.02.2018

Список литературы

- 1] Устінов О.В. Алгоритм дії лікаря при наданні медичної допомоги пацієнтам із диспепсією / О.В. Устінов, О.В. Кірсенко // Український медичний часопис. – 2014. – №5. – С. 179–182.
- 2] Голубовська О.А. Перебіг хронічного гепатиту С на тлі метаболічних чинників ризику як складових метаболічного синдрому та сучасні підходи до його корекції / О.А. Голубовська, О.В. Кулеш // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №5(79). – С. 93–98.
- 3] Особливості перебігу цитокін-індукованої анемії при хронічному гепатиті С / Л.В. Мороз, Д.Ф. Кириченко, М.В. Семанів, М.С. Грішило // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – №1. – Т. 1. – С. 74–77.
- 4] Інфекційні хвороби / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін. – К.: Медицина, 2012. – 727 с.
- 5] Философские и практические проблемы хронических вирусных гепатитов / И.Б. Ершова, А.А. Мочалова, И.Н. Карпенко, Л.В. Нетруненко // Актуальная инфектология. – 2013. – №1(1). – С. 21–24.
- 6] Felmler Hepatitis C Virus, Cholesterol and Lipoproteins — Impact for the Viral Life Cycle and Pathogenesis of Liver Disease / D.J. Felmler, M.L. Hafirassou, M. Lefevre, et al. // Viruses. – 2013. – Vol. 5. – Issue 5. – P. 1292–1324.
- 7] Ткаченко Л.И. Нарушение липидного обмена у больных хроническим вирусным гепатитом С / Л.И. Ткаченко, В.В. Малеев, Д.М. Сариева // Архив внутренней медицины. – 2015. – №6(26). – С. 50–56.
- 8] Діагностика фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С: сучасний стан проблеми та перспективи / В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник, та ін. // Гепатологія. – 2015. – №1. – С. 27–33.
- 9] Transcriptional regulation of hepatic lipogenesis / Y. Wang, J. Viscarra, S.-J. Kim, H.S. Sul // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2015. – Vol. 16. – P. 678–689.
- 10] Юрко К.В. Оцінка порушень вуглеводного обміну у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС / К.В. Юрко // Аннали Мечниковського інституту. – 2015. – №2. – С. 95–99.

References

- 1] Ustinov, O. V. (2014) Alhorytm dii likaria pry nadanni medychnoi dopomohy patsientam iz dyspersiieiu [The algorithm of the physician actions in providing medical care to patients with dyspepsia]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 5, 179–182. [in Ukrainian].
- 2] Golubovskaya, O. A., & Kulsh, O. V. (2014) Perebih khronichnoho hepatytu C na tli metabolichnykh chynnykiv ryzyku yak skladovykh metabolichnoho syndromy ta suchasni pidkhody do yoho korektsii [The course of chronic hepatitis C against the background metabolic risk factors as the components of metabolic syndrome and modern approaches to its correction]. *Suchasna gastroenterologhia*, 5(79), 93–98. [in Ukrainian].

- [3] Moroz, L. V., Kirichenko, D. F., Semaniv, M. V., & Grishilo, M. S. (2012) Osoblyvosti perebihu tsitokin-indukovanoi anemii pry khronichnomu hepatyti C [Features of cytokine-induced anemia of patients with chronic hepatitis C]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universitetu*, 1(1), 74–77. [in Ukrainian].
- [4] Golubovska, O. A., Andreichyn, M. A., & Shkurba, A. V. (2012) *Infektsiini khvoroby [Infectious disease]*. Kyiv: Medytsyna. [in Ukrainian].
- [5] Yershova, I. B., Mochalova, A. A., Karpenko, I. N., & Netrunenko, L. V. (2013) Filosofskie i prakticheskie problemy khronicheskikh virusnykh gepatitov [Philosophy and practical problems of chronic viruses hepatitis]. *Aktual'naya infektolohiya*, 1(1), 21–24. [in Russian].
- [6] Felmlee, D. J., Hafirassou, M. L., Lefevre, M., Baumert, T. F., & Schuster, C. (2013) Hepatitis C Virus, Cholesterol and Lipoproteins – Impact for the Viral Life Cycle and Pathogenesis of Liver Disease. *Viruses*, 5(5), 1292–1324. doi: 10.3390/v5051292.
- [7] Tkachenko, L. I., Maleev, D. M., & Sarieva, D. M. (2015) Narushenie lipidnogo obmena u bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C [Lipid metabolism disorders in patients with chronic hepatitis C]. *Arkhiv vnutrennej medicyny*, 6(26), 50–56. [in Russian].
- [8] Kozko, V., Antsyferova, N., Solomennyk, A., Yurko, K., Bondar, A., Vinokurova, O., & Penkov, D. (2015) Diahnostyka fibrozu pechinky u khvorykh na khronichnyi hepatyt C: suchasnyi stan, problemy ta perspektyvy [Diagnostics of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: current state of problems and prospects]. *Hepatolohia*, 1, 27–33. [in Ukrainian].
- [9] Yuhui Wang, Jose Viscarra, Sun-Joong Kim & Hei Sook Sul. (2015) Transcriptional regulation of hepatic lipogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 16, 678–689. doi: [10.1038/nrm4074].
- [10] Iurko, K. V. (2015) Otsinka porushen vuhlevodnogo obminu u VIL-infikovanykh osib, khvorykh na HGC i ko-infektsiiu VIL/HGC [Assessment of carbohydrate metabolism disorders in HIV-infected persons, patients with chronic hepatitis c and co-infection HIV/HCV]. *Annaly Mechnykovskoho instytutu*, 2, 95–99. [in Ukrainian].

Персоніфіковані підходи до лікування лейоміоми матки

Н. С. Олійник¹, Н. С. Луценко²

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²ДЗ «Запорізька державна медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Мета роботи – вибір персоніфікованих підходів до лікування лейоміоми матки, враховуючи тип її кровопостачання.

Матеріали та методи. Обстежили 190 жінок із патологією матки та ендометрію (основна група) і 34 відносно здорових жінок без патології матки та ендометрію (контрольна група). Проаналізували результати їх обстеження та лікування з 2011 до 2015 р. Ультразвукову діагностику виконали з доплерометрією та за методикою кольорового доплерометричного картування (КДК) на ультразвуковому сканері Voluson E8 (Велика Британія) мультичастотним ендовагінальним датчиком із частотою 7,5 МГц і мультичастотним конвексним абдоминальним датчиком із частотою 3,5 МГц. Дослідження виконали у фолікулярну фазу менструального циклу при нормальному менструальному циклі та за показаннями за наявності порушень менструального циклу. У випадку великих розмірів матки вимірювання міоматозних вузлів виконували трансабдомінально.

Результати. Встановили особливості кровопостачання міоматозних вузлів, що впливають на перебіг захворювання, оскільки ангіоархітектоніка вузла позначається на його тканинній проліферації. Наведено класифікацію міоматозних вузлів залежно від типу кровопостачання та запропоновано персоніфікований підхід до вибору методу лікування, враховуючи особливості індивідуального кровообігу за даними доплерометрії.

Висновки. Тип кровообігу у вузлі впливає на розвиток захворювання. Так, при аваскулярному й периферичному типах ангіоархітектоніки виявили високий ІР (0,70 і більше), що свідчить про низький рівень кровопостачання, тому рекомендоване динамічне спостереження та використання антипроліферативних препаратів. При центральному та змішаному типах із низькими й середніми рівнями резистентності (ІР 0,69 і менше), коли визначають посилене кровопостачання міоматозного вузла, доцільно розглянути питання про емболізацію маткових судин або оперативне лікування. Дуже низькі індекси резистентності пухлини (0,45 і менше), що характерні для саркоми матки й ділянок деструкції вузла, потребують розв'язання питання про оперативне втручання і/або консультацію онкогінеколога.

Ключові слова:
лейоміома матки, доплерометрія, лікування, результати.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 793–799

DOI:
10.14739/2310-1210.2018.6.146696

E-mail:
natalioleynik830@gmail.com

Персонифицированные подходы к лечению лейомиомы матки

Н. С. Олейник, Н. С. Луценко

Цель работы – выбор персонифицированных подходов к лечению миомы матки с учетом типа ее кровоснабжения.

Материалы и методы. Обследовали 190 женщин с патологией матки и эндометрия (основная группа) и 34 относительно здоровых женщин без патологии матки и эндометрия (контрольная группа). Проанализированы результаты их обследования и лечения за период с 2011 по 2015 г. Ультразвуковую диагностику провели с доплерометрией и методикой цветного доплерометрического картирования (ЦДК) на ультразвуковом сканере Voluson E8 (Великобритания) мультичастотным эндовагинальным датчиком с частотой 7,5 МГц и мультичастотным конвексным абдоминальным датчиком с частотой 3,5 МГц. Исследование проводили в фолликулярной фазе менструального цикла при нормальном менструальном цикле и по показаниям при наличии нарушений менструального цикла. В случае больших размеров матки измерения миоматозных узлов выполняли трансабдоминально.

Результаты. Определены особенности кровоснабжения миоматозных узлов, влияющих на течение заболевания, поскольку ангиоархитектоника узла отражается на его тканевой пролиферации. Представлена классификация миоматозных узлов в зависимости от типа кровоснабжения и предложен персонифицированный подход к выбору метода лечения с учетом особенностей индивидуального кровообращения по данным доплерометрии.

Выводы. Тип кровообращения в узле влияет на развитие заболевания. Так, при аваскулярных и периферическом типах ангиоархитектоники выявлен высокий ИР (0,70 и более), что свидетельствует о низком уровне кровоснабжения, поэтому рекомендуется динамическое наблюдение и использование антипролиферативных препаратов. При центральном и смешанном типах с низкими и средними уровнями резистентности (ИР 0,69 и меньше), когда отмечается усиленное кровоснабжение миоматозного узла, целесообразно рассмотреть вопрос об эмболлизации маточных сосудов или оперативном лечении. Очень низкие индексы резистентности опухоли (0,45 и меньше), которые характерны для саркомы матки и участков деструкции узла, требуют решения вопроса об оперативном вмешательстве и/или консультации онкогинеколога.

Ключевые слова:
лейомиома матки, доплерометрия, лечение, результаты.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 793–799

Personalized approaches to the treatment of uterine leiomyoma

N. S. Oliinyk, N. S. Lutsenko

Aim. To study personalized approaches to the treatment of uterine fibroids taking into account type of the blood supply.

Materials and methods. 190 women with pathology of the uterus and endometrium were included in the main group. 34 practically healthy female volunteers were included in the control group. Treatment results of the patients with pathology from 2011 till 2015 years were analyzed. Ultrasound diagnostics was performed following methodic of the color Doppler imaging (CDI) with Voluson E8 machine (UK) using vaginal transducer with the frequency of 7.5 MHz and convex abdominal transducer with the frequency of 3.5 MHz. Examination was performed in the follicular phase of the menstrual cycle. Uterine fibroids were measured using transabdominal transducer in the case of a large uterus.

Key words:
uterine neoplasms, leiomyoma, Doppler ultrasound, treatment, outcome assessment.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (6), 793–799

Results. Features of the uterine fibroids blood supply, which influence the course of the disease, were identified. Classification of the uterine fibroids depending on the type of perfusion was presented. Personalized approach to the uterine leiomyoma treatment was proposed taking into account features of the individual blood circulation measured by Doppler imaging.

Conclusions. Type of the uterine fibroid blood perfusion influences the disease course. High IR (0.7 and higher) was identified in the case of avascular and peripheral types of the angioarchitecture, which indicates a low level of the blood supply and need in dynamic observation and antiproliferative drugs. Uterine artery embolization and operative treatment for uterine fibroid should be considered when IR is 0.69 and less in patients with central and mixed types of vascularisation. IR 0.45 and less is symptom of sarcoma and fibroid destruction. Such patients should be referred to an oncogynecologists consultation.

Відомі патогенетичні спільності багатьох патологічних процесів, що зумовлюють розвиток захворювання, а це закономірно призводить до стандартизації лікувальних підходів. Однак оскільки не всі захворювання мають однозначне походження (наприклад, сифіліс, туберкульоз тощо), а більшість має поліетіологічний генез, то цілком природно, що на тлі загальних понять, стандартних напрямів, є необхідність персоніфікованого підходу.

Не заперечуючи гормональні, імунологічні та інші чинники розвитку лейоміоми матки (ЛМ), треба звернути увагу на відомі дані про вплив ступеня кровопостачання органа на стан його проліферативних можливостей [3]. Ці відомості давно й заслужено використовуються онкологами у практиці. Створено спеціальні препарати, що блокують процес неоангіогенезу і, таким чином, не тільки припиняють зростання пухлини, але і сприяють її регресу. Логічно та зрозуміло, що припинення кровотоку призводить до гіпоксії, ішемії, некрозу. Тому під час визначення прогнозу захворювання, вибору методу лікування необхідний персоніфікований підхід, враховуючи не тільки загальноприйнятні показники, але й індивідуальне кровопостачання, ангіоархітектоніку пухлини, навіть доброякісної [2,11]. Тобто необхідно враховувати індивідуальні показники кровообігу в матці. Саме для цього (крім стандартного УЗД хворим на лейоміому) виконали доплерометрію, оцінюючи індекси, котрі показують стан периферичного судинного опору та тонус судинної стінки, що дає змогу судити про кровопостачання органу.

Результати досліджень показали: чинна класифікація лейоміоми за FIGO (2011) не враховує особливості кровопостачання матки. Класифікація Буланова (2010) включає багато показників, в основному необхідних для лікарів ультразвукової діагностики, але не для лікаря-гінеколога. Отже, для практичної діяльності пропонуємо використовувати коротку, просту та клінічно зрозумілу класифікацію, що враховує тип ангіоархітектоніки вузла. Розрізняють 4 типи кровопостачання [8]:

Тип 1. Авакулярні вузли (без кровообігу в вузлі і по периферії).

Тип 2. Вузли з периферичною васкуляризацією (з наявністю огинаючих судин по периферії вузла).

Тип 3. Вузли зі змішаною васкуляризацією (з наявністю огинаючих і внутрішньовузлових судин).

Тип 4. Вузли з центральною васкуляризацією (з наявністю тільки внутрішньовузлових судин).

Актуальність дослідження зумовлена необхідністю з'ясування клінічної значущості типу кровопостачання міоматозних вузлів.

Мета роботи

Вибір персоніфікованих підходів до лікування лейоміоми матки, враховуючи тип її кровопостачання.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 190 жінок із патологією матки та ендометрію, які звернулися в жіночу консультацію (основна група), і 34 відносно здорові жінки без патології матки та ендометрію (контрольна група). Проаналізували результати їх обстеження та лікування з 2011 до 2015 р. Усіх пацієнток основної групи поділили на 2 клінічні групи: перша – 95 жінок із ЛМ без патології ендометрію; друга – 95 жінок із ЛМ і супутньою патологією ендометрію. Вік жінок варіював від 25 до 53 років. Групи репрезентативні за віком: середній вік у першій групі становив $40,00 \pm 1,23$ року, у другій – $43,00 \pm 1,25$, у контрольній – $41,00 \pm 1,24$ року ($p > 0,05$).

Ультразвукову діагностику виконали з доплерометрією та за методикою кольорового доплерометричного картування (КДК) на ультразвуковому сканері Voluson E8 (Велика Британія) мультисистемним ендовагінальним датчиком із частотою 7,5 МГц і мультисистемним конвексним абдомінальним датчиком із частотою 3,5 МГц. Дослідження виконали у фолікулярну фазу менструального циклу при нормальному менструальному циклі та за показаннями за наявності порушень менструального циклу. У випадку великих розмірів матки вимірювання міоматозних вузлів виконували трансабдомінально.

Аналізуючи доплерометричні характеристики кровопостачання міоматозного вузла, оцінювали вуглозалежний (максимальна систолічна швидкість кровообігу – МСШК, см/с) і вуглонезалежний (індекс резистентності – ІР, або індекс Пурсело) показники кровообігу, а також характер ангіоархітектоніки міоматозного вузла. Індекс резистентності при доплерометричному дослідженні визначали за допомогою формули: $RI = (МСШК - КДШК) / МСШК$, де КДШК – кінцево-діастолічна швидкість кровообігу. Ці показники оцінювали в найбільших за діаметром судинах (за результатами візуального огляду). Акцент у дослідженні кровопостачання вузла робили на типи кровопостачання.

У 53 жінок виконали ангіографію маткових артерій та описали ангіограми у програмі eFilmVorkstation, надалі зіставили з доплерометричним дослідженням оцінювання сили, типу кровообігу за капа-статистикою.

Статистичний аналіз виконали з використанням методів непараметричної статистики за допомогою програми Statistica (версія 6.0; Statsoft, США). Усі дані в тексті, таблицях наведені у вигляді Me (медіани), Q25 і Q75 процентилей. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали на рівні $p < 0,05$.

Результати

Дослідження показали, що в середньому в пацієнток із лейоміомою матки та в матці, і в вузлі максималь-

на систолічна швидкість кровообігу майже на 30 % перевищує показники контрольної групи. Індекс резистентності знижений, особливо в вузлі (майже на 34 %). Тобто кровопостачання матки при лейоміомі збільшене в середньому на третину. Для перевірки гіпотези про вплив кровообігу на динаміку зростання вузлів і лейоміоми у процесі спостереження обчислили прогностичний «індекс зростання лейоміоми», що запропонований проф. А. Л. Тихомировим і вдосконалений проф. Н. В. Косей (2009): $U = (V - 50) : T$, де U – індекс зростання в см^3 на рік, V – об'єм матки за даними ехографії, T – час зареєстрованого її існування (в роках), $50 (\text{см}^3)$ – середній обсяг незміненої матки в активному репродуктивному віці. Перевищення індексу зростання 25 ум. од. свідчить про високий темп зростання лейоміоми [4].

У пацієток вищий індекс зростання визначили при центральному та змішаному типах васкуляризації міоматозного вузла, що клінічно супроводжувалося високим темпом росту пухлини. У групах із периферичним і аваскулярним типами кровообігу ІР вірогідно не відрізнявся від контрольних показників, а клінічно темп зростання був мінімальним або відсутній (рис. 1).

Дані доплерометрії підтверджені за допомогою ангіографічних досліджень. Чутливість методу становила 88 %, специфічність – 88 %, точність – 83 %. Відповідність даних доплерометрії та ангіографії за даними капа-статистики дорівнювала 0,98, що свідчить про закономірність і точність результатів. Це дає змогу стверджувати: вибір методу терапії має враховувати персоніфіковані показники, які показують кровопостачання органа на підставі доплерометричного дослідження матки.

Вибір методу терапії – дуже складний і відповідальний крок, оскільки варіантів лікування чимало, і всі вони мають право на використання.

Загальноприйнятою є класифікація варіантів лікування лейоміоми матки, що поділяє їх на 2 групи [12]:

I. Консервативні методи:

1. Медикаментозне лікування: А. Патогенетичне; Б. Симптоматичне.

2. Хірургічне лікування: А. Лапаротомна міомектомія; Б. Лапароскопічна міомектомія; В. Гістероскопічна міомектомія; Г. Міомектомія з вагінального доступу; Д. Лапароскопічна оклюзія маткових артерій.

3. Емболізація маткових артерій.

4. Сфокусований ультразвук під контролем МРТ.

II. Радикальні методи.

1. Тотальна гістеректомія (екстирпація матки): А. Лапаротомним доступом; Б. Лапароскопічним доступом; В. Вагінальним доступом.

2. Субтотальна гістеректомія (надпівхова ампутація матки): А. Лапаротомічна; Б. Лапароскопічна.

Використання цієї класифікації передбачає можливість 4 різних підходів у лікуванні лейоміоми (Л. А. Тихомиров, 2007; Д. Г. Коньков, 2008):

1. Радикальний підхід – гістеректомія, яку нині необхідно рекомендувати тільки за наявності гігантських міом і неможливості використовувати інші методи.

2. Консервативно-пластичний підхід – міомектомія. Відносно обмеження – технічне утруднення виконання операції через безліч вузлів та/або їх несприятливе розташування.

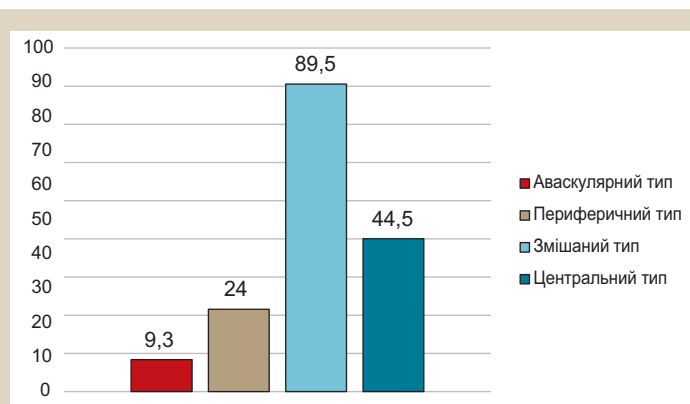


Рис. 1. Індеси росту лейоміоми залежно від типу ангіоархітекτονіки.

3. Стабільно-регресійний підхід: емболізація маткових артерій; лапароскопічна оклюзія маткових артерій, сфокусована ультразвукова абляція.

4. Тимчасово-регресійний підхід. Використання агоністів та антагоністів ГР-РГ; блокаторів рецепторів прогестерону, прогестагенів, КОК та інших препаратів [13–15].

У деяких випадках використовують кілька підходів, наприклад, консервативно-пластичну міомектомію комбінують з емболізацією маткових артерій або призначенням агоністів ГР-РГ на підготовчому етапі.

Стабільно-регресивні методики дають змогу зменшити розміри вузлів, іноді викликають їх експульсію з порожнини матки. Тимчасово-регресивні методики мають особливе значення при невеликих розмірах вузлів, у перименопаузальному віці, для профілактики рецидивів після консервативної міомектомії, емболізації маткових артерій (ЕМА), ФУЗ-абляції [1,9,10].

На думку проф. Т. Ф. Татарчук і проф. Н. В. Косей [4,13], патогенетично обґрунтованою є комбінована тактика: хірургічний метод у поєднанні з медикаментозним. Слід враховувати, що кожен метод і підхід має переваги й недоліки, показання та обмеження (А. В. Литвиненко, 2017). Гістеректомія – ефективний і відносно безпечний метод. Частота ускладнень – 1–2 %, смертність – 0,1 %. Основні недоліки: втрата репродуктивної, менструальної функції, постгістеректомічний синдром у 30–70 % молодих жінок навіть при збереженні 1 або 2 яєчників.

Консервативна міомектомія зберігає репродуктивну, менструальну функції, запобігає появі постгістеректомічного синдрому. Недоліки операції: технічна неможливість повного видалення деяких вузлів, імовірність конверсії в 5,4 % випадків, велика крововтрата, ризик гістопатичних розривів матки під час наступної вагітності, рецидиви в 30 % випадків [12].

Протягом спостереження використовували різні лікувальні підходи. Так, у 43 пацієток застосували радикальний підхід. У 15 хворих виявили множинні міоматозні вузли з супутньою патологією ендометрію, в 10 випадках – лейоміому матки, симптомну за кровотечею. Всі ці 25 пацієток отримали лікування в обсязі гістеректомії (13 % від загальної кількості).

Консервативно-пластична тактика застосована у 18 пацієток (9,5 % від загальної кількості). У цих хворих

Таблиця 1. Ехографічні параметри тіла матки в динаміці лікування пацієток після ЕМА, Ме (Q25–Q75)

Група	Об'єм тіла матки в динаміці лікування				
	До ЕМА	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через рік
Гіперваскулярні	n = 42 320,1 [212; 531]	n = 34 240,0 [163; 356] *	n = 30 171,0 [120; 273] *	n = 29 160,0 [110; 254] *	n = 32 129,5 [100,0; 169,5]*
Гіповаскулярні	n = 34 271,5 [163; 440]	n = 26 248 [144; 325]	n = 27 205 [117; 247]	n = 22 187,7 [81,2; 318]	n = 27 230 [132; 325]

*: різниця вірогідна щодо показника до лікування, за Вілкоксоном ($p < 0,05$).

із поодинокими субсерозними міоматозними вузлами виконали консервативну міомектомію шляхом гістеро-резектоскопії (8 осіб) або лапаротомну консервативну міомектомію (10 осіб). Максимальний діаметр домінантного вузла становив 150 мм.

Стабільно-регресійний метод лікування використали у 76 жінок (39 %), яким виконали емболізацію маткових артерій. У передопераційному періоді всім цим пацієткам обов'язково виконували доплерометрію та аналізували її дані, які підтверджували ангіографією. З 76 жінок 40 ЕМА виконали за показаннями – гіперваскуляризація міоматозних вузлів; 36 жінкам здійснили ретроспективний аналіз. Тип васкуляризації в цих жінок не враховували, за даними передопераційної ангіографії у 34 жінок виявлено гіповаскулярний тип кровообігу, у 2 – гіперваскулярний. Для перевірки положення, що виконання ЕМА, тобто зменшення кровотоку в матці та вузлі за відсутності порушень кровообігу в цьому органі, нагадує стентування коронарних артерій при їх повній прохідності й відсутності структурних змін і за своєю суттю є нецільовим використанням методу з недостатнім клінічним ефектом, усі пацієтки, яким здійснили ЕМА, поділені на 2 групи: з гіпер- та гіповаскулярними вузлами. Ефективність процедури оцінили на підставі даних стандартного клінічного обстеження для ЕМА пацієток і результатів УЗД із КДК через 1, 2, 3, 6 і 12 місяців [6]. Критерії ефективності емболізації маткових артерій: редукція артеріального кровообігу в міоматозних вузлах і зменшення розмірів (об'єму) матки та вузлів.

Обидві групи пацієток, яким виконана емболізація маткових артерій, зіставні за параметрами тіла матки та вузлів ($p < 0,05$). Тіло матки в обох групах у 4,4–5,0 раза перевищувала дані контрольної групи ($p < 0,05$). Динаміка зменшення матки після ЕМА наведена в таблиці 1.

Дослідження показало, що темпи зменшення розмірів пухлини вірогідно відрізнялися у групах із гіпер- і гіповаскулярними вузлами. Так, через місяць після процедури в жінок 1 групи об'єм матки зменшився на 25 %, а 2 групи – тільки на 8,7 %. Через 3 місяці в першій групі об'єм пухлини зменшився на 46,6 %, у другій – на 24,5 %. Через 6 місяців темп регресії об'ємів вірогідно зменшився в обох групах: у 1 групі об'єм становив 50 % від початкового показника, у 2 групі розмір пухлини зменшився тільки на третину (30,9 %). Аналіз результатів ЕМА через 12 місяців показав, що стійкої регресії пухлини при гіповаскулярному типі кровообігу досягти не вдається. Так, якщо в 1 групі (при гіперваскулярному кровотоці) через 12 місяців після ЕМА розмір пухлини був у середньому на 59,9 % менший за передопераційний та у 13 % випадків розмір матки був відповідний розміру матки здорової жінки репродуктивного періоду,

то у 2 групі (при гіповаскулярному кровотоці) об'єм у середньому лише на 15,3 % був менший за початковий, передопераційний. Отже, підходи до ЕМА мають ґрунтуватися на даних доплерометрії вузлів.

Безумовно, зменшення показника на третину через півроку після операції також є непоганим результатом та дає частині жінок можливість уникнути видалення органу або навіть завагітніти. Але, враховуючи нестійкість цього результату, жінка повинна усвідомлювати наслідки та планувати вагітність протягом 3–6 місяців після ЕМА. Так, у здійсненому дослідженні з 18 жінок, які планували вагітність, 6 самостійно завагітніли протягом 2 років після ЕМА і народили здорових дітей.

Міоматозні вузли зменшувалися внаслідок коагуляційного або колікваційного некрозів, фіброзу та гіалінозу. Через 3 місяці в обох групах щодо вихідних даних вузли зменшилися в середньому на 35 % і 27 % відповідно. У 2 групі через 6 місяців після ЕМА виявили незначне збільшення вузлів, але до року відбулася стабілізація без наступного зростання, відсоток регресу порівняно з початковими даними становив 23 %. У першій групі спостерігали повільну регресію до 12 місяців після ЕМА [5].

Розташування міоматозних вузлів у динаміці лікування змінювалося – в 35 % випадків сталася міграція вузлів у різних напрямках. Вірогідно частіше міоматозні вузли мігрували субмукозно – в 60 % випадків, у 15,4 % випадків міграція йшла міжм'язово, у 24 % випадків міоматозні вузли перемістилися у бік серозної оболонки. У 3 пацієток протягом першого місяця виявили появу міоматозних вузлів шляхом колікваційного некрозу, у двох – коагуляційного некрозу.

За даними спостережень, експульсія вузлів відбувалася в різні терміни – від 3 днів до 1 року. Локалізація вузлів також була різною – від субсерозних до субмукозних. Розмір експульсованих вузлів коливався від 3 до 7 см, вони мали овальну форму та щільну консистенцію. Евакуація некротизованої тканини відбувалася й у вигляді фрагментованих тканин унаслідок виникнення міолізу тканин. Фрагменти лейоміоми мали вигляд в'язкого жовтуватого детриту м'якої консистенції. Наприклад, у пацієнтки К. 40 років із вихідними розмірами тіла матки до 18 тижнів умовної вагітності (об'єм матки 2198 см³) і окремими субмукозними вузлами діаметром до 9 см, типом кровообігу гіперваскулярним змішаним протягом першого місяця після ЕМА встановили появу двох вузлів по 7 см завдовжки (рис. 2, 3).

Дані ультразвукового спостереження протягом появи вузлів наведені на рис. 2, а дані (фото) вузлів після їх експульсії – на рис. 3. Надалі обстеження жінки показало, що розміри матки дорівнювали 60 × 52 × 84 мм із максимальним діаметром вузла 44 мм.

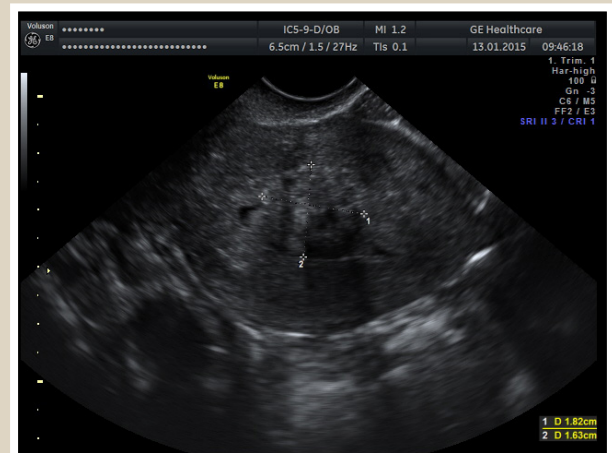
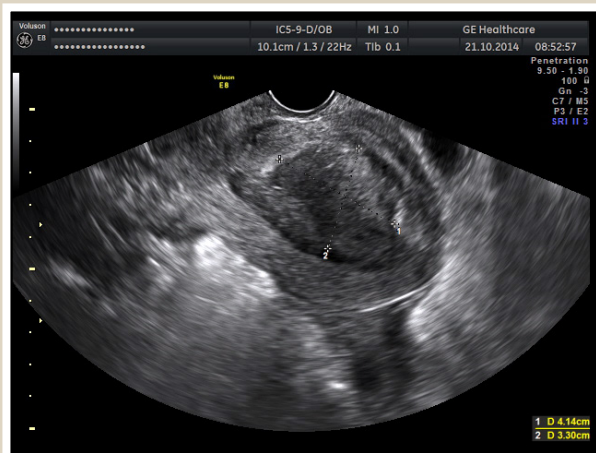


Рис. 2. Поява міоматозного вузла (за даними УЗД).



Рис. 3. Експульсовані міоматозні вузли після ЕМА.

Група з гіповаскулярними міоматозними вузлами – 145 жінок, 21 із них перебували під динамічним спостереженням без лікування у зв'язку з відмовою від будь-якої терапії. Група з 12 жінок із міоматозними вузлами до 30 мм і відсутністю патології ендометрію за даними УЗД протягом 6 місяців отримувала антипроліферативний препарат індол-3-карбінол [7], а 38 жінок 2 групи хворих на лейоміому матки та супутньою патологією ендометрію отримували як стандартну терапію гестагени (згідно з наказами МОЗ України № 582 та 417).

Отримали такі дані: об'єм матки на початку спостереження в пацієнок без лікування становив в середньому 84,9 [66,9; 102,0], діаметр вузла – 19 [10; 34]; через 6 місяців показники змінилися з тенденцією до збільшення об'єму матки (92,1 [70,2; 109,0]) та вузлів (20 [13; 38]). У групі жінок, які отримували індол-3-карбінол, об'єм матки до лікування дорівнював 102,6 [86,5; 118,5], після – 92,5 [83,0; 108,5] ($p = 0,15$), вузла до лікування – 29,5 [23,5; 30,0], після лікування показники становили 28,5 [21,5; 30,0] ($p = 0,8$). Об'єм матки у групі пацієнок із супутніми гіперпластичними процесами становив до лікування 103,4 [81; 138], після – 106 [68,1; 135,5], діаметр вузлів, які домінують, – до 25 мм [15; 37], після лікування – 25,4 мм [16; 38] ($p > 0,05$).

Через 6 місяців у групі спостереження об'єм матки мав збільшення в 44 %, стабілізацію об'єму матки визначили у 18 %, регрес – у 38 %. Діаметр вузла, який домінує, мав дещо інші значення: ріст вузла визначили в 62 % ($p = 0,02$), регрес і стабілізацію – в 19 %. У групі, яка отримувала лікування індол-3-карбінолом, в 66 % випадків визначали регрес розмірів тіла матки ($p = 0,03$), у 17 % – стабілізацію, у 17 % – зростання. Діаметр домінуючого вузла через 6 місяців лікування зменшився на 58 %, стабілізувався в 17 %, у 25 % випадків виявили ріст вузлів. У групі стандартної терапії у 56 % відбувся регрес розмірів матки, у 41 % регрес вузлів. Ріст цих параметрів встановили у 37 % і 41 % відповідно. Стабілізацію матки та вузлів визначили в 7 % та 18 % відповідно (рис. 4).

Враховуючи зміни в динаміці доплерометричних показників у пухлинних артеріях групи, яка перебувала під наглядом, але без лікування, у бік збільшення максимальної систолічної швидкості та зниження індексу резистентності, можна відзначити тенденцію до збільшення кровопостачання матки, а надалі й до росту лейоміоми матки. Доплерометричні дані в маткових артеріях і судинах вузла після лікування препаратом індол-3-карбінолом змінювалися в бік зниження кровопостачання матки, що свідчить про позитивний вплив

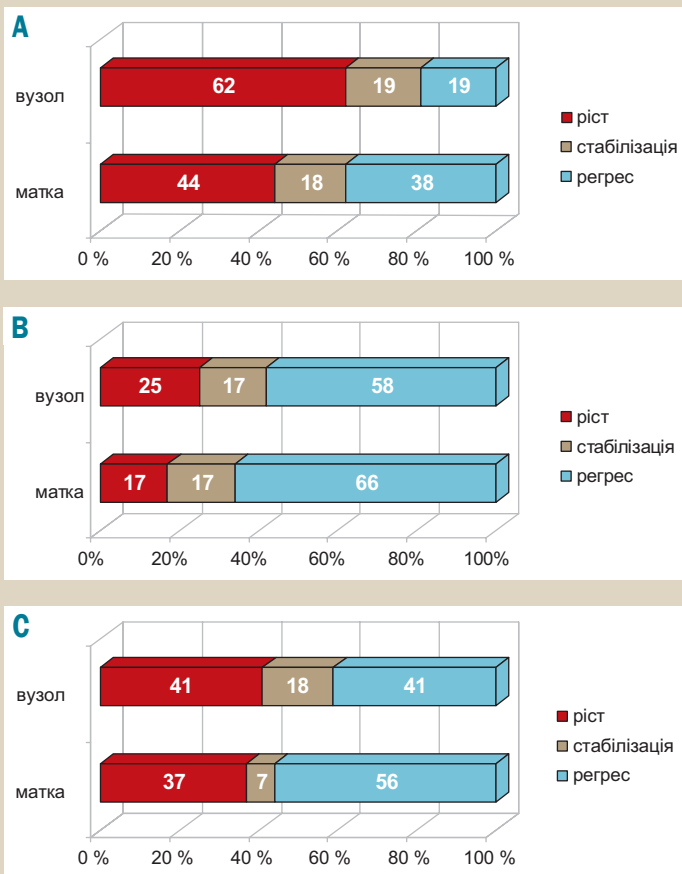


Рис. 4. Динаміка лікування лейоміоми матки у групах із гіповаскулярними вузлами. А: група під наглядом; В: група з індол-3-карбінолом; С: група на стандартній терапії.

цього препарату на проліферативні процеси. За даними доплерометричного дослідження, на тлі терапії гестагенами не відбулося вірогідне збільшення ІР і МСШК у маткових артеріях і судинах пухлини, що є доволі хорошим результатом.

Обговорення

Аваскулярний і периферичний типи ангіоархітекtonіки, високий ІР (понад 0,70) свідчать про низький рівень кровопостачання. При низькому кровопостачанні рекомендоване динамічне спостереження та використання антипроліферативних препаратів. При центральному та змішаному типах із низькими й середніми рівнями резистентності (менше ніж 0,69), коли визначають посилене кровопостачання міоматозного вузла, доцільно розглянути питання про емболізацію маткових судин або оперативне лікування. Дуже низькі індекси резистентності пухлини (0,45 і менше), що характерні для саркоми матки та ділянок деструкції вузла, потребують розв'язання питання про оперативне втручання та/або консультацію онкогінеколога.

Під час консервативної терапії ЛМ також слід врахувати ІР. Збільшення ІР (до 0,9 і більше) свідчить про зменшення кровопостачання матки і, відповідно, про ефективність терапії.

Висновки

1. Персоніфікований алгоритм лікування лейоміоми матки, враховуючи тип її кровопостачання, дає можливість у 79 % досягти регресу пухлини, в 84,7 % зменшити клінічні прояви. Оперативні втручання в обсязі гістеректомії здійснили у 2,4 раза рідше (тільки в 13 % випадків).

2. Обираючи тактику лікування лейоміоми матки, необхідно виконувати УЗ дослідження з розрахунком індексу зростання лейоміоми (за формулою Н. В. Косей), доплерометрію з визначенням типу кровопостачання матки і розрахунком індексу резистентності, що дає змогу виявити оптимальну методику.

Перспективи подальших досліджень. Потребує дослідження питання щодо стану ендометрію після емболізації маткових артерій і реалізації репродуктивної функції в жінок молодого віку.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Олійник Н. С., канд. мед. наук, асистент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Луценко Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства і гінекології, ДЗ «Запорізька державна медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Сведения об авторах:

Олейник Н. С., канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Луценко Н. С., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии, ГЗ «Запорожская государственная медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Information about authors:

Oliinyk N. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lutsenko N. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine».

Надійшла до редакції / Received: 07.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 11.06.2018

Прийнято до друку / Accepted: 19.06.2018

Список літератури

- Бойчук А.В. Деякі аспекти впливу дисфункції щитоподібної залози на виникнення лейоміоми матки / А.В. Бойчук, Н.О. Існюк // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2017. – №2. – С. 25–30.
- Громова А.М. Роль ультразвукових параметрів при виборі репродуктивно-пластичних операцій при лейоміомах матки / А.М. Громова, О.Л. Громова, О.М. Кетова // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 3. – Т. 2(111). – С. 260–262.
- Особливості матково-яєчникового кровотоку при лейоміомі матки / А.М. Громова, О.Л. Громова, К.В. Тарасенко та ін. // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2017. – Вип. 2(40). – С. 101–104.
- Косей Н.В. Лейоміома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування): автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д.мед.н. : 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Н.В. Косей – К., 2009. – 36 с.
- Якість життя у жінок з лейоміомою матки після емболізації маткових артерій / О.В. Литвиненко, А.М. Громова, Р.П. Сакевич та ін. // Світ медицини та біології. – 2013. – №2(38). – С. 136–139.

- [6] Литвиненко О.В. Вплив топографічних особливостей лейомиоми матки на ефективність емболізації маткових артерій / О.В. Литвиненко // «Медицина наука-2013»: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Полтава, 2013. – С. 52.
- [7] Луценко Н.С. Негормональная альтернатива лечения лейомиоми матки / Н.С. Луценко, Н.С. Олейник // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – №6(36). – С. 143–151.
- [8] Луценко Н.С. Ультразвукова оцінка васкуляризації лейомиоми матки / Н.С. Луценко, Н.С. Олейник, Д.Ю. Руденко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – №1(25). – С. 152–154.
- [9] Медведев М.В. Лейомиома матки: нові підходи до застосування органозберігаючих технологій в лікуванні: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д.мед.н.: 14.01.01 / М.В. Медведев. – К., 2013. – 32 с.
- [10] Миома матки: от дискуссий к инновациям. Практические рекомендации / В.Е. Радзинский, И.Ф. Фаткуллин, А.Р. Баканова, Т.А. Добрецова. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. – 16 с.
- [11] Патогенетично обґрунтовані підходи до лікування лейомиоми матки в залежності від особливостей ангіоархітекτονіки матки / Н.С. Луценко, Н.С. Олейник, І.О. Євтерева, О.С. Шаповал // 36. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика – К., 2015. – Вип. 24(3). – С. 403–408.
- [12] Новая эра в лечении миомы матки у женщин различных возрастных групп / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко, В.А. Джулин // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – №6(20). – С. 9–20.
- [13] Татарчук Т.Ф. Новое в гормональной регуляции развития миомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // Здоровье Украины. – 2015. – №7(93). – С. 21–27.
- [14] Тихомиров А.Л. Миома. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения / А.Л. Тихомиров. – М., 2013. – 320 с.
- [15] Treatment of uterine myoma with 2,5 or 5 mg mifepristone daily during 3 months with 9 months posttreatment follow up: randomized clinical trial / J.L. Carbonell, R. Acosta, Y. Pérez, et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – 8 p.
- komendacii [Uterine fibroids: from discussions to innovations. Practical recommendations]. Moscow. [in Russian].*
- [11] Lutsenko, N. S., Oliynyk, N. S., Yevtiereva, I. O., & Shapoval, O. S. (2015). Patohenetychno obgruntovani pidkhody do likuvannia leiomyomi matky v zalezhnosti vid osoblyvostei anhiokarkhitektoniky matky [Pathogenetically based approaches to treatment of uterine leiomyoma depending on characteristics of angioarchitectonics of uterus]. *Zb. nauk. prats spivrobitynykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka*, 24(3), 403–408. [in Ukrainian].
- [12] Tatarchuk, T. F., Cossey, N. V., Tutchenko, T. N., & Dzhupin, V. A. (2014). Novaya e'ra v lecheii miomy matki u zhenshchin razlichnykh vozrastnykh grupp [New era in treatment of uterine fibroids in women of different age groups]. *Reproduktivnaya e'ndokrinologiya*, 6(20), 9–20. [in Russian].
- [13] Tatarchuk, T. F., & Kosej, N. V. (2015). Novoe v gormonal'noj regulyacii razvitiya miomy matki [New in hormonal regulation of uterine myoma development]. *Zdorov'e Ukrainy*, 7(93), 21–27. [in Russian].
- [14] Tikhomirov, A. L. (2013). *Mioma. Patogeneticheskoe obosnovanie orhanosokhranyayushchego lecheniya [Myoma. Pathogenetic substantiation of organ-preserving treatment]*. Moscow. [in Russian].
- [15] Carbonell, J. L., Acosta, R., Pérez, Y., Garcés, R., Sánchez, C., & Tomasi, G. (2013) Treatment of uterine myoma with 2,5 or 5 mg mifepristone daily during 3 months with 9 months posttreatment follow up: randomized clinical trial. *Obstetrics and Gynecology*, 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/649030>.

References

- [1] Boychuk, A. V., & Isniuk, N. O. (2017) Deiaki aspekty vplyvu dysfunktsii shchytopodibnoi zalozy na vynykennia leiomyomi matky [Acts aspect vplyvu dysfunctions shchytopodibnoy zalozy vinikennya leiomyomi uteri]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii*, 2, 25–30. [in Ukrainian]. doi: 10.11603/24116-4944.2017.2.7793.
- [2] Gromova, A. M., Gromova, A. L., & Ketova, O. M. (2011) Rol ultrazvukovykh parametriv pry vybori reproduktyvno-plastychnykh operatsii pry leiomiomakh matky [The Role of Ultrasound Parameters in Choosing Reproductive and Plastic Surgery in Uterine Leiomyoma]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 3, 2(111), 260–262. [in Ukrainian].
- [3] Gromova, A. M., Gromova, A. L., Tarasenko, K. V., Martynenko, V. B., Nesterenko, L. A., & Lytvynenko, A. V. (2017) Osoblyvosti matkovo-yaechnykovoho krovotoku pry leiomyomi matky [Characteristics of uteroovarian blood flow in case of leiomyoma of uterus]. *Zbirnyk naukovykh prats asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy*, 2(40), 101–104. [in Ukrainian].
- [4] Kosei, N. V. (2009) *Leiomyoma matky (klinika, patohenez, diahnozyka ta likuvannia)* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Leiomyoma of the uterus (clinic, pathogenesis, diagnosis and treatment) Dr. med. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [5] Litvinenko, A. V., Gromova, A. M., Sakevich, R. P., & Fadda, B. (2013). Yakist zhyttia u zhink z leiomyomi matky pisla embolizatsii matkovykh arterii [Quality of life in women with uterine leiomyoma after uterine artery embolization]. *Svit medytsyny ta biolohii*, 2(38), 136–139. [in Ukrainian].
- [6] Litvinenko, O. V. (2013). Vplyv topografichnykh osoblyvostei leiomyomi matky na efektyvnist embolizatsii matkovykh arterii [The influence of topographic features of uterine leiomyomas on the efficacy of uterine artery embolization]. *Medychna nauka-2013 Proceedings of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference*, (P. 52). Poltava. [in Ukrainian].
- [7] Lutsenko, N., & Oleynik, N. (2014). Negormonal'naya al'ternativa lecheniya leiomyomi matki [Non-hormonal alternative of treatment of the uterine leiomyoma]. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa*, 6(36), 143–151. [in Russian].
- [8] Lutsenko, N. S., Oleynik, N. S., & Rudenko, D. Yu. (2015). Ultrazvukova otsinka vaskulyaryzatsii leiomyomi matky [Ultrasonic assessment of vascularization of the leiomyoma of the uterus]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii*, 1(25), 152–154. [in Ukrainian]. doi: 10.11603/24116-4944.2015.1.4709.
- [9] Medvediev, M. V. (2013). *Leiomyoma matky: novi pidkhody do zasto-suvannia orhanozberihaiuchykh tekhnolohii v likuvanni* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Uterine leiomyoma: new approaches to use of conservative treatment technologies. Dr. med. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [10] Radzinskij, V. E., Fatkullin, I. F., BAKANOVA, A. R., & Dobrecova, T. A. (2014). *Mioma matki: ot diskussij k innovaciyam. Prakticheskie re-*

Психологічна адаптація та особливості синтезу мелатоніну в жінок із безпліддям різного генезу

А. В. Камінський, Т. В. Коломійченко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Ключові слова:

безпліддя, психологічна адаптація, стрес, тривожність, депресія, мелатонін.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 800–805

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146703

E-mail: tanyakolom@gmail.com

Для поліпшення медичної допомоги сім'ям, які страждають на безпліддя, необхідний комплексний підхід із врахуванням психоемоційного стану жінки та адаптаційних можливостей її організму.

Мета роботи – встановити наявність порушень психологічної адаптації та особливості синтезу мелатоніну у жінок з безпліддям різного генезу.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 115 жінок із безпліддям (основна група). Контрольна група – 90 фертильних жінок, які мали народжених дітей. Оцінювали наявність порушень сну (таблиця О. М. Вейна), рівень стресу (методика Холмса–Page), реактивної та особистісної тривожності (методика Ч. Д. Спілбергера, Ю. Л. Ханіна, 1976), депресії (шкала депресії Бека). Рівень мелатоніну в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Результати. Для жінок із безпліддям характерні порушення психологічної адаптації, що проявляється порушеннями сну (67,0 %), підвищеним рівнем стресу (47,8 %), підвищеною реактивною тривожністю (47,0 %), депресивними станами (21,7 %). Найсуттєвіші порушення спостерігають у жінок з ідіопатичним і гормональним безпліддям, найменш виражені зміни – при імунологічному факторі безпліддя. У 36,5 % жінок з безпліддям виявили гіпомелатонію, у 20,9 % – гіпермелатонімію. Такі різноспрямовані зміни вказують на десинхронізацію синтезу мелатоніну та підтверджують дезадаптаційні порушення при безплідді. Найбільшу частоту порушень секреції мелатоніну визначили при гормональному безплідді, найменшу – при імунологічному безплідді. Регуляційна роль мелатоніну у психологічній адаптації підтверджена кореляційними зв'язками його рівня з бальною оцінкою відповідних показників: з порушеннями сну ($\rho = -0,51$), рівнем стресу ($\rho = -0,39$), реактивною ($\rho = -0,37$) та особистісною тривожністю ($\rho = -0,26$), рівнем депресії ($\rho = 0,22$).

Висновки. Встановлена висока частота психологічних дезадаптацій у жінок із безпліддям, особливо при гормональному та ідіопатичному безплідді, та регуляторна роль мелатоніну відкривають перспективи для включення у програми лікування безпліддя методик психокорекції та терапії препаратами мелатоніну.

Ключевые слова:

бесплодие, психологическая адаптация, стресс, тревожность, депрессия, мелатонин.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 800–805

Психологическая адаптация и особенности синтеза мелатонина у женщин с бесплодием различного генеза

А. В. Каминский, Т. В. Коломийченко

Для улучшения медицинской помощи семьям, страдающим бесплодием, необходим комплексный подход с учетом психоэмоционального состояния женщины и адаптационных возможностей ее организма.

Цель работы – установить наличие нарушений психологической адаптации и особенности синтеза мелатонина у женщин с бесплодием различного генеза.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 115 женщин с бесплодием (основная группа). Контрольную группу составили 90 фертильных женщин, которые имели рожденных детей. Оценивали наличие нарушений сна (таблица А. М. Вейна), уровень стресса (методика Холмса–Page), реактивной и личностной тревожности (методика Ч. Д. Спилбергера, Ю. Л. Ханина, 1976), депрессии (шкала депрессии Бека). Уровень мелатонина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. Для женщин с бесплодием характерны нарушения психологической адаптации, проявляющиеся нарушениями сна (67,0 %), повышенным уровнем стресса (47,8 %), повышенной реактивной тревожностью (47,0 %), депрессивными состояниями (21,7 %). Существенные нарушения установлены у женщин с идиопатическим и гормональным бесплодием, наименее выраженные изменения – при иммунологическом факторе бесплодия. У 36,5 % женщин с бесплодием установлена гипомелатония, в 20,9 % – гипермелатонимия. Такие разнонаправленные изменения указывают на десинхронизацию синтеза мелатонина и подтверждают дезадаптационные нарушения при бесплодии. Самая высокая частота нарушений секреции мелатонина отмечена при гормональном бесплодии, наименьшая – при иммунологическом бесплодии. Регуляционная роль мелатонина в психологической адаптации подтверждена корреляционными связями его уровня с балльной оценкой соответствующих показателей: нарушениями сна ($\rho = -0,51$), уровнем стресса ($\rho = -0,39$), реактивной ($\rho = -0,37$) и личностной тревожностью ($\rho = -0,26$), уровнем депрессии ($\rho = 0,22$).

Выводы. Установлена высокая частота психологических дезадаптаций у женщин с бесплодием, особенно при гормональном и идиопатическом бесплодии, и регуляторная роль мелатонина, что открывает перспективы для включения в программы лечения бесплодия методик психокоррекции и терапии препаратами мелатонина.

Key words:

infertility, psychological adaptation, stress, anxiety, depression, melatonin.

Psychological adaptation and peculiarities of melatonin synthesis in women with infertility of various genesis

A. V. Kaminskyi, T. V. Kolomiichenko

To improve medical care for families suffering from infertility, a comprehensive approach is needed taking into account the psychoemotional state of a woman and the adaptive capabilities of her body.

Aim. To determine the presence of psychological adaptation disorders and features of melatonin synthesis in women with infertility of various genesis.

Materials and methods. 115 women with infertility (the main group) were under observation. The control group consisted of 90 fertile women who had born children. The presence of sleep disorders (the table by A. M. Veyn), stress level (the Holmes and Rahe Stress Scale), state and trait anxiety (the Ch. D. Spielberger Anxiety Scales, Yu. L. Khanin, 1976) and depression (the Beck Depression Scale) were assessed. The determination of melatonin serum level was performed by the method of enzyme immunoassay (ELISA).

Results. Women with infertility are characterized by violations of psychological adaptation, manifested by sleep disorders (67.0 %), increased stress level (47.8 %), increased state anxiety (47.0 %) and depressive states (21.7 %). Significant disorders are observed in women with idiopathic and hormonal infertility, the least pronounced changes – in infertility caused by an immunological factor. Hypomelatoninemia is observed in 36.5 % of women with infertility and in 20.9 % – hypermelatoninemia. Such multidirectional changes indicate desynchronization of melatonin synthesis, and confirm the dysadaptive disorders in infertility. The highest incidence of melatonin secretion abnormalities was observed in hormonal infertility, and the lowest – in immunological infertility. The regulatory role of melatonin in psychological adaptation is confirmed by its level correlation with the corresponding indicators scores: sleep disorders ($\rho = -0.51$), stress level ($\rho = -0.39$), state ($\rho = -0.37$) and trait anxiety ($\rho = -0.26$), depression level ($\rho = 0.22$).

Conclusions. A high frequency of psychological dysadaptation in women with infertility, especially with hormonal and idiopathic infertility, and the regulatory role of melatonin have been revealed, which opens the prospects for psychocorrection methods and therapy with melatonin preparations inclusion in the treatment of infertility.

Динаміка демографічних показників в Україні, за оцінкою Державної служби статистики, свідчить про тяжку демографічну кризу, яка характеризується депопуляцією – скороченням чисельності населення внаслідок перевищення кількості смертей над кількістю народжень. Після доволі тривалого періоду підвищення народжуваності (2002–2012 рр.), починаючи з 2013 р., відбувається її скорочення. У найближчій перспективі ця тенденція збережеться насамперед через те, що у вік дітородної активності вступає покоління народжених у середині та наприкінці кризових 1990-х років, коли рівень народжуваності був украй низьким [1].

Кризова соціально-економічна ситуація та військово-політична нестабільність також мають негативний вплив як на дітородну активність населення, так і на здоров'я народжених дітей. У таких умовах зростає цінність кожного народження, а збереження репродуктивного здоров'я потенційних матерів і батьків стає національним пріоритетом для відтворення людського потенціалу України.

Серед багатьох факторів, що впливають на народжуваність, важливе місце посідають безплідні шлюби. Незважаючи на чималі успіхи в діагностиці, лікуванні порушень репродуктивної функції, широке впровадження допоміжних репродуктивних технологій, проблема безплідності залишається однією з найважливіших у сучасній медицині. За даними ВООЗ, частота неплідного шлюбу коливається в широких межах, але тенденцію до зниження не виявляють [2,3]. Хоча показники офіційної статистики безпліддя в Україні не дуже високі (майже 3 %), оцінки різних дослідників, соціологічних обстежень свідчать, що на різні форми безпліддя страждає 10–15 % сімей [1], а такий рівень належить до прямих репродуктивних втрат [4].

Зв'язок порушень репродуктивного здоров'я з розладами психоемоційної сфери відомий давно, а безпліддя вважають психосоматичним захворюванням [5–7].

Останніми роками інтерес до проблеми психологічних чинників при безплідді зростає, накопичено певну кількість суперечливих даних щодо зв'язку психіки та порушення репродуктивної функції. Встановлені діагностичні труднощі при ідіопатичному безплідді, частішають випадки порушення емоційної сфери й сексуальних розладів при безплідному шлюбі; відбувається погір-

шення якості життя партнерів із безплідної пари. Тільки деякі автори уточнюють характер цих порушень у жінок із різними факторами безпліддя [8–10].

Однозначних даних щодо співвідношення психічного та соматичного в акушерсько-гінекологічній практиці немає. Незважаючи на переконливі дані про наявність психологічних особливостей подружжя, яке перебуває у безплідному шлюбі, донині не розв'язане питання про те, що в цій патології є первинним: відсутність дітей призвела до психологічного розладу або ці розлади викликали порушення репродуктивної функції [11,12].

У психологічній, фізичній адаптації важливу роль відіграють нейро-гуморальні фактори, серед них останнім часом особливо виділяють мелатонін. Якщо 10 років тому мелатонін вважали малозначущим нейрогормоном, то нині, на думку багатьох дослідників, це один з основних адаптогенів і регуляторів. Мелатонін працює на всіх рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. Його ефекти різноманітні, але загалом їх можна кваліфікувати як синхронізувальні та адаптаційні [14].

Репродуктивна система жінки, хоча й має власні ритми, залежить від ритмів нейроендокринної системи, що відповідають ритмам зовнішнього середовища. Мелатонін як центрального, так і периферичного походження забезпечує зв'язок і синхронність цих ритмів. Десинхроноз (зміна фізіологічних і психічних функцій організму в результаті порушення добових ритмів його функціональних систем) призводить до напруження та зриву адаптації [15].

Традиційно вважали, що мелатонін в основному регулює процеси сну [16]. Однак порушення сну у жінок часто є лише однією з ознак загальної дезадаптації, нездатності вирішувати біологічні та соціальні проблеми через виснаження внутрішніх ресурсів [17].

Особливе значення має мелатонін у різних тканинах репродуктивної системи, зокрема відіграє специфічну роль у дозріванні фолікула й овуляції [18]. Більшість досліджень, протягом яких мелатонін продемонстрував позитивний вплив на процес дозрівання фолікула, здійснені у тварин або *in vitro*. Нині тільки формується доказова база ефективності мелатоніну в терапії жіночого безпліддя [19,20].

Для поліпшення організації медичної допомоги сім'ям, що страждають на безпліддя, необхідний комп-

лексний підхід, коли завдання отримати вагітність і народити дитину розширюється до збереження здоров'я жінки й отримання здорового повноцінного потомства, враховуючи психоемоційний стан жінки, адаптаційні можливості її організму, застосовуючи адекватні методи корекції порушень адаптаційних процесів, що врешті дасть змогу підвищити ефективність лікування безпліддя.

Мета роботи

Встановити наявність порушень психологічної адаптації та особливості синтезу мелатоніну в жінок із безпліддям різного генезу.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 115 жінок із безпліддям різного генезу (основна група): група ГФ – 40 жінок із гормональним фактором (ГФ) безпліддя, ТПФ – 20 жінок із трубно-перитоніальним фактором (ТПФ) безпліддя, МФ – 30 жінок із матковим фактором (МФ) безпліддя, ІФ – 10 жінок з імунологічним фактором (ІФ) безпліддя, ІБ – 15 жінок з ідіопатичним безпліддям (ІБ). Усі жінки обстежені у Клініці репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології НМАПО імені П. Л. Шупика. Контрольна група – 90 фертильних жінок, які мали народжених дітей і звернулися в жіночу консультацію Київського міського центру репродуктології та перинатології для передгравідарної підготовки перед запланованою вагітністю. Усі пацієнтки підписували інформовану згоду на участь у дослідженні.

Оцінювали наявність порушення сну за таблицею О. М. Вейна, що містить 6 питань, за якими респондент оцінює час засинання, тривалість сну, нічні прокидання, сновидіння, якість сну, якість пробудження, обираючи одне з можливих значень з бальною оцінкою кожного значення від 1 до 5, норма – загальна сума >22 бали, легкі порушення діагностують при 18–22 балах, суттєві порушення – <18 балів.

Для оцінювання рівня стресу використовували методику Холмса–Раге, що містить 43 важливі життєві події за останній рік, кожній з них відповідає певна кількість балів (від 11 до 100) залежно від ступеня її стресогенності. Загальна сума менше ніж 150 балів – незначний рівень стресу, від 150 до 300 балів – підвищений рівень стресу (50 % імовірність виникнення певного психосоматичного захворювання); 300 балів і більше – високий рівень стресу (90 % імовірність захворювання).

Для оцінювання рівня тривожності (реактивна або ситуаційна тривожність як стан) та особистісної тривожності (як стійка характеристика людини) здійснили тестування за допомогою методики Ч. Д. Спілбергера, Ю. Л. Ханіна (1976).

Для якісного й кількісного оцінювання депресії використовували шкалу депресії Бека, що містить 21 групу тверджень, котрі показують особливості розумової, емоційної та тілесної сфери психіки людини. Опитуваний визначає в кожній групі одне твердження, що найкраще відповідає тому, як він себе почуває в цей момент. За кожну відповідь А виставляють 0 балів, відповідь Б – 1 бал, В – 2 бали, Г – 3 бали. Сума отриманих балів дає

змогу оцінити ступінь депресії: 0–4 бали – депресія відсутня; 5–7 балів – легка депресія; 8–15 балів – середній рівень депресії; 16 і більше балів – високий рівень депресії.

Визначення рівня мелатоніну в сироватці крові виконували методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою наборів Melatonin ELISA Kit (ФРН) на флюороімунному аналізаторі 1420 VIKTOR фірми «WALLAC OY» (Фінляндія).

Статистичне опрацювання матеріалу виконали методами варіаційного та кореляційного аналізу з використанням критерію ф. Фішера (кутове перетворення Фішера) для порівняння груп за частотою показника, вираженою у відсотках, коефіцієнта рангової кореляції Спірмена засобами стандартної програми Microsoft Excel-2010.

Результати

Опитування та аналіз результатів показують високий рівень порушень психологічної адаптації в респонденток із безпліддям різного генезу, частота яких у кілька разів перевищує відповідні показники фертильних жінок (табл. 1). Найчастіше як в основній, так і контрольній групах жінок виявляли порушення сну, але їхня частота в основній групі вища вдвічі, становлячи 67,0 % проти 34,4 % у контрольній групі ($p < 0,05$). Половина жінок основної групи відзначили підвищений рівень стресу за останній рік (47,8 % проти 20,0 %, $p < 0,05$). При безплідді частка жінок із підвищеною особистісною тривожністю суттєво не перевищувала таку серед фертильних жінок, а частота підвищення реактивної тривожності була вірогідно більшою. Привертає увагу майже п'ятиразове зростання частоти депресивних станів у пацієток, які лікуються від безпліддя (21,7 % проти 4,4 % у фертильних жінок, котрі планують вагітність). Аналіз даних психологічної адаптації в аспекті окремих видів безпліддя показав найсуттєвіші порушення в жінок з ідіопатичним і гормональним безпліддям. Так, порушення сну виявили у 80,0 % та 72,5 % жінок відповідно, підвищений рівень стресу – у 55,0 % та 60,0 % відповідно. Депресивні стани встановили у третини (33,3 %) жінок з ідіопатичним безпліддям, що відповідає сучасним уявленням, за якими це захворювання визначають як психосоматичну патологію. Найменш виражені зміни, що вірогідно не відрізняються від показників жінок контрольної групи, спостерігають при імунологічному факторі безпліддя.

Виявлені порушення психологічної адаптації в пацієток, які лікуються від безпліддя, зумовили актуальність дослідження рівня епіфізарного гормону – мелатоніну, який нині вважають не тільки регулятором сну, але й універсальним регулятором адаптаційних процесів організму.

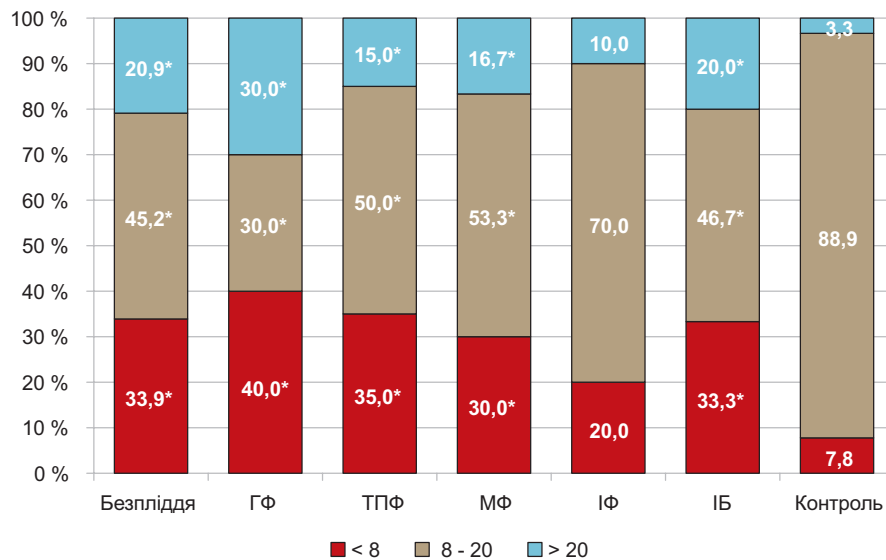
Аналіз отриманих результатів показав, що рівень мелатоніну в обстежених коливається в дуже широких межах: у частини пацієток встановлена гіпомелатонія, в частини – гіпермелатонімія (рис. 1).

У третини (33,9 %) жінок із безпліддям виявили гіпомелатонію (<8 пг/мл), у контрольній групі таких жінок тільки 7,8 % ($p < 0,05$). Доволі часто визначали гіпермелатонімію (>20 пг/мл): у 20,9 % жінок основної групи, 3,3 % контрольної групи. Такі різноспрямовані зміни можуть свідчити про десинхронізацію синтезу

Таблиця 1. Частота порушень психологічної адаптації в жінок із безпліддям, %

	Безпліддя, n = 115	ГФ, n = 40	ТПФ, n = 20	МФ, n = 30	ІФ, n = 10	ІБ, n = 15	Контроль, n = 90
Порушення сну	67,0*	72,5*	70,0*	56,7*	50,0	80,0*	34,4
Підвищений рівень стресу	47,8*	55,0*	45,0*	43,3*	20,0	60,0*	20,0
Підвищена особистісна тривожність	33,0	35,0	30,0	30,0	20,0	46,7	25,6
Підвищена реактивна тривожність	47,0*	50,0*	45,0	40,0	30,0	66,7*	27,8
Депресивний стан	21,7*	20,0*	25,0*	20,0*	10,0	33,3*	4,4

*: різниця щодо показника жінок контрольної групи вірогідна ($p < 0,05$, критерій ф Фішера).

**Рис. 1.** Поділ жінок із безпліддям у групах за рівнем мелатоніну, пг/мл.

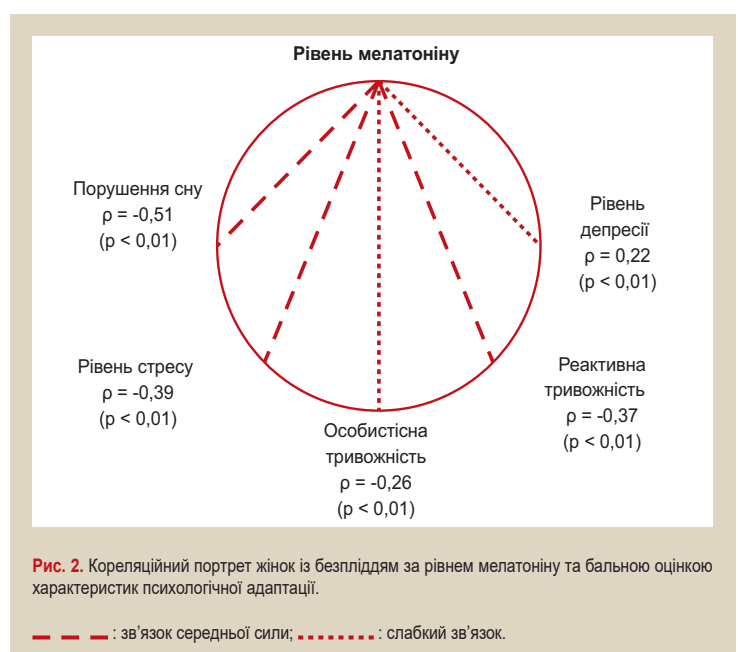
*: різниця щодо показника жінок контрольної групи вірогідна ($p < 0,05$, критерій ф Фішера).

мелатоніну та вказувати на дезадаптаційні порушення при безплідді. Найбільшу частоту порушень секреції мелатоніну виявили при гормональному безплідді: 40,0% – гіпомелатонія, 30,0% – гіпермелатонімія; при імунологічному безплідді поділ пацієнток за рівнем мелатоніну наближений до контрольної групи.

Кореляційний аналіз рівня мелатоніну з бальною оцінкою характеристик психологічної адаптації жінок із безпліддям показав наявність зворотного зв'язку з усіма характеристиками, крім рівня депресії (рис. 2). Зворотний зв'язок середньої сили виявили з порушеннями сну ($\rho = -0,51$, $p < 0,01$), рівнем стресу ($\rho = -0,39$, $p < 0,01$) та реактивною тривожністю ($\rho = -0,37$, $p < 0,01$), слабкий зворотний зв'язок – з особистісною тривожністю ($\rho = -0,26$, $p < 0,05$), слабкий прямий зв'язок – із рівнем депресії ($\rho = 0,22$, $p < 0,05$).

Обговорення

Отримані під час опитування пацієнток із безпліддям різного генезу дані щодо високого рівня порушень їхньої психологічної адаптації (розлади сну, підвищений рівень стресу за останній рік і реактивної тривожності, депресивність), частота яких у кілька разів перевищує відповідні показники фертильних жінок, відповідають сучасним уявленням про зв'язок розладів репродуктивного здоров'я з психоемоційним станом [5–13]. Більша

**Рис. 2.** Кореляційний портрет жінок із безпліддям за рівнем мелатоніну та бальною оцінкою характеристик психологічної адаптації.

частота депресивних станів може негативно позначитись на результатах лікування безпліддя, зокрема із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій [4, 10, 12], що потребує наступних досліджень.

Аналіз даних психологічної адаптації в аспекті окремих видів безпліддя показав найсуттєвіші порушення в жінок з ідіопатичним і гормональним безпліддям, депресивні стани виявили у третини (33,3 %) жінок з ідіопатичним безпліддям, що відповідає сучасним поглядам на це захворювання як психосоматичну патологію [6,8,11]. Найменш виражені зміни, що вірогідно не відрізняються від показників жінок контрольної групи, спостерігають при імунологічному факторі безпліддя. Отже, лікування пацієнток із безпліддям потребує індивідуалізованого підходу, враховуючи стан психологічної адаптації та застосовуючи адекватні методики психологічної корекції, підтримки на всіх етапах лікування безпліддя [9,13].

Дослідження рівня епіфізарного гормону мелатоніну в пацієнток, які лікуються від безпліддя, показали, що значення показника суттєво коливаються: в частини пацієнток виявлена гіпомелатонія (33,9 %), в частини – гіпермелатонімія (20,9 %). Такі різноспрямовані зміни можуть свідчити про десинхронізацію синтезу мелатоніну, а отже вказувати на дезадаптаційні порушення при безплідді [14,15,18].

Кореляційний аналіз рівня мелатоніну з бальною оцінкою характеристик психологічної адаптації жінок із безпліддям показав наявність зворотного зв'язку з усіма характеристиками, крім рівня депресії, з яким встановлено прямий зв'язок, що свідчить про регуляторну роль цього гормону у процесах адаптації [14,15,17]. Дані, що отримали, відкривають можливості застосування препаратів мелатоніну не тільки для корекції розладів сну [16], але і для підвищення ефективності лікування безпліддя, для чого нині формується доказова база [19,20].

Висновки

1. Для жінок із безпліддям різного генезу характерні порушення психологічної адаптації, що проявляється порушеннями сну (67,0 %), підвищеним рівнем стресу (47,8 %), підвищеною реактивною тривожністю (47,0 %), депресивними станами (21,7 %). Найсуттєвіші порушення визначають у жінок з ідіопатичним та гормональним безпліддям, найменш виражені зміни – при імунологічному факторі безпліддя.

2. У третини (36,5 %) жінок з безпліддям встановили гіпомелатонію, досить часто виявляють гіпермелатонімію (20,9 %). Такі різноспрямовані зміни можуть свідчити про десинхронізацію синтезу мелатоніну, а отже вказувати на дезадаптаційні порушення при безплідді. Найбільшу частоту порушень секреції мелатоніну встановили при гормональному безплідді, найменшу – при імунологічному безплідді.

3. Регуляторна роль мелатоніну у психологічній адаптації жінок із безпліддям підтверджується наявністю кореляційних зв'язків його рівня з бальним оцінюванням відповідних показників: зворотний зв'язок середньої сили виявили з порушеннями сну ($r = -0,51$), рівнем стресу ($r = -0,39$) та реактивною тривожністю ($r = -0,37$), слабкий обернений зв'язок – з особистісною тривожністю ($r = -0,26$), слабкий прямий зв'язок – із рівнем депресії ($r = 0,22$).

Перспективи подальших досліджень. Встановлена висока частота психологічних дезадаптацій у жінок із безпліддям, особливо при гормональному та

ідіопатичному безплідді, та регуляторна роль мелатоніну відкривають перспективи для включення у програми лікування безпліддя методик психокорекції та терапії препаратами мелатоніну.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Камінський А. В., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства, гінекології та репродуктології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ. Коломійченко Т. В., канд. техн. наук, провідний науковий співробітник каф. акушерства, гінекології та репродуктології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ.

Сведения об авторах:

Каминский А. В., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев. Коломийченко Т. В., канд. техн. наук, ведущий научный сотрудник каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев.

Information about authors:

Kaminskyi A. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv. Kolomiichenko T. V., PhD, Leading Researcher of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv.

Надійшла до редакції / Received: 24.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 01.06.2018

Прийнято до друку / Accepted: 06.06.2018

Список літератури

- [1] Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – К., 2017. – 516 с.
- [2] National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: A systematic analysis of 277 health surveys / M. Mascarenhas, S. Flaxman, T. Boerma, et al. // PLOS Medicine. – 2012. – Vol. 9. – Issue 12. – e1001356.
- [3] Chandra A. Infertility and Impaired Fecundity in the United States, 1982–2010: Data From the National Survey of Family Growth / A. Chandra, C.E. Copen, E.H. Stephen // National Health Statistics Reports. – 2013. – Vol. 67. – P. 1–19.
- [4] Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: навч. посіб. / за ред. Ф.В. Дахна, В.В. Камінського, О.М. Юзька. – К., 2011. – 338 с.
- [5] Рябова М.Г. Индивидуально-психологические особенности женщин с различными типами нарушения репродуктивной функции / М.Г. Рябова // Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки. – 2013. – №9 (125). – С. 190–198.
- [6] Ермошенко Б.Г. Роль психологических факторов при бесплодии (обзор литературы) / Б.Г. Ермошенко, В.А. Крутова // Успехи современного естествознания. – 2005. – №8. – С. 17–20.
- [7] Бацилева О.В. Психология репродуктивного здоровья: медико-психологичні та соціальні аспекти / О.В. Бацилева. – Донецьк: Донбас, 2011. – С. 34–35.
- [8] Информативность психологических методов оценки психокоррекции у женщин с идиопатическим бесплодием / В.А. Крутова, Т.Г. Мелконьянц, Е.А. Горб, А.В. Ефименко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – №5(140). – С. 115–120.
- [9] Карымова О.С. Бесплодие как трудная жизненная ситуация: постановка проблемы / О.С. Карымова, О.А. Суккина // Наука и современность. – 2011. – №14. – С. 122–127.

- [10] Психоемоційний стан жінок фертильного віку з розладами репродуктивного здоров'я, які мешкають у сільській місцевості / В.В. Подольський, Вл.В. Подольський, А.Л. Каграманян, А.В. Новиченко // *Здоровье женщины*. – 2014. – №3. – С. 139–140.
- [11] Дементьева Н.О. Психологические аспекты исследования женского бесплодия «неясной этиологии» / Н.О. Дементьева, В.В. Бочаров // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 12. Психология. Социология. Педагогика*. – 2010. – №1. – С. 131–139.
- [12] Подольхов Е.Н. Влияние особенностей психоэмоционального состояния женщин с трубно-перитонеальным бесплодием на результат лечения методом экстракорпорального оплодотворения / Е.Н. Подольхов, Д.А. Ниаури, Н.Н. Петрова // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. – 2009. – №4. – С. 124–135.
- [13] Иванова А.Р. Медико-психологические особенности женщин и психокоррекция в комплексном лечении бесплодия / А.Р. Иванова // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2010. – №3(42). – С. 13–17.
- [14] Бурчаков Д.И. Мелатонин – адаптоген женской репродуктивной системы / Д.И. Бурчаков // *Эффективная фармакотерапия*. – 2015. – №5. – С. 14–18.
- [15] Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions / D. Acuña-Castroviejo, G. Escames, C. Venegas et al. // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2014. – Vol. 71. – Issue 16. – P. 2997–3025.
- [16] Ferracioli-Oda E. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders / E. Ferracioli-Oda, A. Qawasmi, M.H. Bloch // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – Issue 5. – e63773.
- [17] Melatonin and female reproduction / H. Tamura, A. Takasaki, T. Taketani, et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2014. – Vol. 40. – Issue 1. – P. 1–11.
- [18] Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage / M.H. Cruz, C.L. Leal, J.F. Cruz, et al. // *Theriogenology*. – 2014. – Vol. 82. – Issue 7. – P. 925–932.
- [19] A pilot double-blind randomised placebo-controlled dose-response trial assessing the effects of melatonin on infertility treatment (MIART): study protocol / S. Fernando, T. Osianlis, B. Vollenhoven, et al. // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4. – Issue 8. – e005986.
- [20] Melatonin supplementation during controlled ovarian stimulation for women undergoing assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / L.M. Seko, R.M. Moroni, V.M. Leitao et al. // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101. – Issue 1. – P. 154–161.
- [Psychoemotional status of fertile women with reproductive health disorders living in rural areas]. *Zdorov'e zhenshchiny*, 3, 139–140. [in Ukrainian].
- [11] Demyentyeva, N. O., & Bocharov, V. V. (2010). Psikhologicheskie aspekty issledovaniya zhenskogo besplodiya «Neyasnoy e'tiologii». [Researching unexplained female infertility: psychological aspects]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 12. Psikhologiya. Sociologiya. Pedagogika*, 1, 131–9. [in Russian].
- [12] Podolkhov, E. N., Niaury, D. A., & Petrova, N. N. (2009). Vliyaniye osobennostey psikhoe'mocional'nogo sostoyaniya zhenshchin s trubno-peritoneal'nym besplodiem na rezul'tat lecheniya metodom e'kstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [The Influence of Psycho-emotional Condition Peculiarities of Women with Tube-peritoneal Infertility on the Result of Treatment by Extracorporal Fertilization Method]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina*, 4, 124–135. [in Russian].
- [13] Ivanova, A. R. (2010). Mediko-psikhologicheskie osobennosti zhenshchin i psikhokorrekcija v kompleksnom lechenii besplodiya [Medical and psychological characteristics of women and psycho-correction in the complex treatment of infertility]. *Mat' i ditya v Kuzbasse*, 3(42), 13–17. [in Russian].
- [14] Burchakov, D. I. (2015). Melatonin – adaptogen zhenskoy reproduktivnoy sistemy [Melatonin – an Adaptogen for Female Reproductive System]. *E'ffektivnaya farmakoterapiya*, 5, 14–8. [in Russian].
- [15] Acuña-Castroviejo, D., Escames, G., Venegas, C., Díaz-Casado, M. E., Lima-Cabello, E., López, L. C., et al. (2014). Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell. Mol. Life Sci*, 71(16), 2997–3025. doi: 10.1007/s00018-014-1579-2.
- [16] Ferracioli-Oda, E., Qawasmi, A., & Bloch, M. H. (2013). Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*, 8(5), e63773. doi: 10.1371/journal.pone.0063773.
- [17] Tamura, H., Takasaki, A., Taketani, T., Tanabe, M., Lee, L., Tamura, I., et al. (2014). Melatonin and female reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 40(1), 1–11. doi: 10.1111/jog.12177.
- [18] Cruz, M. H., Leal, C. L., Cruz, J. F., Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2014). Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage. *Theriogenology*, 82(7), 925–32. doi: 10.1016/j.theriogenology.2014.07.011.
- [19] Fernando, S., Osianlis, T., Vollenhoven, B., Wallace, E., & Rombouts, L. (2014). A pilot double-blind randomised placebo-controlled dose-response trial assessing the effects of melatonin on infertility treatment (MIART): study protocol. *BMJ Open*, 4(8), e005986.
- [20] Seko, L. M., Moroni, R. M., Leitao, V. M., Teixeira, D. M., Nastro, C. O., & Martins, W. P. (2014). Melatonin supplementation during controlled ovarian stimulation for women undergoing assisted reproductive technology: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil. Steril.*, 101(1), 154–161.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.036.

References

- [1] Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy (2017) *Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naseleennia, sanitarno-epidemichnu sytuatsiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy. 2016 rik* [Annual report on the health status of the population, the sanitary and epidemiological situation and the results of the health care system of Ukraine. 2016 year]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Mascarenhas, M., Flaxman, S., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: A systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Medicine*, 9(12), e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356.
- [3] Chandra, A., Copen, C. E., & Stephen, E. H. (2013). Infertility and Impaired Fecundity in the United States, 1982-2010: Data From the National Survey of Family Growth. *National Health Statistics Reports*, 67, 1–19.
- [4] Dakhno, F. V., Kaminskyi, V. V., & Yuzko, O. M. (Eds) (2011) *Dopomizhni reproduktyvni tekhnolohii likuvannia bezpliddia* [Auxiliary reproductive technologies for infertility treatment: a manual]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [5] Ryabova, M. G. (2013). Individual'no-psikhologicheskie osobennosti zhenshchin s razlichnymi tipami narusheniya reproduktivnoy funktsii [Individual psychological characteristics of women with different types of reproductive disorders]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Gumanitarnye nauki*, 9(125), 190–198. [in Russian].
- [6] Yermoshenko, B. G., & Krutova, V. A. (2005). Rol' psikhologicheskikh faktorov pri besplodii (obzor literatury) [The role of psychological factors in sterility (review of literature)]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 8, 17–20. [in Russian].
- [7] Batsyleva, O. V. (2011). *Psikholohiia reproduktyvnoho zdorovia: medyko-psikholohichni ta sotsialni aspekty* [Psychology of reproductive health: medical-psychological and social aspects]. Donetsk: Donbass. [in Ukrainian].
- [8] Krutova, V. A., Melkonyants, T. G., Gorb, E. A., & Efimenko, A. V. (2013). Informativnost' psikhologicheskikh metodov ocenki psikhokorrekcii u zhenshchin s idiopatsicheskim besplodiem [Informativeness of psychological methods in evaluation of psychocorrection efficiency in the women with idiopathic infertility]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*, 5(140), 115–20. [in Russian].
- [9] Karymova, O. S., & Suknina, O. A. (2011) Besplodie kak trudnaya zhiznennaya situatsiya: postanovka problemy [Infertility as a difficult life situation: posing a problem]. *Nauka i sovremennost'*, 14, 122–7. [in Russian].
- [10] Podolskyi, V. V., Podolskyi, V. V., Kahramanian, A. L., & Novychenko, A. V. (2014). Psykhoemotsiyni stan zhinkov fertylnoho viku z rozladamy reproduktyvnoho zdorovia, yaki meshkaiut u silskii mistsevesti

Особенности показателей артериального давления в детей у послеоперационном периоде хирургической коррекции коарктации аорты

Д. С. Хапченкова¹, Г. С. Сенаторова², В. М. Гусев¹, С. О. Дубина¹

¹Донецкий национальный медицинский университет м. Лиман, Украина, ²Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова:

дети, артериальная гипертензия, добовое мониторирование артериального тиску.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 806–810

DOI:
10.14739/2310-1210.2018.6.146730

E-mail:
xapcha86@gmail.com

Коарктация аорты – врожденная вада сердца, что характеризуется сужением ділянки судини. Такая врожденная аномалия аорты потребує хирургического лікування. Прояви захворювання можуть бути діагностовані в першу добу після народження, але й мати прихований перебіг. Клінічними ознаками коарктатії аорти є серцева недостатність, артеріальна гіпертензія у верхній частині тулуба, артеріальна гіпотензія в нижній його частині, ішемічні прояви в органах, гемодинамічні порушення. Несвоєчасне лікування вади призводить до виникнення ускладнень або смерті хворого.

Мета роботи – оцінити показники артериального тиску в дітей після успішного хирургического лікування з приводу коарктатії аорти.

Матеріали та методи. Основну групу становили 24 дитини після хирургического лікування КоА. Контрольна група – 20 майже здорових дітей.

Результати. Наведені результати добового моніторингу артериального тиску (ДМАТ) у дітей після оперативної корекції коарктатії аорти. У дітей основної групи за даними добового моніторингу АТ визначено статистично значуще зменшення середніх показників діастолічного АТ за добу та діастолічного АТ удень, збільшення добового індексу систолічного АТ. Незважаючи на успішне хирургическое лікування вродженої вади аорти, віддалені результати операції не можна назвати задовільними. У 12–18 % прооперованих пацієнтів зберігається артеріальна гіпертензія та розвивається судинна дисфункція без ознак рекоарктатії. Протягом тривалого часу пацієнти отримують гіпотензивні препарати, іноді їхні комбінації. Оцінювання особливостей добового профілю артериального тиску в післяопераційному періоді сприятиме визначенню патогенетичних механізмів підтримання гіпертензивного синдрому й прогнозуванню перебігу патологічного процесу.

Висновки. У більшості дітей у післяопераційному періоді констатоване порушення самопочуття. Цифри систолічного та діастолічного АТ, отримані вимірюванням за методом Короткова (83,3 %), та показники добового моніторингу АТ у більшості пацієнтів відповідають гіпертензії (66,7 %). У 50,0 % дітей основної групи виявили порушення циркадного профілю («non-dipper», «over-dipper»).

Ключевые слова:
дети, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 806–810

Особенности показателей артериального давления у детей в послеоперационном периоде хирургической коррекции коарктации аорты

Д. С. Хапченкова, А. С. Сенаторова, В. М. Гусев, С. А. Дубина

Коарктация аорты – врожденный порок сердца, который характеризуется сужением участка сосуда. Такая врожденная аномалия аорты требует хирургического лечения. Проявления заболевания могут быть диагностированы в первые сутки после рождения, но и иметь скрытое течение. Клинические признаки коарктации аорты: сердечная недостаточность, артериальная гипертензия в верхней части туловища, артериальная гипотензия в нижней его части, ишемические проявления в органах, гемодинамические нарушения. Несвоевременное лечение порока приводит к возникновению осложненной или смерти больного.

Цель работы – оценить показатели артериального давления у детей после успешного хирургического лечения по поводу коарктации аорты.

Материалы и методы. Основную группу составили 24 ребенка после проведения хирургического лечения КоА. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей.

Результаты. Представлены результаты суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у детей после оперативной коррекции коарктации аорты. У детей основной группы по данным суточного мониторирования АД определено статистически значимое уменьшение средних показателей диастолического АД за сутки и диастолического АД днем, увеличение суточного индекса систолического АД. Несмотря на успешное хирургическое лечение врожденного порока аорты, отдаленные результаты операции нельзя назвать удовлетворительными. У 12–18 % прооперированных пациентов сохраняется артериальная гипертензия и развивается сосудистая дисфункция без признаков рекоарктации. В течение длительного времени пациенты получают гипотензивные препараты, иногда их комбинации. Оценка особенностей суточного профиля артериального давления в послеоперационном периоде будет способствовать определению патогенетических механизмов поддержания гипертензивного синдрома и прогнозированию течения патологического процесса.

Выводы. У большинства детей в послеоперационном периоде констатировано нарушение самочувствия. Цифры систолического и диастолического АД, полученные измерением по методу Короткова (83,3 %) и показатели суточного мониторирования АД у большинства пациентов характерны для гипертензии (66,7 %). У 50,0 % детей основной группы установлены нарушения циркадного профиля («non-dipper», «over-dipper»).

Features of arterial pressure indicators in the postoperative period after surgical correction of aortic coarctation in children

D. S. Khapchenkova, H. S. Senatorova, V. M. Husiev, S. O. Dubyna

Coarctation of the aorta is a congenital heart disease, which is characterized by a local narrowing of the vessel lumen. Such a congenital anomaly of the aorta requires surgical treatment. Manifestations of the disease can be diagnosed in the first day after birth as well as some patients can be asymptomatic. Clinical signs of aortic coarctation are heart failure, hypertension in the upper extremities, hypotension in the lower extremities, ischemic manifestations in the organs, hemodynamic disorders. Untimely treatment of aortic anomalies leads to complications or death of patient.

The aim of the study was to assess the arterial pressure indices in children after successful surgical treatment of coarctation of the aorta.

Materials and methods. The main group consisted of 24 children after surgical correction of aortic coarctation. The control group consisted of 20 practically healthy children.

Results. The results of 24-hour blood pressure monitoring in children after surgical correction of aortic coarctation are presented in the article. Despite the successful surgical treatment of congenital aortic malformation, the long-term results of the operation are far from satisfactory. Almost 12–18 % of the patients having undergone surgery continue to be hypertensive with the vascular dysfunction development and without signs of recoarctation. Patients receive antihypertensive medications, sometimes their combinations, for a long time. Assessment of the daily blood pressure profile features in the postoperative period would help determine pathogenetic mechanisms of the hypertensive syndrome persistence and predict the pathological process course. A statistically significant decrease in the average diastolic blood pressure during a 24-hour period and daytime diastolic blood pressure and an increase in the daily systolic blood pressure index were determined in the main group children based on the results of 24-hour blood pressure monitoring.

Conclusions. The majority of children had low general well-being in the postoperative period. Indicators of systolic and diastolic blood pressure measured by Korotkov method (83.3 %) and 24-hour blood pressure monitoring parameters were typical for hypertension in majority of patients (66.7 %). Abnormalities of the circadian profile ("non-dipper", "over-dipper") were detected in 50.0 % of the main group children.

Key words:
children,
hypertension,
ambulatory
blood pressure
monitoring.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (6), 806–810

Коарктація аорти (КоА) – вроджена вада серця, кла- сичними діагностичними критеріями якої є артеріальна гіпертензія (АГ), гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, відсутність або послаблення пульсації на стегнових артеріях, непропорційний розвиток тіла – переважання верхньої половини, м'язова слабкість і мерзлякуватість нижніх кінцівок [1, 10, 15].

Підвищений артеріальний тиск (АТ) спочатку є ефективним механізмом компенсації вади для підтримки адекватного кровопостачання всіх органів і систем [12]. Згодом АГ перетворюється в патогенетичний фактор, що загрожує формуванням аневризми судин головного мозку, можливим їхнім розривом, розвитком інсульту, крововиливом у сітчасту оболонку очей, серцевої недостатності, зарозкою раптової серцевої смерті [4, 7].

Пацієнти, які прооперовані з приводу КоА, характеризуються наявністю ускладнень, навіть якщо отримали оперативне лікування в ранньому віці [2, 5, 8]. Артеріальна гіпертензія, аневризми аорти, хвороби коронарних артерій – ускладнення цього захворювання, нерідко резистентні до терапії, призводять до інвалідизації та навіть ранньої смерті. Їхньою ймовірною причиною можуть бути зміни у стінці пре- і посткоарктаційної ділянки судини, тривалі гемодинамічні порушення, втрата чутливості судинних рецепторів, наявність супутніх судинних мальформацій, макроанатомічні особливості дуги аорти після операції [3, 6, 7, 12].

Отже, аналіз показників АТ після оперативного лікування та пошуки причин збереження АГ у дітей є вкрай актуальним напрямом сучасної кардіології.

Мета роботи

Оцінити показники артеріального тиску в дітей після успішного хірургічного лікування з приводу коарктації аорти.

Матеріали і методи дослідження

Основна група – 24 дитини після хірургічного лікування КоА, 18 (75,0 %) хлопців і 6 (25,0 %) дівчат ($p = 0,0012$). У пацієнтів контрольної групи виключили можливі причини збереження артеріальної гіпертензії. Контрольна група складалася з 20 майже здорових дітей, 15 (75,0 %) хлопців і 5 (25,0 %) дівчат ($p = 0,0031$). За поділом за статтю групи не відрізнялися. Вікова періодизація дослідження: молодший шкільний вік (від 6 до 12 років), середній шкільний вік (підлітковий) (від 12 до 15 років). В основній групі дітей молодшого шкільного віку було 11 (45,8 %), у контрольній – 11 (55,0 %), $p = 0,7927$. Дітей середнього шкільного віку було в основній групі – 13 (54,2 %), в контрольній – 9 (45,0 %), $p = 0,5554$. Відсутність різниці за статтю та віком хворих дає змогу зіставляти групи.

Добове моніторування АТ (ДМАТ) виконали 24 дітям. Аналізуючи дані, що отримали під час ДМАТ, оцінювали середні значення АТ (систоличного й діастолічного вдень, вночі, за добу); показники «навантаження тиском» за добу, вдень і вночі; варіабельність АТ. Варіабельність АТ обчислювали за стандартним відхиленням середнього значення АТ.

Пацієнтам виконали клінічне обстеження та добуве моніторування АТ на системі «Кардіотехніка-04» (ЗАТ «ИНКАРТ», Санкт-Петербург, РФ).

У хворих із КоА незмінними показниками АТ вважали значення систолічного й діастолічного АТ нижче ніж 90 перцентиль; високим вважали значення від 95 і більше; рівень систолічного артеріального тиску та діастолічного АТ у межах від 90 до 95 визначили як високий нормальний тиск.

Операція щодо усунення КоА накладенням анастомозу «кінець у кінець» була виконана 21 пацієнту, стентування коарктаційної ділянки – 3 дітям. За даними

Таблиця 1. Скарги пацієнтів при надходженні у стаціонар

Скарги пацієнтів	Частота виявлення	
	Абс.	%
Головний біль	22	91,6 %
Задишка	18	75,0 %
Погане самопочуття при фізичних навантаженнях	15	62,5 %
Кардіалгії	10	41,6 %

Таблиця 2. Порівняльна характеристика показників добового моніторингу АТ у дітей, n = 44

Показник, одиниці вимірювання	Групи		P (MW)
	Основна (n = 24) Me (Lq; Uq)	Контрольна (n = 20) Me (Lq; Uq)	
Сер. САТ 24, мм рт. ст.	120 (116,5; 130,0)	123,0 (117,5; 125,5)	0,7884
Сер. ДАТ 24, мм рт. ст.	62,5 (55,0; 75,0)	75,0 (72,0; 76,0)	0,0264
САТ день, мм рт. ст.	126,5 (120,0; 135,0)	125,5 (122,0; 131,0)	0,7175
ДАТ день, мм рт. ст.	72,5 (57,0; 78,5)	78,0 (78,0; 80,0)	0,0056
САТ ніч, мм рт. ст.	111,5 (104,8; 118,3)	116,5 (108,8; 119,3)	0,3314
ДАТ ніч, мм рт. ст.	62,5 (49,5; 65,5)	64,0 (60,0; 65,0)	0,1355
ЦІ САТ	16,0 (11,5; 17,0)	14,5 (10,0; 18,0)	0,0110
ЦІ ДАТ	14,5 (10,0; 18,0)	11,5 (9,75; 16,0)	0,1623

доплер-ехокардіографічного дослідження, рекоарктація виключена у всіх пацієнтів.

Для порівняння вибірових часток використовували метод кутового перетворення з оцінюванням F-критерію. Для порівняння двох незалежних вибірок використовували медіанні значення (Me), верхній (Uq) і нижній (Lq) квартилі, непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW) за допомогою пакета програм Statistica 7.0. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати

Під час перебування у відділенні показники систолічного і/або діастолічного АТ у дітей основної групи при вимірюваннях за методом Короткова відповідали показникам вище ніж 95 процентиля кривої розподілу АТ для відповідної статі, віку та росту у 20 пацієнтів, у 4 дітей цифри відповідали високому нормальному АТ. У дітей контрольної групи рівень артеріального тиску не перевищував 89 процентиля кривої розподілу АТ.

Діти надходили у відділення зі скаргами на головний біль, кардіалгії, погане самопочуття при фізичних навантаженнях, задишку (табл. 1).

Головний біль мав характер здавлювання у скроневій і потиличній ділянках, супроводжувався шумом у вухах і запамороченнями, показники АТ при вимірюваннях у домашніх умовах були вище ніж 95 процентиля. Пацієнти також відзначали болі в ділянці серця, задишку при незначних фізичних навантаженнях.

Здебільшого (17 дітей) показники діастолічного АТ відповідали гіпотензії (70,8 %), систолічний артеріальний тиск, характерний для гіпертензії, встановили в 15 пацієнтів (62,5 %), нормальні показники – в 9 пацієнтів (37,5 %).

Індекси «навантаження тиском» систолічного та діастолічного АТ, характерні для стабільної артеріальної гіпертензії, отримали у 6 пацієнтів (25,0 %), у 10 пацієнтів (41,6 %) – лабільна гіпертензія, нормальні

показники індексу «навантаження тиском» встановлені у 8 пацієнтів (33,0 %).

Оцінюючи й аналізуючи циркадну організацію добового профілю АТ у дітей основної та контрольної груп, виявили розбіжність ступеня нічного зниження АТ. У дітей основної групи показники добового індексу систолічного АТ (ДІ САТ) у 66,7 % відповідали показникам «dipper». У 33,3 % школярів із КоА зниження систолічного АТ у нічний час було недостатнім, тому їх вважали групою «non-dipper».

Добовий індекс діастолічного АТ (ДІ ДАТ) в осіб основної групи мав ряд відмінних рис: тільки у 50,0 % дітей ДІ ДАТ коливався в межах 10–20 %, у 33,3 % – виявили недостатнє нічне зниження діастолічного АТ («non-dipper»), у 16,7 % – підвищений ступінь зниження діастолічного АТ уночі («over-dipper»).

У 90,0 % дітей контрольної групи добовий індекс систолічного АТ та у 85,0 % добовий індекс діастолічного АТ був вищим ніж 10 %, але не перевищував 19,0 %, тому їх класифікували в категорію «dipper».

Оцінюючи варіабельність АТ, констатували відсутність вірогідної різниці стандартного відхилення систолічного АТ і діастолічного АТ у дітей основної та контрольної групи протягом доби, в нічний і денний час.

Обговорення

Зниження діастолічного тиску в пацієнтів основної групи може бути зумовлене вегетативними розладами нервової системи після перенесеного оперативного втручання, порушеннями механізмів ауторегуляції центральної гемодинаміки, констатуватися на тлі приймання антигіпертензивних препаратів [11].

Встановлено зв'язок між порушенням добового профілю АТ і віком хворих, наявністю хронічної хвороби нирок, цереброваскулярної патології та хронічної серцевої недостатності [9,10], що потребує обов'язкового виключення причин у цих пацієнтів. Обговорюють роль підвищення активності симпатичної нервової системи та зниження вагальної стимуляції, зниження екскреції натрію, оцінювання стану ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у дорослих пацієнтів [13,14], що диктує необхідність вивчення цих аспектів у педіатричній практиці.

Незважаючи на успішну кардіохірургічну корекцію КоА, якість життя не можна назвати задовільною [5], зумовлюючи необхідність ретельного спостереження за цими пацієнтами, прихильності до гіпотензивної терапії та наступного вивчення причин підтримки високого артеріального тиску.

Оцінювання особливостей добового профілю АТ у пацієнтів у післяопераційному періоді сприятиме уточненню переважних патогенетичних механізмів формування гіпертензивного фенотипу й прогнозуванню перебігу патологічного процесу.

Висновки

1. У пацієнтів у післяопераційному періоді були порушення самопочуття: головний біль (91,6 %), кардіалгія (41,6 %), а також зниження толерантності до фізичних навантажень (62,5 %),

2. Цифри систолічного та діастолічного АТ, що отримані вимірюванням за методом Короткова (83,3 %), та показники добового моніторингу АТ у більшості пацієнтів відповідають гіпертензії (66,7 %).

3. У дітей основної групи за даними добового моніторингу АТ визначили статистично значуще зменшення середніх показників ДАТ за добу та ДАТ удень.

4. У дітей основної групи за даними добового моніторингу АТ, констатували збільшення добового індексу САТ.

5. У 50,0 % дітей основної групи встановили порушення циркадного профілю АТ («non-dipper», «over-dipper»).

Перспективи подальших досліджень. Дослідження здійснене в одному центрі, невеликий розмір вибірки, можливо, вплинув на інтерпретацію результатів. Спираючись на те, що коарктація аорти частіше за все не є ізольованою патологією, а хірургічна корекція є першим етапом лікування, надалі спостереження за дітьми має включати не тільки комплекс лікувально-профілактичних заходів, але й ретельний пошук причин виникнення ускладнень і порушення якості їхнього життя.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Хапченкова Д. С., асистент каф. анатомії людини, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна.

ORCID: 0000-0002-5965-9905

Сенаторова Г. С., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії № 1 та неонатології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Гусев В. М., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна.

ORCID: 0000-0002-7589-3785

Дубина С. О., канд. мед. наук, зав. каф. анатомії людини, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна.

ORCID: 0000-0003-0721-0855

Сведения об авторах:

Хапченкова Д. С., ассистент каф. анатомии человека, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина.

Сенаторова А. С., д-р мед. наук, профессор каф. педиатрии № 1 и неонатологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Гусев В. М., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина.

Дубина С. А., канд. мед. наук, зав. каф. анатомии человека, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина.

Information about authors:

Kharchenkova D. S., MD, Assistant of the Department of Human Anatomy, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.

Senatorova H. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics № 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Husiev V. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.

Dubyna S. O., MD, PhD, Head of the Department of Human Anatomy, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 05.03.2018

Після доопрацювання / Revised: 16.03.2018

Прийнято до друку / Accepted: 23.03.2018

Список літератури

- [1] Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А.Дж. Кэмма, Т. Ф. Люшера, П.В. Серруиса; пер. с англ. под ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480 с.
- [2] Гончарь М.А. Миокардиальная дисфункция у детей с аритмиями в отдаленном периоде после кардиохирургической коррекции врожденных пороков сердца / М.А. Гончарь, А.С. Сенаторова // Международный медицинский журнал. – 2010. – №2. – С. 27–30.
- [3] Сравнительная оценка эластических свойств аорты у новорожденных с коарктацией аорты до и после хирургической коррекции / Д.С. Прохорова, Г.П. Нарциссова, Ю.Н. Горбачь, и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – №2. – С. 17–20.
- [4] Сенаторова А.С. Синдром сердечной недостаточности у новорожденных / А.С. Сенаторова, М.А. Гончарь, А.Д. Бойченко // Дитячий лікар. – 2012. – №7(20). – С. 12–16.
- [5] Хирургическая коррекция коарктации аорты, всегда ли оправданы ожидания? / Ю.С. Синельников, М.С. Кшановская, Д.С. Прохорова, и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28. – №4. – С. 55–58.
- [6] Артериальная гипертензия у пациентов после коррекции коарктации и гипоплазии дуги аорты / И.А. Соинов, Ю.С. Синельников, А.В. Горбачь, и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19. – №2. – С. 102–112.
- [7] Морфологические особенности брахиоцефальных артерий у пациентов с гипоплазией дуги аорты / И.А. Соинов, Ю.С. Синельников, Е.Э. Кливер, и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19. – №4. – С. 14–18.
- [8] Krasuski R.A. Congenital Heart Disease Epidemiology in the United States: Blindly Feeling for the Charging Elephant / R.A. Krasuski, T.M. Bashore // Circulation. – 2016. – №134. – Issue 2. – P. 110–113.
- [9] Blood pressure is a major risk factor for renal death: an analysis of 560 352 participants from the Asia-Pacific region / C. O'Seaghdha, V. Perkovic, T. Lam, et al. // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – Issue 3. – P. 509–515.
- [10] Hypertension in adult after operation of aortic coarctation / R. Giordano, V. Russolillo, S. Cioffi, et al. // J Cardiovasc Surg (Torino). – 2011. – Vol. 52. – Issue 6. – P. 873–876.
- [11] Pedersen T.A. Late morbidity after repair of aortic coarctation / T.A. Pedersen // Dan Med J. – 2012. – Vol. 59. – Issue 4. – P. 573–578.
- [12] Raia Abdulla Heart diseases in children. Pediatrician's guide. – 2011. – 487 p.
- [13] Richard A. J. Comprehensive surgical management of congenital heart diseases – second edition, CRC Press. – 2014. – 740 p.
- [14] Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients / A. de la Sierra, J. Redon, J. Banegas, et al. // Hypertension. – 2009. – Vol. 53. – Issue 3. – P. 466–472.
- [15] Congenital cardiac anomalies: prenatal readings versus neonatal outcomes / N. Trivedi, D. Levy, M. Tarsa, et al. // Ultrasound Med. – 2012. – Vol. 31. – Issue 3. – P. 389–399.

References

- [1] Ke'mm, A. Dzh., Lyusher, T. F., Serruis, P. V. (Eds) (2011). *Bolezni serdca i sosudov. Rukovodstvo Evropejskogo obshhestva kardiologov [Diseases of the heart and blood vessels. Guidelines of the European Society of Cardiology]*. Moscow: GE'OTAR-Media. [in Russian].
- [2] Gonchar, M. A. & Senatorova, A. S. (2010). Miokardial'naya disfunkciya u detej s aritmiyami v otdalennom periode posle kardiokhirurgicheskoy korrekcii vrozhennykh porokov serdca [Myocardial dysfunction in children with arrhythmias at long terms period after cardio-surgical correction of congenital heart defects]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*, 2, 27–30. [in Russian].
- [3] Prokhorova, D. S., Nartsissova, G. P., Gorbatykh, Yu. N., Sinelnikov, Yu. S., & Subbotin, D. V. (2011). Sravnitel'naya ocenka e'lasticheskikh svojstv aorty u novorozhdennykh s koarktaciej aorty do i posle khirurgicheskoy korrekcii [Comparative assessment of elastic properties of the aorta in newborns with coarctation of aorta before and after surgical treatment]. *Patologiya krovoobrashheniya i kardiokhirurgiya*, 2, 17–20. [in Russian].
- [4] Senatorova, A. S., Gonchar, M. A., & Bojchenko, A. D. (2012). Sindrom serdechnoj nedostatochnosti u novorozhdennykh [Heart failure syndrome in newborns]. *Dytiachyi likar*, 7(20), 12–16. [in Russian].
- [5] Sinelnikov, Yu. S., Kshanovskaya, M. S., Prokhorova, D. S., Nartsissova, G. P., Gorbatykh, A. V., Ivanzov, S. M., et al. (2013). Khirurgicheskaya korrekciya koarktatsii aorty, vseгда li opravdany ozhidaniya? [Surgical correction of aortic coarctation: does it always satisfy expectations?] *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 28(4), 55–58. [in Russian].

- [6] Soynov, I. A., Sinelnikov, Yu. S., Gorbatykh, A. V., Nichay, N. R., Ivantsov, S. M., Kornilov, I. A., et al. (2015). Arterial'naya gipertenziya u pacientov posle korrekcii koarktatsii i gipoplazii dugi aorty [Arterial hypertension in patients with repaired coarctation and hypoplastic aortic arch]. *Patologiya krovoobrashheniya i kardiokirurgiya*, 19(2), 102–112. [in Russian].
- [7] Soinov, I. A., Sinel'nikov, Y., Kliver, E. E., Kornilov, I. A., Nichai, N. R., Gorbatykh, A. V., et al. (2015). Morfologicheskie osobennosti brachiocefal'nykh arterij u pacientov s gipoplaziej dugi aorty [Morphological features of brachiocephalic arteries in patients with aortic arch hypoplasia]. *Patologiya krovoobrashheniya i kardiokirurgiya*, 19(4), 14–18. [in Russian].
- [8] Krasuski, R. A., & Bashore, T. M. (2016). Congenital Heart Disease Epidemiology in the United States: Blindly Feeling for the Charging Elephant. *Circulation*, 134(2), 110–3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023370.
- [9] O'Seaghdha, C. M., Perkovic, V., Lam, T. H., McGinn, S., Barzi, F., Gu, D. F., et al. (2009). Blood pressure is a major risk factor for renal death: an analysis of 560 352 participants from the Asia-Pacific region. *Hypertension*, 54(3), 509–15. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.128413.
- [10] Palma, G., Giordano, R., Russolillo, V., Cioffi, S., Palumbo, S., Mucerrino, M., et al. (2011). Hypertension in adult after operation of aortic coarctation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 52(6), 873–876.
- [11] Pedersen, T. A. (2012). Late morbidity after repair of aortic coarctation. *Dan Med J.*, 59(4), 573–578.
- [12] Raid, Abdulla (2011). *Heart diseases in children. Pediatrician's guide.* doi 10.1007/978-1-4419-7994-0.
- [13] Richard, A. J. (2014). *Comprehensive surgical management of congenital heart diseases.* CRC Press, London, GB.
- [14] de la Sierra, A., Redon, J., Banegas, J. R., Segura, J., Parati, G., Gorostidi, M., et al. (2009). Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension*, 53(3), 466–72. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.124008.
- [15] Trivedi, N., Levy, D., Tarsa, M., Anton, T., Hartney, C., Wolfson, T., & Pretorius, D. H. (2012). Congenital cardiac anomalies: prenatal readings versus neonatal outcomes. *Ultrasound Med*, 31(3), 389–399. doi: 10.7863/jum.2012.31.3.389.

Особенности микроциркуляции в слизистой оболочке носа у детей с гипертрофией аденоидов и экссудативным средним отитом

А. Я. Желтов^{1,3}, А. Н. Костровский², А. А. Гусакова¹

¹ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», ²Запорожский государственный медицинский университет, Украина, ³ООО «ВитаЦентр», г. Запорожье, Украина

Предполагают рефлекторный механизм формирования экссудативного среднего отита (ЭСО) при гипертрофии глоточной миндалины (ГТМ) у детей, который включает комбинацию нескольких компонентов на фоне дисбаланса нейровегетативного обеспечения сосудистого тонуса слизистой оболочки носа.

Цель работы – установить состояние микроциркуляции в слизистой оболочке носа у детей с ГТМ и ЭСО.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 117 детей с ГТМ и ЭСО в возрасте от 5 до 7 лет (средний возраст – $6,2 \pm 0,3$ года), ранее не подвергавшиеся аденомотомии или аденоидэктомии. Сформированы 2 группы клинического наблюдения: 1 – дети с хроническим гнойным аденоидитом и ЭСО ($n = 27$); 2 – дети с ГТМ и ЭСО ($n = 90$). Циркуляцию крови в микрососудах слизистой оболочки нижних носовых раковин исследовали с использованием лазерного анализатора «ЛАКК-02» (РФ), программного обеспечения «LDF 2.20.0.507WL».

Результаты. В каждой из исследуемых групп вегетативный индекс (ВИ) указывал на преобладание симпатического тонуса, а значение коэффициента Хильдебранта (Q) – на сохранность межсистемных отношений в вегетативной иннервации. Сравнения показателей ВИ, коэффициента Q и состояния микроциркуляции крови в слизистой оболочке нижних носовых раковин определяло наличие статистически значимых различий по всем исследуемым параметрам. Зависимость ВИ от нейротонуса, миотонуса и показателя шунтирования не прослеживалась, что свидетельствовало об истощении симпатической иннервации и преобладании ваготонии.

Выводы. Наличие ГТМ у детей с ЭСО является очагом хронического раздражения, определяющим развитие дисбаланса вегетативной иннервации в слизистой оболочке носа и слуховой трубы с преобладанием парасимпатического компонента, превалированием вазодилатации, отеком, увеличением проницаемости сосудов и секреторной активности желез, что обуславливает появление признаков отита и поддержание их в дальнейшем.

Ключевые слова:

дети, аденоиды, отит, микроциркуляция, диагностика.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 811–816

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146744

E-mail: zheltov.07.07@gmail.com

Особливості мікроциркуляції в слизовій оболонці носу в дітей із гіпертрофією аденоїдів та екссудативним середнім отитом

А. Я. Желтов, А. М. Костровський, О. О. Гусакова

Є припущення про рефлекторний механізм формування екссудативного середнього отиту (ЕСО) при гіпертрофії глоткового мигдалика (ГТМ) у дітей, який включає комбінацію кількох компонентів на тлі дисбалансу нейровегетативного забезпечення судинного тонусу у слизовій оболонці носа.

Мета роботи – встановити стан мікроциркуляції у слизовій оболонці носа в дітей із ГТМ та ЕСО.

Матеріали та методи. Під наглядом перебували 117 дітей із ГТМ і ЕСО віком від 5 до 7 років (середній вік – $6,2 \pm 0,3$ року), яким раніше не виконували аденотомію або аденоїдектомію. Сформували 2 групи клінічного спостереження: 1 – діти з хронічним гнійним аденоїдитом і ЕСО ($n = 27$); 2 – діти з ГТМ і ЕСО ($n = 90$). Циркуляцію крові в микросудинах слизової оболонки нижніх носових раковин дослідили з використанням лазерного аналізатора «Лаккі-02» (РФ), програмного забезпечення «LDF 2.20.0.507WL».

Результати. У кожній із досліджуваних груп вегетативний індекс (ВІ) вказував на переважання симпатичного тонусу, а значення коефіцієнта Гільдебранта (Q) – на збереження міжсистемних відносин у вегетативній іннервації. Порівняння показників ВІ, коефіцієнта Q і стану мікроциркуляції крові у слизовій оболонці нижніх носових раковин визначало наявність статистично значущих відмінностей за всіма досліджуваними параметрами. Залежність ВІ від нейротонусу, міотонусу та показника шунтування не виявлена, що свідчило про виснаження симпатичної іннервації та переважання ваготонії.

Висновок. Наявність ГТМ у дітей з ЕСО є осередком хронічного подразнення, що зумовлює розвиток дисбалансу вегетативної іннервації у слизовій оболонці носа та слухової труби з переважанням парасимпатичного компонента, превалюванням вазодилатації, набряком, збільшенням проникності судин і секреторної активності залоз, спричиняючи появу ознак отиту й підтримання їх і надалі.

Ключові слова:

діти, аденоїди, отит, мікроциркуляція, діагностика.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 811–816

The features of microcirculation in the nasal mucosa in children with adenoid hypertrophy and otitis media with effusion

A. Ya. Zheltov, O. M. Kostrovskiy, O. O. Husakova

At present, a reflex mechanism of the exudative otitis media (EOM) formation with pharyngeal tonsil hypertrophy (PTH) in children is suggested which includes a combination of several components on the background of neurovegetative imbalance of nasal mucosa vascular tone maintenance.

Key words:

child, adenoids, otitis media, microcirculation, diagnosis.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (6), 811–816

Aim. To determine the state of microcirculation in the nasal mucosa in children with pharyngeal tonsil hypertrophy and exudative otitis media.

Materials and methods. We observed 117 children with PTH and EOM aged between 5 and 7 years (mean age 6 years and 2 months) who had not previously undergone adenotomy or adenoidectomy. Two groups of clinical observation were formed: the group 1 included children with chronic purulent adenoiditis and EOM (n = 27); the group 2 included children with PTH and EOM (n = 90). The study of blood circulation in microvessels of the inferior nasal conchae mucous membrane was carried out using the LAKK-02 laser analyzer (RF), with the software "LDF 2.20.0.507WL".

Results. In each of the study groups, the vegetative index (VI) indicated the sympathetic tone predominance, and the values of the Hildebrandt coefficient (Q) pointed to the integrity of intersystem communication in vegetative innervation. Comparison of the VI indices, coefficient Q and microcirculation state of the inferior nasal conchae mucosa determined the statistically significant differences in all the studied parameters. Dependence of VI on neurotonus, myotonus and shunting index was not identified, reflecting the depletion of sympathetic innervation and the predominance of vagotonia.

Conclusions. The presence of PTH is a focus of chronic irritation in children with EOM causing the development of vegetative innervation imbalance in the nasal and auditory tube mucosa with the predominance of parasympathetic component, prevalence of vasodilation, edema, increased vascular permeability and secretory activity of the glands, which contributes to otitis symptoms and their further maintenance.

Существует целый ряд факторов, способствующих формированию экссудативного среднего отита у детей (ЭСО) или его проявлению: аденоидные вегетации в носоглотке, в меньшей степени – увеличение небных и язычной миндалин; очаги хронической гнойной инфекции верхних дыхательных путей (аденоидиты, хронические риносинуситы), которые вместе с возрастными анатомо-физиологическими особенностями строения слуховых труб предрасполагают к «забросу» инфицированного секрета из носоглотки в барабанные полости; аллергический фон; нарушение иммунного гомеостаза; поздняя диагностика заболевания [1].

Еще один важнейший аспект влияния гипертрофии лимфоидной ткани (глоточной, трубных миндалин) на развитие ЭСО – представление о ней как о компенсаторно-приспособительной реакции на воздействие неблагоприятных внешних агентов, способной приводить к механической обструкции глоточного устья слуховой трубы. Это провоцирует отек слизистой оболочки, вызывает нарушение ее вентиляционной функции, активная фаза которой – открытие слуховой трубы – находится в прямой зависимости от тонуса вазодилататоров, контролируемых вегетативной нервной системой (ВНС) [2,3]. При этом усиление напряжения одного отдела ВНС вызывает компенсаторное повышение активности другого ее отдела [4].

Если лимфоидная ткань имеет признаки хронического воспаления (вне зависимости от величины ее объема и локализации) или распространяется в зону обильного снабжения вегетативными нервными окончаниями (розенмюллеровскую ямку, латеральные отделы носоглотки), она представляет собой очаг постоянной патологической импульсации, в результате чего формируется «патологический рефлекс». Учитывая, что эффекты парасимпатического раздражения, в отличие от симпатического, носят локальный характер, пароксизмальное преобладание парасимпатической импульсации приводит к развитию «медиаторного воспаления» с последующей деградацией реснитчатого эпителия [5]. В таких случаях устранение первичного патологического очага без санации вегетативной (слуховой) зоны носоглотки даже в сочетании с дренирующими методиками лечения ЭСО может не привести к желаемому результату [6].

Существенный фактор, влияющий на формирование тубарных дисфункций и ЭСО, – нарушение нейросо-

судистых взаимоотношений в виде локальной реакции вегетативных нервов из крылонебного сплетения, вызывающей лимфостаз в слизистой оболочке носа и слуховых труб, в результате чего образуется выпот [1]. Доказано, что при аденоидите холинергические нервные волокна в глоточной миндалине (ГМ) располагаются аналогично адренергическим, но являются более толстыми, а их варикозности – более крупными, что указывает на высокую активность парасимпатического отдела ВНС [7]. К подобной активации парасимпатической ВНС способна приводить прерывистая гипоксемия и симпатическая дисрегуляция носоглотки, индуцированная гипертрофией аденоидов [8,9].

В некоторых исследованиях авторы отмечают повышение активности адренергической системы при гипертрофии аденоидов. Доказано, что эпизоды гипоксемии при обструктивной аденоидной гипертрофии приводят к активации катехоламинергических структур, повышению частоты сердечных сокращений и снижению вегетативной реактивности как признак повышения активности симпатического звена ВНС, что приводит к более сложному симпатико-парасимпатическому дисбалансу и, как следствие, повышению вегетативной реактивности [10]. По данным исследования Sutton C. (2014), дети с гипертрофией аденоидов и обструктивным апноэ сна имели вегетативную дисфункцию в виде симпатического доминирования и угнетения парасимпатического ответа [11].

В этой ситуации нельзя исключать комплексный рефлекторный механизм формирования ЭСО при гипертрофии аденоидов, который включает комбинацию нескольких компонентов: микробов, иммунитета, нейровегетативного обеспечения. Ведущая роль отводится инфекционному агенту (микробам и их токсинам), который создает в очаге активные рецепторные поля раздражения. Последние рефлекторно, через центры головного мозга, вызывают нарушение функции ВНС с последующим развитием функциональных и дистрофических изменений органов и систем [12].

Следует учитывать, что в проанализированных научных работах данные, полученные исследователями, по-разному оценивают роль ВНС в развитии ЭСО, отдавая приоритет как симпатикотонии, так и усилению парасимпатических влияний. Этот аспект проблемы окончательно не установлен, требует проведения дополнительных клинических исследований.

Цель работы

Установить состояние микроциркуляции в слизистой оболочке носа у детей с ГГМ и ЭСО.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре оториноларингологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины» в период с 2013 по 2017 г. Под наблюдением находились 117 детей с ГГМ и ЭСО в возрасте от 5 до 7 лет (средний возраст – $6,2 \pm 0,3$ года), ранее не подвергавшиеся аденоотомии или аденоидэктомии и лечившиеся консервативно. В процессе клинико-инструментального обследования установлено, что 27 детей (23,1 %) имели проявления хронического воспалительного процесса в ГМ (хронический аденоидит), 90 детей (76,9 %) – простую гипертрофию глоточной миндалины (ГГМ) без признаков воспалительных изменений. Сформированы 2 группы клинического наблюдения: 1 – дети с хроническим гнойным аденоидитом и ЭСО ($n = 27$); 2 – дети с ГГМ и ЭСО ($n = 90$). Средний возраст пациентов 1 группы составил $6,1 \pm 0,3$ года, масса тела – $22,8 \pm 1,9$ кг, 15 (55,6 %) мальчиков, 12 (44,4 %) девочек. Средний возраст пациентов 2 группы составил $6,4 \pm 0,3$ года, масса тела – $24,3 \pm 2,7$ кг, 47 (52,2 %) мальчиков, 43 (47,8 %) девочки.

Циркуляцию крови в микрососудах слизистой оболочки нижних носовых раковин исследовали с использованием лазерного анализатора «ЛАКК-02» (РФ), программного обеспечения «LDF 2.20.0.507WL». Исследования выполнили при одинаковой температуре в помещении – $21-24$ °С. В течение 10 минут до начала диагностики пациент находился в спокойном состоянии. Исследование микроциркуляции провели с переднего отдела нижних носовых раковин в течение 3 минут в покое и после зондирования ватным тампоном слизистой в области расположения крылонебного узла и розенмюллеровской ямки. Диагностика у всех пациентов проведена в одинаковое время суток, натощак.

Оценивали общую перфузию (М), среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови (σ), пульсовую волну ($a/3\sigma C$), дыхательную волну ($a/3\sigma D$), миогенную волну ($a/3\sigma M$), нейрогенную волну ($a/3\sigma H$); данные вейвлет-анализа, в том числе показатель шунтирования (ПШ), нейротонус (НТ), миотонус (МТ), отражающие функциональное состояние микроциркуляции крови в слизистой оболочке нижних носовых раковин.

При оценке состояния вегетативной нервной системы учитывали индекс Кердо (вегетативный индекс – ВИ), который рассчитывали по формуле:

$$\left(1 - \frac{D}{P}\right) \times 100,$$

Д: величина диастолического давления, Р: частота сердечных сокращений в минуту.

Полученные данные оценивали: ВИ = 0 – эйтония; ВИ = 0(+) – повышение симпатического тонуса; ВИ = 0(-) – повышение парасимпатического тонуса.

Таблица 1. Показатели вегетативного индекса и баланса вегетативной нервной системы у детей исследуемых групп, Ме (RQ)

Показатель	Группы наблюдения (количество детей)	
	1 ($n = 27$)	2 ($n = 90$)
Индекс Кердо (ВИ)	31,0 (35,0 – 28,0 = 7,0)	33,0 (37,0 – 29,0 = 8,0)
Коэффициент Хильдебранта (Q)	3,7 (3,9 – 3,6 = 0,3)	3,6 (3,7 – 3,3 = 0,4)

*: достоверность отличий ($p < 0,05$).

Коэффициент Хильдебранта рассчитывали по формуле:

$$Q = \frac{P}{D},$$

P: частота сердечных сокращений в минуту, D: число дыханий в минуту.

Значение Q, равное 2,8–4,9, свидетельствует о нормальных межсистемных отношениях [13].

Статистическую значимость различий сравниваемых показателей устанавливали с использованием критерия серий Вальда–Вольфовица для независимых групп, критерия Вилкоксона для зависимых групп, коэффициента ранговой корреляции Спирмена и регрессионного анализа, при уровне значимости $p = 0,05$. Анализируемые данные представлены как медиана (Ме) и интерквартильный размах ($RQ = 75\%Q - 25\%Q$).

Результаты работы обработаны с использованием лицензионного пакета программ Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J) с применением вариационного, корреляционного и непараметрических методов статистического анализа.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинкской декларацией (2008), и Качественной Клинической Практики (GCP).

Результаты

Результаты исследования ВИ и баланса ВНС у детей исследуемых групп представлены в *таблице 1*.

Представленные данные указывают на преобладание симпатического тонуса (ВИ) в состоянии ВНС у детей каждой из исследуемых групп при значениях коэффициента Хильдебранта (Q), характерных для сохраненных межсистемных отношений в вегетативной иннервации. Эти особенности можно объяснить развитием «патологического рефлекса», обусловленного локальными особенностями парасимпатической иннервации в ответ на механическое раздражение и очаг хронического воспаления в лимфоидной ткани носоглотки. Подтверждением могут служить взаимозависимые отношения ВИ с показателями циркуляции крови в микрососудах слизистой оболочки нижних носовых раковин, представленные в *таблице 2*.

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии у детей 1 и 2 групп причинно-следственной взаимозависимости между ВИ и показателями НТ, МТ и ПШ.

Сравнительный анализ результатов исследования циркуляции крови в микрососудах слизистой оболочки нижних носовых раковин у детей групп наблюдения показал статистически значимые различия по всем показателям (*табл. 3*).

Таблица 2. Взаимозависимость между ВИ и показателями циркуляции крови в микрососудах слизистой оболочки нижних носовых раковин у детей групп наблюдения

Показатель	Группы наблюдения (данные)			
	1 (n = 27)		2 (n = 90)	
	Beta	p-level	Beta	p-level
M	-0,087	0,559	-0,095	0,495
Σ	-0,101	0,488	-0,123	0,404
НТ	-0,161	0,282	-0,172	0,117
МТ	-0,198	0,269	-0,012	0,280
ПШ	-0,049	0,777	-0,022	0,693

M: общая перфузия; **Σ:** среднее колебание; **НТ:** нейротонус; **МТ:** миотонус; **ПШ:** показатель шунтирования.

Таблица 3. Связь показателей ВИ и циркуляции крови в микрососудах слизистой оболочки нижних носовых раковин у детей 1 и 2 групп наблюдения

Показатель	Группы наблюдения (данные)					
	1 (n = 27)		2 (n = 90)		Z adjstd	p-level
	Me	RQ (75%Q – 25%Q)	Me	RQ (75%Q – 25%Q)		
M	18,5	20,4 – 17,2 = 3,2	17,4	22,5 – 18,9 = 3,6	9,03	0,001
Σ	1,39	1,9 – 1,1 = 0,8	1,59	2,0 – 1,3 = 0,7	5,11	0,001
НТ	2,25	2,8 – 2,0 = 0,8	2,40	2,7 – 2,1 = 0,6	6,25	0,001
МТ	2,11	2,3 – 1,5 = 0,8	1,87	2,2 – 1,5 = 0,7	4,14	0,001
ПШ	1,06	1,2 – 0,9 = 0,3	1,17	1,3 – 1,0 = 0,3	5,92	0,001

M: общая перфузия; **Σ:** среднее колебание; **НТ:** нейротонус; **МТ:** миотонус; **ПШ:** показатель шунтирования.

Представленные данные указывают: у детей 1 и 2 групп имело место преобладание показателей M, НТ и ПШ по сравнению с результатами, полученными при обследовании условно здоровых детей, при низких значениях показателей Σ и МТ. Это указывало на наличие более выраженного влияния парасимпатической импульсации на стенки микрососудов слизистой оболочки нижних носовых раковин у детей с ГГМ, при этом отсутствовала прямая зависимость данного феномена от состояния вегетативной иннервации, но прослеживалась четкая связь с исследуемыми показателями микроциркуляции.

Следует отметить, что в каждой из исследуемых групп ВИ указывал на преобладание симпатического тонуса, при этом значения коэффициента Хильдебранта (Q) характерны для сохранных межсистемных отношений в вегетативной иннервации. Сравнения показателей ВИ, коэффициента Q и состояния микроциркуляции крови в слизистой оболочке нижних носовых раковин определяло наличие статистически значимых различий по всем исследуемым параметрам. Зависимость ВИ от НТ, МТ и ПШ не прослеживалась.

При остром или хроническом раздражении слизистой оболочки в области глоточного устья слуховой трубы ВИ оставался в «зоне» симпатикотонии, а коэффициент Q приближался к верхней границе. Следовательно, эффекты парасимпатического раздражения, в отличие от симпатического, носили локальный характер, что подтверждалось статистически значимыми различиями, прежде всего в показателях МТ, НТ и ПШ.

Анализ полученных данных показал, что если лимфоидная ткань имеет признаки хронического воспаления (независимо от величины ее объема и локализации) или распространяется в зону обильного снабжения вегетативными нервными окончаниями (розенмюлле-

ровскую ямку, латеральными отделами носоглотки), то она, несомненно, представляет собой очаг постоянного патологического воздействия.

Данное состояние является безусловным показанием к проведению хирургического лечения, так как такой постоянный или даже усиливающийся стрессор приведет к развитию стадии истощения хронического стресса с проявлениями измененных адаптивных реакций и возможного развития «патологического рефлекса». Если учитывать, что эффекты парасимпатического раздражения, в отличие от симпатического, носят локальный характер, то пароксизмальное преобладание парасимпатической импульсации приводит к развитию «медиаторного воспаления» с последующей деградацией реснитчатого эпителия.

Именно в таких случаях устранение первичного патологического очага без санации вегетативной (слуховой) зоны носоглотки даже в сочетании с дренирующими методиками лечения экссудативного отита может не привести к желаемому результату.

Обсуждение

Влияние гипертрофированной лимфоидной ткани носоглотки на развитие стойкой дисфункции слуховой трубы, учитывая общую иннервацию полости носа, слуховой трубы, среднего уха, создают условия для развития вегетативно-ирритативного синдрома как причины, способствующей развитию ЭСО. Нарушение вегетативной иннервации способно приводить к развитию патологических вазомоторных изменений в слизистой оболочке носовой полости, слуховых труб, околоносовых пазух, что проявляется наличием повышенной парасимпатической импульсации и нарушением микроциркуляции крови в иннервируемых зонах. Это послужило мотивом для исследования состояния вегетативной иннервации слуховой трубы при гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки и ЭСО, а также микроциркуляции в слизистой оболочке носа.

В этих условиях постоянное раздражение патологическим содержимым или гипертрофированной лимфоидной тканью (в частности ГМ) зон вегетативной иннервации из зоны крылонебного узла способно приводить к нарушению микроциркуляции крови в иннервируемых зонах. Эти представления о генезе формирования и рецидивирования ЭСО легли в основу проведенного исследования.

Так как с помощью неинвазивных методов в клинике невозможно изолированно оценить влияние миогенных, нейрогенных и эндотелиальных компонентов тонуса микрососудов, использовали метод ЛДФ, который представлял возможность оценить тонус микрососудов путем амплитудно-частотного анализа колебаний кровотока [14].

В результате установлено характерное для исследуемой возрастной группы преобладание симпатического тонуса вегетативной нервной системы и нормально функционирующих слуховых труб. Определяется четкая зависимость между ВИ и показателями шунтирования, нейротонуса, миотонуса, которые отражают функциональное состояние микроциркуляции крови в слизистой оболочке нижних носовых раковин. Принимали во

внимание, что природа нейрогенного тонуса связана с активностью α -адренорецепторов (в основном α_1) мембраны ключевых и отчасти сопряженных гладкомышечных клеток. Поэтому НТ мог увеличиваться как при возрастании активности симпатических нервов-вазоконстрикторов, так и на фоне денервационной гиперчувствительности сосудистой стенки [15].

При наличии острого или хронического патологического раздражения слизистой оболочки в области глоточного устья слуховой трубы у детей 1 и 2 групп наблюдения такая взаимозависимость утрачивалась. При этом ВИ оставался в «зоне» симпатикотонии, а Q коэффициент приближался к верхней границе. Это объяснялось тем, что эффекты парасимпатического раздражения, в отличие от симпатического, носят локальный характер [16], о чем свидетельствуют статистически значимые различия, прежде всего в показателях МТ, НТ и ПШ.

Таким образом, в процессе исследования установлено, что гипертрофия лимфоидной ткани носоглотки, распространяющаяся в полость носа до задних концов средней носовой раковины, или наличие патологического отделяемого в этой зоне представляли собой очаг постоянного и достаточно сильного раздражения, обуславливающего развитие дисбаланса в вегетативной иннервации тканей носоглотки с преобладанием парасимпатического компонента.

Локальное превалирование парасимпатической импульсации вызывало вазодилатацию с увеличением проницаемости стенок сосудов, отек и секреторную активность желез, в том числе в слизистой оболочке слуховой трубы [17], что обуславливало появление признаков ЭСО и поддержание их в дальнейшем.

Симптомы дисфункции слуховой трубы можно связать с длительным раздражением, истощением и дисбалансом именно вегетативной иннервации носоглотки, которая осуществляется нервными волокнами из крылонебного узла, имеющего в составе как симпатические (от глубокого каменистого нерва), так и парасимпатические (от большого каменистого нерва) нервные волокна. Вегетативные волокна, идущие от крылонебного узла, принимают участие в иннервации слизистой оболочки рта и глотки, полости носа и околоносовых пазух, мышц мягкого неба, слизистой оболочки боковой поверхности глотки и области глоточного отверстия слуховой трубы. Подобная трактовка позволяет предположить немалую роль раздражения нервных структур боковой стенки глотки в развитии дисфункции слуховой трубы и экссувативных явлений в среднем ухе [18].

Следовательно, наличие периодического или постоянного раздражения патологическим содержимым при аденоидитах или гипертрофированной лимфоидной тканью зон вегетативной иннервации боковой стенки носоглотки, где расположены устья слуховых труб, способно приводить к нарушению микроциркуляции крови в иннервируемых зонах и функционирования всего региона [19]. Очаг постоянного раздражения, обусловленный хроническим воспалением лимфоидной ткани носоглотки, у части больных способен привести к развитию «патологического рефлекса» с локальным преобладанием парасимпатической импульсации [20].

В тех случаях, когда лимфоидная ткань имеет

признаки хронического воспаления (вне зависимости от величины ее объема и локализации) или распространяется в зону обильного снабжения вегетативными нервными окончаниями (розенмюллеровскую ямку, латеральные отделы носоглотки) она, несомненно, представляет собой очаг постоянной патологической импульсации с негативными последствиями.

Выводы

Гипертрофия лимфоидной ткани в носоглотке у детей с ЭСО как очаг хронического раздражения, обуславливает развитие дисбаланса вегетативной иннервации в слизистой оболочке, в том числе слуховой трубы. Преобладание парасимпатического компонента носит локальный характер и не зависит от степени увеличения миндалин, в результате чего превалирует вазодилатация с увеличением проницаемости сосудов, отек и секреторная активность желез, вызывая появление признаков отита и поддержание их в дальнейшем.

Перспективы дальнейших исследований. Изученная сочетанная патология является безусловным показанием к проведению хирургического лечения. В дальнейшем для предупреждения проявлений измененных адаптивных реакций и возможного развития «патологического рефлекса» необходимо использовать лазерную доплеровскую флоуметрию, что позволит определить показатели микроциркуляции крови в сосудах слизистой оболочки нижних носовых раковин и выбрать максимально щадящий объем хирургического лечения.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Желтов А. Я., аспирант каф. оториноларингологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», зав. лор-отделением стационара ООО «ВитаЦентр», г. Запорожье, Украина.

Костровский А. Н., канд. мед. наук, доцент каф. оториноларингологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гусакова А. А., канд. мед. наук, доцент каф. оториноларингологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Відомості про авторів:

Желтов А. Я., аспірант каф. оториноларингології, ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», зав. лор-відділенням стаціонара ТОВ «ВітаЦентр», м. Запоріжжя, Україна.

Костровський О. М., канд. мед. наук, доцент каф. оториноларингології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гусакова О. О., канд. мед. наук, доцент каф. оториноларингології, ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Information about authors:

Zhel'tov A. Ya., MD, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology, SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine", Head of the ENT In-patient Department of LLC "VitaCenter", Zaporizhzhia, Ukraine. Kostrovskiy O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Husakova O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine".

Надійшла до редакції / Received: 04.05.2018
Після доопрацювання / Revised: 17.05.2018
Прийнято до друку / Accepted: 31.05.2018

Список литературы

- [1] Экссудативный средний отит – современные возможности консервативного лечения / В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик, А.В. Золотова // Российская оториноларингология. – 2014. – №2. – С. 153–161.
- [2] Kastoer C. Face and neck: airway and sensorial capacities / C. Kastoer, R. Leach, O. Vanderveken // B-ENT. – 2016. – Vol. 12. – №26/1. – P. 11–19.
- [3] Гилялов М.Н. Функциональные нарушения вегетативной нервной системы при патологии носа и околоносовых пазух / М.Н. Гилялов, Ш.М. Исмагилов // Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т. 80. – №4. – С. 18–21.
- [4] Doyle W.J. Daily tympanometry as a functional measure of middle ear status and Eustachian tube function / W.J. Doyle, B. Winther, C. Alper // Auris Nasus Larynx. – 2009. – Vol. 36. – Issue 1. – P. 20–25.
- [5] Neural Nexus: A Radiologic Review of Relevant Anatomy and Pathology of the Pterygopalatine Fossa / F. Yu, B. Winegar, A. Schneider et al. // Neurographics. – 2016. – Vol. 6. – Issue 5. – P. 270–280.
- [6] Endoscopically guided transtympanic balloon catheter dilatation of the eustachian tube: a cadaveric pilot study / N. Jufas, A. Treble, A. Newey et al. // Otol. Neurotol. – 2016. – Vol. 37. – Issue 4. – P. 350–355.
- [7] Risk factors for otitis media effusion in children who have adenoid hypertrophy / S.Ş. Elicora, M. Öztürk, R. Sevinç et al. // International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2015. – Vol. 79. – Issue 3. – P. 374–377.
- [8] Obstructive sleep apnea syndrome in childhood / L. Nespoli, A. Caprioglio, L. Brunetti, L. Nosetti // Early human development. – 2013. – Vol. 89. – P. S33–S37.
- [9] Correlation of salivary alpha amylase level and adenotonsillar hypertrophy with sleep disordered breathing in pediatric subjects / C.S. Park, C. Guilleminault, H.J. Park et al. // J. Clin. Sleep. Med. – 2014. – Vol. 10. – Issue 5. – P. 559–566.
- [10] Синдром обструктивного апноэ сна у детей как риск развития сердечно-сосудистой патологии / О.В. Кожевникова, Л.С. Намазова-Баранова, Э.А. Абшидзе и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Vol. 70. – Issue 1. – P. 32–40.
- [11] Sutton C. The Effects of Obstructive Sleep Apnea on Autonomic Function during Steady-State Exercise / C. Sutton // Masters Theses. – 2014. – Paper 344.
- [12] Теория очаговой инфекции: прошлое и настоящее / А.В. Патрушев, А.В. Сухарев, А.М. Иванов, А.В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №4. – С. 36–41.
- [13] Кушнир С.М. Типологические особенности вегетативной регуляции у детей дошкольного возраста / С.М. Кушнир, Л.К. Антонова // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – №3. – С. 104–107.
- [14] Гурова О.А. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) в исследовании реактивности микроциркуляции у испытуемых разного пола / О.А. Гурова, В.И. Козлов, С.М. Рыжак // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20. – №3. – С. 102.
- [15] Оценка состояния микроциркуляции сосудов с помощью лазерной доплеровской флоуметрии / В. Вирабян, Т. Данилина, В. Наумова, А. Жидовинов // Врач. – 2017. – №3. – С. 74–75.
- [16] Robinson H. Ambulatory anesthetic care in children undergoing myringotomy and tube placement: current perspectives / H. Robinson, T. Engelhardt // Local and regional anesthesia. – 2017. – Vol. 10. – P. 41.
- [17] Павленко В.А. Прогностическое значение функциональных показателей дыхательной системы и вегетативной нервной системы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы / В.А. Павленко, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10. – №1. – С. 7–14.
- [18] Карпова Е.П. Воспалительные заболевания среднего уха у детей / Е.П. Карпова, К.Ю. Бурлакова // Медицинский совет. – 2017. – №9. – С. 65–69.
- [19] Некоторые аспекты противовоспалительной терапии при патологии верхних дыхательных путей и среднего уха / Е.Н. Латышева, Ю.Ю. Русецкий, С.К. Арутюнян и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94. – №6. – С. 159–164.
- [20] Changes in salivary cortisol levels in pediatric patients with obstructive sleep apnea syndrome after adenotonsillectomy / J.H. Jeong, C. Guilleminault, C.S. Park et al. // Sleep medicine. – 2014. – Vol. 15. – Issue 6. – P. 672–676.
- [21] вативного лечения [Otitis media with effusion – modern capabilities of conservative treatment]. *Rossijskaya otorinolaringologiya*, 2(69), 153–161. [In Russian].
- [2] Kastoer, C., Leach, R., & Vanderveken, O. (2016). Face and neck: airway and sensorial capacities. *B-ENT*, 12(26/1), 11–19.
- [3] Gilyalov, M. N., & Ismagilov, Sh. M. (2015). Funkcional'nye narusheniya vegetativnoj nervnoj sistemy pri patologii nosa i okolonosovykh pazukh [The functional disturbances in the vegetative nervous system associated with nasal and paranasal sinuses pathology]. *Vestnik otorinolaringologii*, 80(4), 18–21. [In Russian].
- [4] Doyle, W. J., Winther, B., & Alper, C. (2009). Daily tympanometry as a functional measure of middle ear status and Eustachian tube function. *Auris Nasus Larynx*, 36(1), 20–5. doi: 10.1016/j.anl.2008.03.004.
- [5] Yu, F., Winegar, B., Schneider, A., Tantiwongkosi, B., & Altmeyer, W. (2016). Neural Nexus: A Radiologic Review of Relevant Anatomy and Pathology of the Pterygopalatine Fossa. *Neurographics*, 6(5), 270–280. doi: 10.3174/ng.5160168.
- [6] Jufas, N., Treble, A., Newey, A., & Patel, N. (2016). Endoscopically guided transtympanic balloon catheter dilatation of the eustachian tube: a cadaveric pilot study. *Otology & Neurotology*, 37(4), 350–5. doi: 10.1097/MAO.0000000000000975.
- [7] Elicora, S. Ş., Öztürk, M., Sevinç, R., Derin, S., Dinç, A. E., & Erdem, D. (2015). Risk factors for otitis media effusion in children who have adenoid hypertrophy. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 79(3), 374–7. doi: 10.1016/j.ijpor.2014.12.030.
- [8] Nespoli, L., Caprioglio, A., Brunetti, L., & Nosetti, L. (2013). Obstructive sleep apnea syndrome in childhood. *Early human development*, 89, S33–S37.
- [9] Park, C. S., Guilleminault, C., Park, H. J., Cho, J. H., Lee, H. K., Son, H. L., & Hwang, S. H. (2014). Correlation of salivary alpha amylase level and adenotonsillar hypertrophy with sleep disordered breathing in pediatric subjects. *J Clin Sleep Med*, 10(5), 559–66. doi: 10.5664/jcsm.3712.
- [10] Kozhevnikova, O. V., Namazova-Baranova, L. S., Abashidze, E. A., Altunin, V. V., Balabanov, A. S., Shirokova, I. V., et al. (2015). Sindrom obstruktivnogo apnoe' sna u detej kak risk razvitiya serdechno-sosudistoj patologii [Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children as a Risk of Cardiovascular Pathology Development]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskikh nauk*, 70(1), 32–40. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn.v70i1.1229.
- [11] Sutton, C. (2015). The Effects of Obstructive Sleep Apnea on Autonomic Function during Steady-State Exercise. (2014). *Masters Theses*, paper 344.
- [12] Patrushev, A. V., Sukharev, A. V., Ivanov, A. M., & Samtsov, A. V. (2015). Teoriya ochagovoj infekcii: proshloe i nastoyashchee [Focal infection theory: past and present]. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 4, 36–41. [In Russian].
- [13] Kushnir, S. M., & Antonova, L. K. (2016). Tipologicheskie osobennosti vegetativnoj regulyacii u detej doskol'nogo vozrasta [Typological peculiarities of vegetative regulation in preschool children]. *Smolenskij medicinskij al'manakh*, 3, 104–107. [In Russian].
- [14] Gurova, O. A., Kozlov, V. I., & Ryzhakin, S. M. (2016). Lazernaya dopplerovskaya floumetriya (LDF) v issledovanii reaktivnosti mikro-cirkulyacii u ispytuemykh raznogo pola [Laser Doppler flowmetry for the assessment of microcirculation in studied subjects of both sexes]. *Lazernaya medicina*, 20(3), 102. [In Russian].
- [15] Virabyan, V., Danilina, T., Naumova, V., & Zhidovinov, A. (2017). Ocenka sostoyaniya mikro-cirkulyacii sosudov s pomoshch'yu lazernoj dopplerovskoj floumetrii [Laser doppler flowmetry evaluation of vascular microcirculation]. *Vrach*, 3, 74–75. [In Russian].
- [16] Robinson, H., & Engelhardt, T. (2017). Ambulatory anesthetic care in children undergoing myringotomy and tube placement: current perspectives. *Local and regional anesthesia*, 10, 41. doi: 10.2147/LRA.S113591.
- [17] Pavlenko, V. A., Mel'nikova, I. M., & Mizernitskiy, Yu. L. (2015). Prognosticheskoe znachenie funktsional'nykh pokazatelej dykhatel'noj sistemy i vegetativnoj nervnoj sistemy u detej ranнего vozrasta, perenesshiikh ostryy obstruktivnyy bronhit na fone perinatal'nogo porazheniya central'noj nervnoj sistemy [The prognostic significance of functional parameters of the respiratory system and autonomic nervous system in infants with a history of acute obstructive bronchitis against the background of perinatal lesion of the central nervous system]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*, 10(1), 7–14. [In Russian].
- [18] Karpova, E. P., & Burlakova, K. Y. (2017). Vospalitel'nye zabolevaniya srednego ukha u detej [Inflammatory diseases of the middle ear in children]. *Medicinskij sovet*, 9, 65–69. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-65-69.
- [19] Latsyшева, E. N., Rusetskiy, Y. Y., Arutyunyan, S. K., Malyavina, U. S., & Polunina, T. A. (2015). Nekotorye aspekty protivovospalitel'noj terapii pri patologii verkhnikh dykhatel'nykh putej i srednego ukha [Some aspects of anti-inflammatory therapy for upper respiratory tract and middle ear pathology]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 94(6), 159–164. [In Russian].
- [20] Jeong, J. H., Guilleminault, C., Park, C. S., Son, H. L., Lee, H. K., Hwang, S. H., & Choi, Y. S. (2014). Changes in salivary cortisol levels in pediatric patients with obstructive sleep apnea syndrome after adenotonsillectomy. *Sleep medicine*, 15(6), 672–676. doi: 10.1016/j.sleep.2013.12.019.

References

- [1] Svistushkin, V. M., Nikiforova, G. N., Shewchik, E. A., & Zolotova, A. V. (2014). Ekssudativnyy srednyy otit – sovremennyye vozmozhnosti konser-

Лейкотрієнові механізми патогенезу алергічного ентероколіту в дітей раннього віку

О. Г. Шадрін, Г. А. Гайдучик

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Мета роботи – визначити показники ліпідних медіаторів алергічного запалення (цистеїнилових лейкотрієнів С4, D4, E4) методом імуноферментного аналізу в сироватці крові, слині, сечі дітей раннього віку з алергічним ентероколітом.

Матеріали та методи. Обстежили 40 пацієнтів віком від 3 місяців до 3 років (середній вік – $19,9 \pm 2,7$ місяця), серед них 20 дітей з алергічним ентероколітом, 10 пацієнтів із бронхіальною астмою у стадії загострення, 10 здорових малюків. Виконали загальноклінічне, алергологічне, за показаннями – ендоскопічне дослідження, визначили концентрації цистеїнилових лейкотрієнів (ЛТВ4, ЛТС4, ЛТЕ4) в біологічних рідинах (сироватка крові, слюна, сеча) імуноферментним методом із використанням наборів виробництва компанії «Enzo Life Science» (США) за допомогою аналізатора-фотометра Multiskan Plus «Labsystems». Результати опрацювали статистично. Вірогідність різниць оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента та рангового кореляційного аналізу Тау Кендала. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати. Встановили вірогідне збільшення концентрації цистеїнилових лейкотрієнів (С4, D4, E4) у крові, сечі та слині дітей раннього віку з алергічним ентероколітом і бронхіальною астмою, яких обстежили в період маніфестації захворювання, порівняно з групою контролю. Порівняльна характеристика концентрації лейкотрієнів сечі та слині дітей з алергічним ентероколітом та астмою не показала вірогідних відмінностей, однак у сироватці крові пацієнтів з астмою їхня концентрація була вірогідно більшою ($703,9 \pm 68,7$ пг/мл), ніж у малюків з алергічним ентероколітом ($509,3 \pm 57,4$ пг/мл). У результаті кореляційного аналізу Тау Кендала не виявили значущого рангового кореляційного зв'язку між концентраціями цистеїнилових лейкотрієнів у крові та сечі – $\tau = 0,14$ ($p > 0,05$), крові та слині – $\tau = 0,07$ ($p > 0,05$), сечі та слині – $\tau = -0,52$ ($p > 0,05$).

Висновки. Встановили збільшення концентрації цистеїнилових лейкотрієнів у сироватці крові, сечі, слині дітей раннього віку з алергічним ентероколітом порівняно з групою контролю. Відсутність значущого рангового кореляційного зв'язку між концентраціями лейкотрієнів у крові та сечі, крові та слині, слині та сечі свідчить про можливість вибору будь-якої біологічної рідини, зокрема слини або сечі як неінвазивного способу визначення концентрацій лейкотрієнів для моніторингу активності алергічного запалення.

Ключові слова:

цистеїнилові лейкотрієни, діти, алергічний ентероколіт.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 817–821

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.6.146750

E-mail:

Gaiduchikgala@ukr.net

Лейкотриеновые механизмы патогенеза аллергического энтероколита у детей раннего возраста

О. Г. Шадрин, Г. А. Гайдучик

Цель работы – определить показатели липидных медиаторов аллергического воспаления (цистеиниловых лейкотриенов С4, D4, E4) методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови, слюне, моче детей раннего возраста с аллергическим энтероколитом.

Материалы и методы. Обследованы 40 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 3 лет (средний возраст – $19,9 \pm 2,7$ мес.), среди которых 20 детей с аллергическим энтероколитом, 10 пациентов с бронхиальной астмой в стадии обострения и 10 здоровых малышей. Проведено клиническое, аллергологическое, по показаниям – эндоскопическое исследование и определение концентраций цистеиниловых лейкотриенов (ЛТВ4, ЛТС4, ЛТЕ4) в биологических жидкостях (сыворотка крови, слюна, моча) иммуноферментным методом с использованием наборов производства компании «Enzo Life Science» (США) на анализаторе-фотометре Multiskan Plus «Labsystems». Результаты обработаны статистически. Вероятность различий оценивали с помощью t-критерия Стюдента и рангового корреляционного анализа Тау Кендалла. Разницу считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено достоверное увеличение концентрации цистеиниловых лейкотриенов (С4, D4, E4) в крови, мочи и слюне детей раннего возраста с аллергическим энтероколитом и бронхиальной астмой, обследованных в период манифестации заболевания, по сравнению с группой контроля. Сравнительная характеристика концентрации лейкотриенов мочи и слюны детей с аллергическим энтероколитом и астмой не показала достоверных различий, однако в сыворотке крови пациентов с астмой их концентрация достоверно выше ($703,9 \pm 68,7$ пг/мл), чем у детей с аллергическим энтероколитом ($509,3 \pm 57,4$ пг/мл). По результатам корреляционного анализа Тау Кендалла не установлена значимая ранговая корреляционная связь между концентрациями цистеиниловых лейкотриенов в крови и моче – $\tau = 0,14$ ($p > 0,05$), крови и слюне – $\tau = 0,07$ ($p > 0,05$), моче и слюне – $\tau = -0,52$ ($p > 0,05$).

Выводы. Установлено увеличение концентрации цистеиниловых лейкотриенов в сыворотке крови, моче, слюне детей раннего возраста с аллергическим энтероколитом по сравнению с группой контроля. Отсутствие значимой ранговой корреляционной связи между концентрациями лейкотриенов в крови и моче, крови и слюне, слюне и моче свидетельствует о возможности выбора любой биологической жидкости, в частности слюны или мочи как неинвазивного способа определения концентраций лейкотриенов для проведения мониторинга активности аллергического воспаления.

Ключевые слова:

цистеиниловые лейкотриены, дети, аллергический энтероколит.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 817–821

Key words:
LTC4, LTB4,
LTR4, children,
enterocolitis.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (6), 817–821

Leukotriene mechanisms of allergic enterocolitis pathogenesis in young children

O. H. Shadrin, H. A. Haiduchyk

Purpose of the study was to determine the parameters of lipid mediators of allergic inflammation (cysteinyl leukotrienes C4, D4, E4) by enzyme immunoassay in serum, saliva, urine of young children with allergic enterocolitis.

Materials and methods. 40 patients aged from 3 months to 3 years (mean age – (19.9 ± 2.7) months) were examined, among them 20 children with allergic enterocolitis, 10 patients with asthma at the acute stage and 10 healthy babies. Clinical, allergological, endoscopic examination and concentrations of cysteinyl leukotrienes (LTB4, LTC4, LTE4) determination in the biological fluids (blood serum, saliva, urine) using the enzyme immunoassay kits (Enzo Life Science, USA) on a Multiskan photometer Plus “Lab-systems” were conducted. The obtained data results were processed statistically. Significance of differences was assessed using Student's t-test and Kendall's tau rank correlation analysis. Difference with a p value <0.05 was considered statistically significant.

Results. A significant increase in cysteinyl leukotrienes (C4, D4, E4) concentration in the blood, urine and saliva of young children with allergic enterocolitis and bronchial asthma was observed during the disease manifestation, compared with the control group. Comparative characteristics of the leukotrienes concentration in urine and saliva of children with allergic enterocolitis and asthma did not reveal significant differences, however their concentration was significantly higher (703.9 ± 68.7) pg/ml in the serum of patients with asthma, than in children with allergic enterocolitis (509.3 ± 57.4) pg/ml. According to the results of the Kendall's tau correlation analysis, there was no significant rank correlation between the concentrations of cysteinyl leukotrienes in blood and urine – $\tau = 0.14$ ($P > 0.05$), blood and saliva $\tau = 0.07$ ($p > 0.05$), urine and saliva $\tau = -0.52$ ($P > 0.05$).

Conclusions. An increase in cysteinyl leukotrienes concentration in blood serum, urine, saliva was found in young children with allergic enterocolitis in comparison with the control group. The absence of a significant rank correlation between leukotrienes concentration in the blood and urine, blood and saliva, saliva and urine indicates that any biological fluid, in particular saliva or urine, could be selected as a non-invasive method for determination of leukotrienes concentration to monitor the activity of allergic inflammation.

Останніми роками у світі відзначають неухильне зростання алергічної патології, що найчастіше дебютує в ранньому дитинстві як реакція на їжу [1,2,9,14–16]. У 4–5 % дітей раннього та дошкільного віку виявляють харчову алергію (ХА), яка часто поєднується з алергічними проявами на шкірі, але її майже не діагностують у випадках, коли вона проявляється іншими синдромами, зокрема ураженням шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [3,5,7,14]. Алергічні ураження органів травлення визначають у 60–65 % малюків першого року життя після введення в їхній раціон нових харчових продуктів [6,9,14,18]. Дані епідеміологічних досліджень свідчать: алергічні ураження слизової оболонки (СО) органів травлення виявляють у 48–67 % дітей із ХА, вони клінічно проявляються як зригування, блювота, метеоризм, кишкові кольки, діарея, закрепи, неспокій після приймання їжі, а відсутність своєчасної діагностики призводить до встановлення альтернативних діагнозів (езофагіт, функціональна диспепсія, ентероколіт) і призначенню неадекватної терапії [4,5,8,9,14]. Актуальність вивчення алергічних уражень ШКТ зумовлена труднощами діагностики внаслідок неспецифічності клінічних симптомів. Нині немає чітких рекомендацій щодо діагностики та лікування алергічного ентероколіту (АЕК) у дітей, не визначені патогенетичні механізми алергічних реакцій із боку ШКТ, не окреслені підходи до терапії.

Алергічне запалення є складним каскадом взаємодії між запальними ефektorними клітинами: епітеліоцитами, опасистими клітинами, базофілами, лімфоцитами, дендритними клітинами, еозинофілами та нейтрофілами, – що продукують різні запальні медіатори. За класифікацією Р. Gell, R. Coombs, в основу якої покладений патогенетичний принцип особливостей імунних механізмів, розрізняють 4 типи алергічних реакцій: анафілактичний, цитотоксичний, імунотоксичний, сповільнена гіперчутливість. За анафілактичним типом виникає низка алергічних захворювань (АЗ): atopічна бронхіальна астма, поліноз, atopічний дерматит, ангіо-

набряк, харчова й лікарська алергія. Незалежно від типу всі алергічні реакції мають три стадії розвитку.

У відповідь на потрапляння алергену утворюються IgE і IgG4, які фіксуються на опасистих клітинах і базофілах крові (ці клітини мають на поверхні Fc рецептори для імуноглобуліну), виникає стан сенсibiliзації організму. При повторному впливі алергену відбувається його зв'язування з IgE-антитілами та IgG4-антитілами на базофілах, макрофагах, еозинофілах, тромбоцитах. Кількість пов'язаних з антигеном молекул IgE-антитіл і кількість антигену визначають майбутній сценарій розвитку процесу – гальмування активності клітини або її активацію та перехід у патохімічну стадію. Взаємодія алергену зі специфічними (або неспецифічними) IgE призводить до вивільнення та синтезу de novo біологічно активних речовин із базофілів, мастоцитів, тромбоцитів, нейтрофілів, моноцитів: гістамін, серотонін, гепарин, фактор хемотаксису нейтрофілів, еозинофілів, фактор активації тромбоцитів тощо. Під впливом медіаторів підвищується проникність судин і посилюється хемотаксис нейтрофілів та еозинофілів, що зумовлює розвиток запальної реакції та клінічних симптомів алергії.

І для ранньої, і для пізньої стадій алергічної реакції характерне індуковане алергеном вивільнення цистеїнилових лейкотрієнів (цис-ЛТ) з опасистих клітин, еозинофілів, базофілів, макрофагів і моноцитів. Саме цис-ЛТ є ключовими медіаторами в патогенезі алергічних захворювань і синтезуються у відповідь на алергени, фізичне навантаження та приймання ацетилсаліцилової кислоти [10,11,13].

Вперше цис-ЛТ виділені з лейкоцитів і характеризувались наявністю кон'югованої трієнової структури, тому отримали назву «лейкотрієни». Лейкотрієни (ЛТ) – органічні сполуки, група високоактивних речовин, які утворюються в організмі з арахідонової кислоти (АК) шляхом її відщеплення від фосфоліпідів цитоплазматичної мембрани за участю ферменту фосфоліпази А2. Трансформація вільної АК може здійснюватись двома шляхами: циклооксигеназний шлях метаболізму АК

призводить до утворення простагландинів і тромбоксана A₂, а ліпооксигеназний – до вивільнення ЛТ. Вільна АК спочатку перетворюється в нестабільний ЛТ A₄, потім – у ЛТ B₄ або ЛТ C₄. Далі ЛТ C₄ трансформується у ЛТ D₄ та ЛТ E₄. Через наявність амінокислоти цистеїну ЛТ C₄, D₄ і E₄ називають цистеїниловими (цис-ЛТ). ЛТ C₄, ЛТ D₄ та ЛТ E₄ раніше називали «субстанція анафілаксії, що повільно реагує» (англ. *slow reacting substance*), оскільки їх вивільнення призводить до повільно наростаючого, але тривалого скорочення гладких м'язів бронхів і шлунково-кишкового тракту.

Доведено важливе значення ліпідних медіаторів – цис-ЛТ – у патогенезі бронхіальної астми (БА). Вони чинять у тисячу разів сильнішу констрикторну дію на гладкі м'язи дихальних шляхів порівняно з гістаміном і спричиняють ефекти, характерні для БА: збільшення проникності мікросудин, формування набряку, залучення еозинофілів у дихальні шляхи й інфільтрації бронхів із пошкодженням ендотелію, значну бронхообструкцію, зумовлену контрактильним ефектом на гладкі м'язи дихальних шляхів [10,12,13,17].

Розглядаючи харчову алергію як старт сенсibiлізації та першу сходинку розвитку «алергічного маршу», враховуючи спільні патогенетичні механізми реалізації алергії, важливим напрямом є вивчення біологічних ефектів цис-ЛТ у дітей раннього віку з алергічною харчовою гіперчутливістю.

У відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України» здійснюється дослідження патогенезу алергічних реакцій у дітей раннього віку з ураженням ШКТ.

Мета роботи

Визначити показники ліпідних медіаторів алергічного запалення (цистеїнилових лейкотрієнів C₄, D₄, E₄) методом імуноферментного аналізу в сироватці крові, слині, сечі дітей раннього віку з алергічним ентероколітом.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 40 пацієнтів віком від 3 місяців до 3 років: 20 дітей з АЕК, 10 пацієнтів із БА у стадії загострення, 10 здорових малюків. Пацієнти взяли участь у дослідженні після отримання письмової інформованої згоди обох батьків.

Здійснили загальноклінічне, алергологічне, за показаннями – ендоскопічне дослідження та визначення концентрацій цистеїнилових лейкотрієнів (ЛТВ₄, ЛТС₄, ЛТЕ₄) у біологічних рідинах (сироватка крові, слина, сеча) імуноферментним методом із використанням наборів виробництва компанії «Enzo Life Science» (США) за допомогою аналізатора-фотометра Multiskan Plus «Labsystems». Математичний аналіз і статистичне опрацювання виконали з використанням ліцензійного пакета програм Statistica for Windows 6.1.RU (StatSoft, США). Вірогідність різниць оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента та рангового кореляційного аналізу Тау Кендала. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Враховуючи доведене патогенетичне значення цис-ЛТ у дітей з БА, для об'єктивного аналізу результатів, визначили концентрації цис-ЛТ у різних біологічних

рідинах у 10 дітей аналогічного віку із загостренням БА (7 пацієнтів з atopічною БА, що персистує, та 3 дитини з вірус-індукованою БА).

Результати

Дітей з АЕК, яких залучили в дослідження, поділили за віком і статтю. Кількість хлопців і дівчат однакова (50 % та 50 % відповідно). Поділ пацієнтів за віком: 0–6 місяців – 4 (20,0 %), 6–12 міс. – 5 (25,0 %), 12–24 міс. – 5 (25,0 %), 24–36 міс. – 6 (30,0 %). Середній вік обстежених – $19,9 \pm 2,7$ міс.

За даними аналізу, факторами ризику розвитку АЕК у дітей раннього віку є обтяжений акушерський анамнез матері, обтяжений сімейний алергологічний анамнез, особливо по лінії матері, раннє штучне вигодовування. Дебют гастроінтестинальних порушень припадав на перші 3 місяці життя, і в 80,0 % супроводжувався ураженням шкіри. Клінічна симптоматика гастроінтестинальних порушень у дітей з АХГ дуже варіабельна: відмова від їжі, інтенсивні кольки, зривання, блювота, діарея з великою кількістю склоподібного слизу, домішки крові, що прогресували на тлі вживання причинних харчових алергенів.

Усім 20 дітям з АЕК виконали алергологічне обстеження, що передбачало визначення загального IgE та алергенспецифічних IgE-антитіл до харчових і неінфекційних алергенів методом ІФА, шкірні прик-тести (ШПТТ).

Середній показник загального IgE в обстежених був підвищений, становлячи $198,08 \pm 85,60$ kUAl. Відносна еозинофілія крові виявлена у 6 (30,0 %), середній показник – $8,4 \pm 1,6$ %.

Серед харчових алергенів найчастіше визначали сенсibiлізацію до білків коров'ячого молока (БКМ) – у 14 (70,0 %) дітей, яєчного білка – 13 (65,0 %). До алергену пшениці сенсibiлізовані 8 (40,0 %) дітей, до білка сої – 4 (20,0 %). Сенсibiлізація до кліщів домашнього пилу зареєстрована у 2 (10,0 %) дітей, епідермальна сенсibiлізація (пула kota, собаки) – у 7 (35,0 %).

За результатами ШПТТ виявлена сенсibiлізація до пилкових (амброзія – 25,0 %, тимофіївка – 50,0 %, береза – 50,0 %), епідермальних алергенів kota і собаки (50,0 % та 37,5 % відповідно) та грибка *Alternaria* (5,0 %), яка потребує виконання молекулярної (компонентної) алергодіагностики для визначення істинної та перехресної алергії та перспектив призначення алергенспецифічної імунотерапії. Встановлена наявність полівалентної сенсibiлізації (до понад двох алергенів) у дітей раннього віку, що потребує індивідуалізованого підходу щодо складання елімінаційних дієт і профілактики розвитку «атопічного маршу».

Визначали параметри запального процесу, зокрема концентрації цис-ЛТ (C₄, D₄, E₄), які утворюються в результаті метаболізму арахідонової кислоти за ліпооксигеназним шляхом. Аналіз результатів показав вірогідне збільшення концентрацій цис-ЛТ (C₄, D₄, E₄) у крові, сечі, слині дітей раннього віку з АЕК і БА, яких обстежили в період маніфестації захворювання, порівняно з групою контролю (табл. 1).

Порівняльна характеристика концентрацій цис-ЛТ у сечі та слині дітей з АЕК і БА не показала вірогідних відмінностей, однак у сироватці крові пацієнтів з астмою

Таблиця 1. Концентрація цис-ЛТТ (ЛТВ4, ЛТС4, ЛТЕ4) в біологічних рідинах (кров, сеча, слина) обстежених дітей, пг/мл (M ± m)

Біологічні рідини, одиниці вимірювання	Значення показника в групах дітей (n = 40)		
	Контроль (n = 10)	БА (n = 10)	АЕК (n = 20)
Кров, пг/мл	(90,6 ± 16,8)	(703,9 ± 68,7) ^{**}	(509,3 ± 57,4) ^{**}
Сеча, пг/мл	(78,2 ± 24,7)	(424,0 ± 115,6) [*]	(338,5 ± 14,5) [*]
Слина, пг/мл	(55,5 ± 26,2)	(461,3 ± 107,0) [*]	(239,7 ± 19,3) [*]

* : різниця вірогідна щодо показників контрольної групи (p < 0,05);

^ : різниця вірогідна у групі дітей із БА та АЕК (p < 0,05).

концентрація цис-ЛТТ була вірогідно вищою (703,9 ± 68,7 пг/мл), ніж у малюків з АЕК (509,3 ± 57,4 пг/мл).

У групі дітей з АЕК концентрації цис-ЛТТ у крові (509,3 ± 57,4 пг/мл) були вірогідно вищими, ніж у слині (239,7 ± 19,3 пг/мл) і сечі (338,5 ± 14,5 пг/мл), а показники цис-ЛТТ у сечі вірогідно вищі, ніж у слині.

Для визначення зв'язку між показниками цис-ЛТТ у крові, сечі та слині дітей з АЕК виконали ранговий кореляційний аналіз Тау Кендала. У результаті не виявлено значущого рангового кореляційного зв'язку між концентраціями цис-ЛТТ крові та сечі – $\tau = 0,14$ (p > 0,05), крові та слині – $\tau = 0,07$ (p > 0,05), сечі та слині – $\tau = -0,52$ (p > 0,05).

Дані, що одержали, свідчать про можливість вибору будь-якої біологічної рідини, зокрема слини або сечі як неінвазивного способу визначення концентрацій цис-ЛТТ і моніторингу активності алергічного запалення.

Реалізація біологічних ефектів цис-ЛТТ відбувається через взаємодію зі специфічними рецепторами: цис-ЛТТ1 та цис-ЛТТ2, – саме тому блокування синтезу й рецепції ЛТТ та, відповідно, зменшення їхніх фізіологічних ефектів шляхом призначення антигістамінних препаратів і глюкокортикостероїдів не обґрунтоване. У зв'язку з цим актуальними є лікарські препарати, які селективно блокують рецептори цис-ЛТТ.

Обговорення

Нині не здійснені дослідження щодо вивчення участі ліпідних медіаторів (цистеїнилових лейкотрієнів) у патогенезі запалення при алергічному ураженні шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку. Отже, отримані дані високі концентрації цис-ЛТТ у різних біологічних середовищах (кров, сеча, слина) є об'єктивним критерієм участі еозинофілів у розвитку клінічних симптомів АЕК і поширюють уявлення щодо патогенетичних можливостей впливу на перебіг алергічного запалення в дітей раннього віку з ураженням ШКТ.

Порівняльний аналіз рівня цис-ЛТТ у всіх досліджуваних середовищах (кров, сеча, слина) свідчить, що неінвазивні методи дослідження цис-ЛТТ у слині, сечі є об'єктивними критеріями визначення активності алергічного процесу.

Вірогідне збільшення концентрації цистеїнилових лейкотрієнів у різних біологічних середовищах вказує на перспективність вивчення ефективності інгібіторів цистеїнилових рецепторів лейкотрієнів у лікуванні дітей з АЕК.

Висновки

1. Встановлено вірогідно високі концентрації цистеїнилових лейкотрієнів (ЛТВ4, ЛТС4, ЛТЕ4) в сироватці крові, сечі, слині дітей раннього віку з алергічним ентероколітом порівняно з групою контролю.

2. Відсутність значущого рангового кореляційного зв'язку між концентраціями лейкотрієнів у крові та сечі, крові та слині, слині та сечі свідчить про можливість вибору будь-якої біологічної рідини, зокрема слини або сечі як неінвазивного способу визначення концентрацій цистеїнилових лейкотрієнів для моніторингу активності алергічного запалення.

Перспективи подальших досліджень. Результати підтверджують значення ліпідних медіаторів (цистеїнилових лейкотрієнів) у патогенезі алергічного ентероколіту в дітей раннього віку. Перспективним напрямом досліджень є вивчення ефективності блокувальних рецепторів цистеїнилових лейкотрієнів (антилейкотрієнових препаратів) у дітей раннього віку з алергічним ураженням шлунково-кишкового тракту.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Шадрін О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ.

Гайдучик Г. А., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ.

Сведения об авторах:

Шадрин О. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. отделением проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев.

Гайдучик Г. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев.

Information about authors:

Shadrin O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Nutrition and Somatic Diseases of Young Children, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Haiduchyk H. A., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Nutrition and Somatic Diseases of Young Children, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Надійшла до редакції / Received: 20.03.2018

Після доопрацювання / Revised: 03.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 10.04.2018

Список літератури

- Беш Л.В. Вибрані питання дитячої алергології / Л.В. Беш, С.М. Нездельська. – Л. : Каменяр, 2016. – 116 с.
- Волосовець О.П. Спектр сенсibiлізації у дітей раннього віку з ІgЕ-залежним механізмом захворювань в умовах великого промислового регіону / О.П. Волосовець, С.В. Врублевська // Здоров'я ребенка. – 2015. – №1(60). – С. 81–86.
- Зайков С.В. Аллергический ринит и эозинофильный зоофагит как возможные коморбидные заболевания [Електронний ресурс]

- / С.В. Зайков, П.В. Гришило, А.А. Варицкая // Здоров'я України. – 2016. – С. 43–45. – Режим доступу: http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/11/43-45Stranitsyi-iz-Book_resp3_print_optimiz.pdf.
- [4] Macharadze D. Sh. Klinicheskie osobennosti pishchevoy allergii u detey / D. Sh. Macharadze // Педиатрия. – 2013. – Т. 92. – №3. – С. 110–116.
- [5] Охотнікова О.М. Гастроінтестинальна форма харчової алергії у дітей – актуальна проблема сучасності / О.М. Охотнікова // Здоровье ребенка. – 2015. – №1(60). – С. 29–35.
- [6] Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока / Т.Р. Уманець, О.Г. Шадрін, В.А. Клименко, С.Л. Нянковський, О.М. Плахотна, Г.С. Романова, О.М. Ащеулов, О.С. Нянковська, М.С. Яцула // Современная педиатрия. – 2015. – №3(67). – С. 20–28.
- [7] Шадрін О.Г. Щодо застосування антигістамінних засобів у дітей раннього віку з алергією до білків коров'ячого молока / О.Г. Шадрін, Г.А. Гайдучик // Здоров'я України. – 2017. – 16 жовтня.
- [8] Оптимізація лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку / О.Г. Шадрін, Г.А. Гайдучик, А.А. Ковальчук та ін. // Перинатология и педиатрия. – 2015. – №3(63). – С. 84–88.
- [9] Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з алергією до білка коров'ячого молока: методичні рекомендації / О.Г. Шадрін, С.Л. Нянковський, Д.О. Добрянський та ін. – К., 2014. – 28 с.
- [10] Buck M.L. Montelukast: a review of recent studies in pediatric asthma and allergic rhinitis / M.L. Buck // *Pediatr Pharm.* – 2015. – Vol. 21. – Issue 4.
- [11] El-Ghoneimy D.H. Leukotrienes and leukotriene modifiers in pediatric allergic diseases / D.H. El-Ghoneimy, Z.A. El-Sayed // *Egypt J Pediatr Allergy Immunol.* – 2014. – Vol. 12(1). – P. 3–12.
- [12] Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2015 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ginasthma.org>.
- [13] Papadopoulos, N. G., Arakawa, H., Carlsen, K. H., Custovic, A., Gern, J., Lemanske, R., et al. (2012). International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*, 67(8), 976–997. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.
- [14] Meyer, R., Flemming, C., Michaelis, L., et al. (2012). Manifestations of gastrointestinal food allergies presenting to a single tertiary pediatric gastroenterology unit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (in press).
- [15] Nowak-Węgrzyn, A. (2015). Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.*, 36(3), 172–184. doi: [10.2500/aap.2015.36.3811].
- [16] Rothenberg, M. E. (2004). Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol.*, 113(1), 11–28. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.047.
- [17] Scaparrotta, A., Di Pillo, S., Attanasi, M., Rapino, D., Cingolani, A., Pietro, N. (2012). Montelukast versus inhaled corticosteroids in the management of pediatric mild persistent asthma. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 7(13), 1–9. doi: [10.1186/2049-6958-7-13].
- [18] Sicherer, S. H. (2003). Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood / S.H. Sicherer // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 111. – Issue 6. – P. 1609–1616.

References

- [1] Besh, L. V. & Nedelska, S. M. (2016). *Vybrani pytan'ia dytiachoi alerholohii [Selected issues of child allergology]*. Lviv: Kameniar. [in Ukrainian].
- [2] Volosovets, O. P. & Vrublevska, S. V. (2015). Spektr sensybilizatsii u ditei rannoho viku z IgE-zaleznyim mekhanizmom zakhvoriuvannia v umovakh velykoho promyslovoho rehionu [Spectrum of sensitization in young children with IgE-dependent mechanism of diseases in the conditions of a large industrial region]. *Zdorov'e rebenka*, 1(60), 81–86. [in Ukrainian].
- [3] Zaykov, S. V., Grishilo, P. V., & Varickaya, A. A. (2016). Allergicheskij rinit i e'ozinofil'nyj e'zofagit kak vozmozhnye komorbidnye zabolevaniya [Allergic rhinitis and eosinophilic esophagitis as possible comorbid diseases]. *Zdorov'ya Ukrainy*, 43–45. Retrieved from http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/11/43-45Stranitsyi-iz-Book_resp3_print_optimiz.pdf [in Russian].
- [4] Macharadze, D. Sh. (2013). Klinicheskie osobennosti pishchevoj allergii u detej [Clinical features of food allergy in children]. *Pediatriya*, 92(3), 110–116. [in Russian].
- [5] Okhotnikova, O. M. (2015). Hastrintestinalna forma kharchovoi alerhii u ditei – aktualna problema suchasnosti [Gastrointestinal form of food allergy in children – an actual problem of the present]. *Zdorov'e rebenka*, 1(60), 29–35. [in Ukrainian].
- [6] Umanets, T. R., Shadrin, O. H., Klymenko, V. A., Nyankovskyy, S. L., Plachotna, O. M., Romanova, G. S., Asheulov, O. M., Nyankovska, O. S., Jazula, M. S. (2015). Osnovni polozhennia nastanov z vedennia khvorykh z alerhiei do korov'iachoho moloka [Basic provisions of the guidelines for the management of patients with allergies

Effectiveness of antimicrobial drugs against planktonic and biofilm forms of bacteria isolated from children with urinary tract infections

A. A. Vodianyuk¹, Ye. O. Hrechukha¹, K. H. Lopatko², V. A. Poniatovskiy¹,
H. V. Hniloskurenko¹, I. O. Mitiuriaieva-Korniiko¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, ²National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv

Key words:

biofilms, urinary tract infections, microbial drug resistance.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (6), 822–826

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.6.146191

E-mail:
nmu@nmu.edu.ua

The aim of our work is to determine the susceptibility of clinical isolates of bacteria in biofilm to the most common antimicrobial drugs used in clinical practice.

Materials and methods. By means of serial dilutions of antimicrobial drugs, we analyzed the effectiveness of amoxicillin clavulanate, ceftriaxone, cefixime, gentamicin, furazidin and silver nanoparticles on planktonic and biofilm forms of 60 strains of bacteria isolated from children with lower urinary tract infections, acute and chronic pyelonephritis.

Results. Through the use of serial dilutions method it was found that 77 % of planktonic strains were susceptible to amoxicillin clavulanate, 70 % – to ceftriaxone, 47 % – to cefixime, 78 % – to gentamicin and 92 % – to furazidin. The percentage of the strains susceptible to amoxicillin clavulanate after biofilm formation was 63 %, to ceftriaxone – 17 %, to cefixime – 13 %, to gentamicin – 37 %, to furazidin – 80 %.

Conclusions. It was established that biofilm bacteria gain resistance to all the investigated drugs, but the change of susceptibility manifests itself in varying degrees. The number of resistant strains of bacteria depends on the form of the urinary tract infection, in acute and chronic pyelonephritis the number of resistant strains is much greater than in infection of the lower urinary tract. Planktonic and biofilm forms of bacteria were the most effectively influenced in vitro by furazidin, amoxicillin clavulanate and gentamicin. Cephalosporins (ceftriaxone, cefixime) were less effective against both forms of bacteria.

Ключові слова:

біоплівка, інфекція сечовивідних шляхів, резистентність мікроорганізмів.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 822–826

Ефективність антимікробних препаратів проти планктонних і біоплівкових форм бактерій, що виділені від дітей з інфекцією сечових шляхів

А. А. Водяник, Є. О. Гречуха, К. Г. Лопатко, В. А. Понятовський, Г. В. Гнілоскуренко, І. О. Мітюряєва-Корнійко

Мета роботи – визначення чутливості клінічних ізолятів бактерій у складі біоплівки до найпоширеніших антимікробних препаратів, що використовуються у клінічній практиці.

Матеріали та методи. За допомогою серійних розведень антимікробних препаратів проаналізували ефективність амоксициліну клавуланату, цефтріаксону, цефіксиму, гентаміцину, фуразидину та наночастинок срібла на планктонних і біоплівкових формах 60 штамів бактерій, що виділені від дітей з інфекціями нижніх сечових шляхів, гострим пієлонефритом і рецидивом хронічного пієлонефриту.

Результати. За допомогою методу серійних розведень встановили, що 77 % планктонних штамів чутливі до амоксициліну клавуланату, 70 % – цефтріаксону, 47 % – цефіксиму, 78 % – гентаміцину, 92 % – фуразидину. Частка штамів, що чутливі до амоксициліну клавуланату після утворення біоплівки протягом 24 годин у 96-лунковому планшеті, дорівнювала 63 %, до цефтріаксону – 17 %, цефіксиму – 13 %, гентаміцину – 37 %, фуразидину – 80 %.

Висновки. Бактерії, що містяться в біоплівці, посилюють стійкість до всіх досліджених препаратів, але зміна чутливості проявляється по-різному. Кількість резистентних штамів бактерій залежить від форми інфекції сечовивідних шляхів, при гострому та хронічному пієлонефриті кількість резистентних штамів більша, ніж при інфекції нижніх сечових шляхів. На планктонні та біоплівкові форми бактерій найефективніше впливали in vitro фуразидин, амоксицилін клавуланат і гентаміцин. Цефалоспорини (цефтріаксон, цефіксим) були менш ефективними щодо обох форм бактерій.

Ключевые слова:

биопленка, инфекция мочевыводящих путей, лекарственная устойчивость микроорганизмов.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 822–826

Эффективность антимикробных препаратов против планктонных и биопленочных форм бактерий, выделенных от детей с инфекцией мочевых путей

А. А. Водяник, Е. А. Гречуха, К. Г. Лопатко, В. А. Понятовский, А. В. Гнилоскуренко, И. А. Митюряева-Корнійко

Цель работы – определение чувствительности клинических изолятов бактерий в составе биопленки к наиболее распространенным антимикробным препаратам, используемым в клинической практике.

Материалы и методы. С помощью серийных разведений антимикробных препаратов проанализировали эффективность амоксициллина клавуланата, цефтриаксона, цефиксима, гентамицина, фуразидина и наночастиц серебра на планктонных и биопленочных формах 60 штаммов бактерий, выделенных от детей с инфекциями нижних мочевых путей, острым и хроническим пиелонефритом.

Результаты. С помощью метода серийных разведений установлено, что 77 % планктонных штаммов чувствительны к амоксициллину клавуланату, 70 % – цефтриаксону, 47 % – цефиксиму, 78 % – гентамицину, 92 % – фуразидину. Доля штаммов, чувствительных к амоксициллину клавуланату после образования биопленки, составляла 63 %, цефтриаксону – 17 %, цефиксиму – 13 %, гентамицину – 37 %, фуразидину – 80 %.

Выводы. Бактерии, содержащиеся в биопленке, усиливают устойчивость ко всем исследованным препаратам, но изменение чувствительности проявляется в разной степени. Число резистентных штаммов бактерий зависит от формы инфекции мочевыводящих путей, при остром и хроническом пиелонефрите количество резистентных штаммов больше, чем при инфекции нижних мочевых путей. На планктонные и биопленочные формы бактерий наиболее эффективно влияли *in vitro* фуразидин, амоксициллин клавуланат и гентамицин. Цефалоспорины (цефтриаксон, цефиксим) были менее эффективными в отношении обеих форм бактерий.

Resistance to antimicrobial agents is acknowledged a worldwide threat to human health: in the United States alone, every year at least 2 million cases of serious bacterial infections are registered that are resistant to treatment with one or more antibiotics, out of which 23 000 are fatal [2]. EARS-Net 2016 data show that antimicrobial resistance remains a serious threat to public health in Europe [6].

At the same time The National Institute of Health in USA estimates: 80 % of all microbial infectious diseases are associated with biofilms – groups of microbial cell adherent to themselves and/or surface and enclosed in self-secreted slime like matrix. Several of scientific reports indicate importance of biofilm in urinary tract infections (UTI) – development of chronic infectious and demonstrate increased tolerance to disinfectants and antibiotics [3,10].

The investigations of the majority of European countries [4,5,9] indicate that more than half of antibiotics are prescribed at the level of primary healthcare. Children are the largest part of the population aided at this level. Moreover, up to 50 % of UTI in young children are missed in primary care [1] and not prescribed antibiotics at first presentation [7].

According to statistic reports of the Ministry of Healthcare of Ukraine, prevalence of renal and urinary tract diseases in children over the past 5 years in Ukraine significantly increased, namely: from 40 to 56 per 1000 child population. Given the fact that children are more vulnerable to acute and chronic complications, including kidney scarring and renal failure, they require immediate treatment using appropriate antibiotics. According to the current Ukrainian national treatment protocols, only the minimum inhibitory concentration and minimum bactericidal concentration of antibiotics is indicated to planktonic forms of bacteria, and the fact that resistance of biofilm forms of bacteria is dramatically increases [8] is ignored.

The aim

The aim of our work is to determine the susceptibility of clinical isolates of biofilm bacteria to the most common antimicrobial drugs used in clinical practice.

Materials and methods

The study was held at the Department of Pediatrics No. 4 and the Department of Microbiology, Virology and Immunology of Bogomolets National Medical University. In the course of the study, the analysis was conducted of amoxicillin clavulanate, ceftriaxone, cefixime, gentamicin, furazidin and silver nanoparticles effectiveness against 60 strains of bacteria isolated from 85 patients who received medical treatment in Children's Clinical Hospitals No. 6 and No. 7 in the city of Kyiv within the period from September 2016 until January 2017. The patients were divided into three groups.

Group No. 1: 46 patients formed the "Lower Urinary Tract Group". The criteria for inclusion in the group No. 1 were: complaints of painful urination, dysuria, urgency urinary, lower abdominal pains and leukocyturia at relatively good performance status of the patient. 23 subsequently analyzed strains of bacteria were isolated from the 1 group patients.

Group No. 2: 19 patients were included in the "Acute Pyelonephritis Group". The criteria for inclusion in the group No. 2 were complaints of kidney pain, increased body temperature up to low-grade fever or higher, abdominal pain, headache, dizziness, nausea vomiting and acute pyelonephritis characteristic changes in physical, instrumental and laboratory examination. 19 strains of bacteria were isolated from the 2 group patients.

Group No. 3: 20 patients were included in the "Chronic Pyelonephritis Recurrence Group". The criteria for inclusion in the group No. 3 were clinical signs of acute pyelonephritis and past medical history of pyelonephritis recurrence episodes. 18 strains of bacteria were isolated from the 3 group patients.

A bacteriologic study with an extended antibioticogram of the urine samples of all patients was conducted at the Laboratory of Microbiology, Virology and Mycology of the State Institution "Institute of Urology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Determination of biofilm and planktonic bacteria forms susceptibility to antibiotics

Susceptibility of planktonic forms of bacteria to antibiotics was detected by the disc test with the use of Mueller–Hinton agar. We also determined the minimal inhibitory concentration by the method of standard serial dilutions in the broth using 96-well plates for antibiotics ceftriaxone, cefixime, amoxicillin clavulanate, gentamicin, as well as for furazidin and silver nanoparticles.

The assessment of the susceptibility results was carried out in accordance with CLSI protocols.

Susceptibility of biofilm forms to antibiotics was determined as follows: after 24-hour incubation, 200 µl of nutrient broth, bacterial culture (0.5 according to McFarland) was diluted in the proportion of 1:100 in 96-well plate. The wells were washed three times with isotonic solution. 200 µl of nutritive broth with 1% of glucose and antibiotic in double dilutions were added to the biofilm formed on the bottom. After 12 hours of incubation at 37 °C bacterial growth in the wells of the plate was assessed through optical density of the broth determination with microtiter plate reader (Humareader) at a wavelength of 630 nm.

Analysis of the results was performed using the SPSS program version 12. The results were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results

Out of the isolated bacteria *E. coli* prevailed – 53 %, *S. epidermidis* – 20 %, *E. faecalis* – 12 %, 15 % – others.

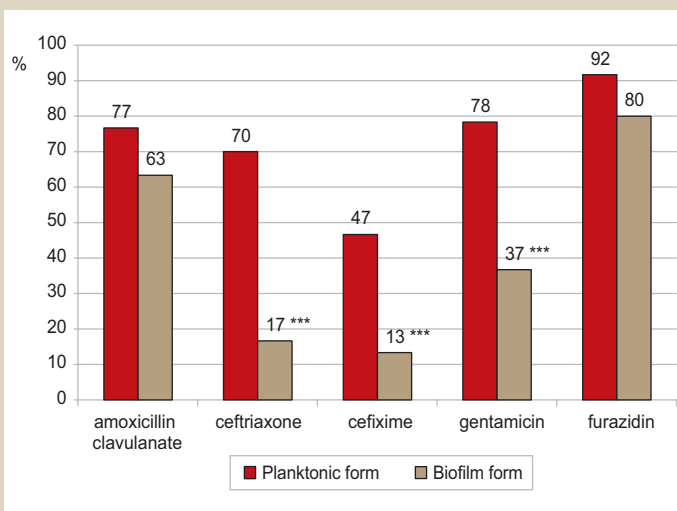


Fig. 1. Amount of bacteria in planktonic and biofilm forms susceptible to antimicrobial drugs (determined by the method of serial dilutions).

***: P < 0.001 (difference between planktonic and biofilm forms of bacteria).

Table 1. Resistance to antimicrobial drugs among planktonic forms of clinical isolates from children with urinary tract infection

Antibiotic	Number of resistant strains (disc test), %	Number of resistant strains (dilutions method), %
Amoxicillin clavulanate	19.0	23.0
Ceftriaxone	11.0	30.0*
Cefixime	35.0	43.0
Gentamicin	22.0	22.0
Furazidin	8.0	8.0

*: P < 0.05.

Antibiotic susceptibility of planktonic forms of 60 clinical isolates was determined through the method of serial dilutions and the disc test.

Through the use of serial dilutions method it was revealed that 77 % of planktonic strains were susceptible to amoxicillin clavulanate, 70 % – to ceftriaxone, 47 % – to cefixime, 78 % – to gentamicin and 92 % – to furazidin.

Only ceftriaxone demonstrated statistically significant difference in the results received by the method of serial dilutions and the disc test, other antibacterial agents demonstrated similar activity (Table 1).

After biofilm formation, the number of strains resistant to antimicrobial drugs statistically significantly increased (except furazidin). The number of the strains susceptible after biofilm formation to amoxicillin clavulanate equaled 63 %, to ceftriaxone – 17 %, to cefixime – 13 %, to gentamicin – 37 %, to furazidin – 80 %.

Change in susceptibility to antibiotics depending on the microorganism form is shown in the Fig. 1.

The investigation of silver nanoparticles activity concerning the investigated strains, conducted at the Institute of Life and Environmental Sciences of Ukraine, showed that they possess antibacterial activity against planktonic forms at the level of 100 mg/l (90 % of strains), for 10 % of the strains inhibitory concentration was at the level of 10 mg/l. Bacteria in biofilm became more resistant to silver nanoparticles, namely: 62 % of the strains retained the ability to multiply at a concentration of 100 mg/l, for 38 % of biofilm bacteria the minimal inhibitory concentration ranged from 10 mg/l to 50 mg/l (Fig. 2).

Discussion

Bacteria in biofilm can increase their resistance to antibacterial drugs aided by several mechanisms. One of

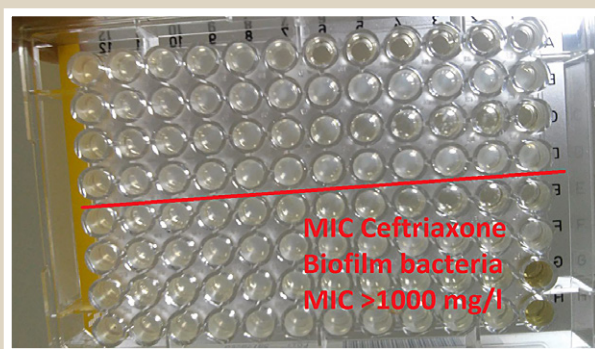
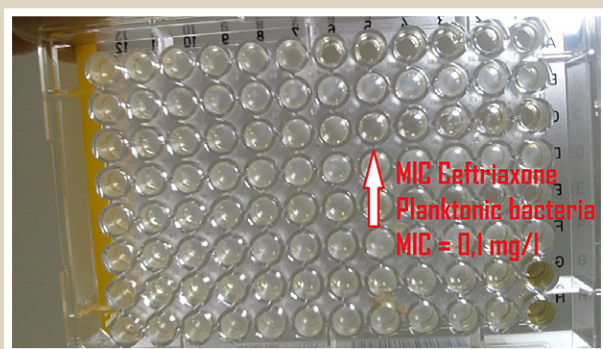


Fig. 2. Change in inhibitive concentration in planktonic and biofilm bacterial forms.

Table 2. Susceptibility to antimicrobial drugs among planktonic and biofilm forms of bacteria divided into clinical groups

Antibiotics	Group 1 (n = 23)		Group 2 (n = 19)		Group 3 (n = 18)	
	Number of susceptible strains, planktonic form, %	Number of susceptible strains, biofilm form, %	Number of susceptible strains, planktonic form, %	Number of susceptible strains, biofilm form, %	Number of susceptible strains, planktonic form, %	Number of susceptible strains, biofilm form, %
Amoxicillin clavulanate	78	74	74	63	78.0	50.0*
Ceftriaxone	83	30*	47	5*	79.0	11.0*
Cefixime	43	13*	32	16	67.0	6.0*
Gentamicin	87	52*	89	21*	72	28*
Furazidin	96	83*	89	84	89	72.0

*: P < 0.05 (difference between planktonic and biofilm strains in each group).

them prevents molecules of antibiotic from penetrating into biofilm matrix [3]. The probability of this mechanism is indirectly demonstrated in this study, as the increase of the biofilm resulted in the loss of susceptibility to a greater range of antibiotics.

The data on susceptibility to antibiotics, received through the disc method, are almost similar to the data received by the method of serial dilutions of antibiotics and differ only with respect to the indices of susceptibility received by the method of serial dilutions with biofilm bacterial form. The results obtained indicate that the disc method is not able to demonstrate a credible level of biofilm bacterial form susceptibility to antibiotics. Considering the significant difference in susceptibility to antibiotics between the two forms of bacteria, the definition of biofilm-forming bacteria susceptibility by standard methods is more than approximate.

When testing the susceptibility of biofilm-forming bacteria to antimicrobial drugs, the biofilms were formed at the bottom of a 96-well plate (plastic being an adhesive surface). When testing susceptibility of biofilm-forming bacteria, (clinical strains of *P. mirabilis*, *E. coli*, and *S. epidermidis*) biofilms of which were formed on the surface of latex catheters, we found that the minimal inhibitory concentration of ceftriaxone had not changed depending on the surface of biofilm formation. The opposite results were obtained for gentamicin: concentration that had inhibited the biofilm growth on a catheter was 4 times less than the inhibitory concentration for the biofilms formation on plastic. Considering that the process of film formation is extremely sensitive to modeling conditions, the exactitude of susceptibility to antibiotics results may depend not only on bacterial form, but also on a surface a biofilm is formed on.

Conclusions

Biofilm forms of clinical isolates of bacteria are more resistant against antibiotics and silver nanoparticles than planktonic bacterial forms.

The size of bacterial biofilm affects the range of antimicrobial drugs susceptibility of the bacteria. The greater the biofilm size is, the lesser number of antibacterial drugs it is susceptible to.

The study has shown that the planktonic and biofilm forms of bacteria were the most effectively influenced in vitro by furazidin, amoxicillin clavulanate and gentamicin. Cephalosporins (ceftriaxone, cefixime) were less effective against both forms of bacteria.

Silver nanoparticles demonstrate antibacterial effect on planktonic form of clinical isolate in high concentrations (MIC = 100 mg/l). After biofilm formation the bacteria become more resistant to the nanosilver effect.

Further research. To create and probe more accurate model for antibiotic susceptibility testing (flow models etc) in order to obtain the most reliable data as our previous results demonstrate that biofilm mode as well as surface properties could affect the antibiotic susceptibility levels.

To modify treatment of patients with different forms of UTI taking into account the data from biofilm bacteria susceptibility testing and perform comparative analysis to determine whether this approach could contribute to more successful treatment of UTI.

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

Information about authors:

Vodiyanik A. A., MD, Senior Laboratory Assistant, Department of Pediatrics No 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
Hrechukha, Ye. O., 6th year student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
Lopatko K. H., MD, PhD, DSc, Professor, National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv.
Poniatovskiy V. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Microbiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
Hniloskurenko H. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics No 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
Mitiuriaieva-Korniiko I. O., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pediatrics No 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Відомості про авторів:

Водяник А. А., старший лаборант каф. педіатрії № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
Гречуха Є. О., студент 6 курсу, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
Лопатько К. Г., д-р мед. наук, професор, Національний університет біоресурсів та природокористування, м. Київ, Україна.
Понятовський В. А., канд. мед. наук, асистент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
Гнілоскуренко Г. В., канд. мед. наук, асистент каф. педіатрії № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
Мітюряєва-Корнійко І. О., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Водяник А. А., старший лаборант каф. педиатрии № 4, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.
Гречуха Е. А., студент 6 курса, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.
Лопатько К. Г., д-р мед. наук, профессор, Национальный университет биоресурсов и природопользования, г. Киев, Украина.
Понятовский В. А., канд. мед. наук, ассистент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.
Гнилоскуренко А. В., канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии № 4, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.
Митюряева-Корнейко И. А., д-р мед. наук, профессор каф. педиатрии № 4, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 10.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 29.03.2018

Прийнято до друку / Accepted: 04.04.2018

References

- [1] Butler, C. C., O'Brien, K., Pickles, T., Hood, K., Wootton, M., Howe, R., et al. (2015). Childhood urinary tract infection in primary care: a prospective observational study of prevalence, diagnosis, treatment, and recovery. *British Journal of General Practice*, 65(633), e217–23. doi: 10.3399/bjgp15X684361.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013). Antibiotic Resistance Threats in the United States, Retrieved from <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>

- [3] Delcaru, C., Alexandru, I., Podgoreanu, P., Grosu, M., Stavropoulos, E., Chifiriuc, M. C., & Lazar, V. (2016). Microbial Biofilms in Urinary Tract Infections and Prostatitis: Etiology, Pathogenicity, and Combating strategies. *Pathogens*, 5(4), pii: E65. doi: 10.3390/pathogens5040065.
- [4] Dik, J. W., Sinha, B., Friedrich, A. W., Lo-Ten-Foe, J. R., Hendrix, R., Köck, R., et al. (2016). Cross-border comparison of antibiotic prescriptions among children and adolescents between the north of the Netherlands and the north-west of Germany. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 5, 14. doi: 10.1186/s13756-016-0113-8.
- [5] Di Martino, M., Lallo, A., Kirchmayer, U., Davoli, M., & Fusco, D. (2017). Prevalence of antibiotic prescription in pediatric outpatients in Italy: the role of local health districts and primary care physicians in determining variation. A multilevel design for healthcare decision support. *BMC Public Health*, 17(1), 886. doi: 10.1186/s12889-017-4905-4.
- [6] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016 (2017). Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC.
- [7] Hay, A. D., Sterne, J. A., Hood, K., Little, P., Delaney, B., & Hollingworth, W. (2016). Improving the Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infection in Young Children in Primary Care: Results from the DUTY Prospective Diagnostic Cohort Study. *Annals of Family Medicine*, 14(4), 325–336. doi: 10.1370/afm.1954.
- [8] Macià, M. D., Rojo-Moliner, E., & Oliver, A. (2014). Antimicrobial susceptibility testing in biofilm-growing bacteria. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(10), 981–990. doi: 10.1111/1469-0691.12651.
- [9] Shallcross, L., Beckley, N., Rait, G., Hayward, A., & Petersen, I. (2017). Antibiotic prescribing frequency amongst patients in primary care: a cohort study using electronic health records. *J Antimicrob Chemother.*, 72(6), 1818–1824. doi: 10.1093/jac/dkx048.
- [10] Soto, S. M. (2014). Importance of Biofilms in Urinary Tract Infections: New Therapeutic Approaches. *Advances in Biology*, 2014, 13, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/543974>.

Pathomorphological changes in the periodontal complex tissues in the period of experimental bacterial-immune periodontitis chronization

A. Ye. Demkovych, Yu. I. Bondarenko, T. K. Holovata

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

Objective – to investigate pathomorphological changes in the periodontal complex on the 30th day of the experimental bacterial-immune periodontitis development.

Materials and methods. The study was conducted with the use of non-breeding clinically healthy male rats. Experimental bacterial-immune periodontitis in experimental animals was induced by injection of complex microbial mixture diluted with ovalbumin into periodontal tissue. Morphological analysis was used for estimation of the structural changes degree in the maxillofacial tissues. The mandible-related tissue fragments, in particular the periodontal complex material was embedded in the paraffin blocks. The cross sections of 5–6 microns thickness were made on a microtome. The preparations obtained were stained with hematoxylin and eosin.

Results. The high intensity of inflammatory infiltration was noted, although the progression of inflammatory and destructive processes was significantly slowed down. The histological examination showed that inflammatory process was characterized by signs of disorganization and destruction of the connective tissue and walls of the dental alveoli, the structural reconstruction of the gingival epithelium and its lamina propria. Inflammatory infiltration was accompanied by expressive signs of the connective tissue disorganization. At the same time there were morphological signs of reparative processes, proliferation and collagen fibers thickening. In this period granulation tissue was formed. At this stage inflammatory infiltration extended the crista of the cellular bone and penetrated the epithelium of dento-gingival junction and gingival sulcus.

Conclusions. The revealed pathomorphological changes in the periodontal complex tissues in the long-term period of the experimental bacterial-immune periodontitis are indicative of the inflammatory process chronization.

Key words:

periodontitis, inflammation, periodontium, cell proliferation, collagen.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (6), 827–831

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146196

E-mail: demkovushae@tdmu.edu.ua

Патоморфологічні зміни у тканинах пародонтального комплексу в період хронізації експериментального бактеріально-імунного пародонтиту

А. Є. Демкович, Ю. І. Бондаренко, Т. К. Головата

Мета роботи – дослідити патоморфологічні зміни в пародонтальному комплексі на 30 добу розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили на білих безпородних клінічно здорових щурах-самцях. Експериментальний бактеріально-імунний пародонтит у дослідних тварин викликали шляхом ін'єкції у тканини пародонтального комплексу суміші мікроорганізмів, що розведена яєчним протеїном. Для оцінювання ступеня структурних змін у тканинах щелепно-лицевої ділянки застосували морфологічне дослідження. Фрагменти тканин нижньої щелепи, зокрема пародонтального комплексу заливали в парафінові блоки. На мікромомі виготовляли поперечні зрізи товщиною 5–6 мкм. Препарати, що одержали, забарвлювали гематоксиліном та еозинном.

Результати. Гістологічне дослідження показало, що на цей період перебігу запального процесу відбувалась дезорганізація, деструкція сполучної тканини та стінок зубних альвеол, структурна перебудова епітеліальної вистилки ясен та її власної пластинки. Визначили високу інтенсивність запальної інфільтрації, однак прогресування запальних і деструктивних процесів істотно сповільнювалось. Запальна інфільтрація супроводжувалася виразними ознаками дезорганізації сполучної тканини. Виявили морфологічні ознаки репаративних процесів, відбувалася проліферація та потовщення колагенових волокон. Поряд із переформатуванням клітинного складу інфільтратів наростали патологічні зміни мікроциркуляторного річища. Стінки судин потовщувалися внаслідок проліферації в них колагенових волокон і круглоклітинної інфільтрації. У цей період формувалась грануляційна тканина. На цьому етапі дослідження запальна інфільтрація досягала гребеня коміркової кістки та проникала в епітелій зубоясенного прикріплення, ясенної борозни. Паралельно з деструктивними змінами визначили морфологічні ознаки репаративних процесів, проліферацію та потовщення колагенових волокон. Формувалась грануляційна тканина. За таких морфологічних змін у м'яких тканинах пародонта виявляли суттєві зміни кісткової тканини. У пластинчастій кістці альвеолярного відростка спостерігали нерівномірне стоншення кісткових балок. Таке явище забезпечувалось остеокластичною лакунарною резорбцією кістки, подекуди – гладкою. Остеоцити набули різних розмірів, часто з пікнотичними ядрами. Траплялися порожні лакуни.

Висновки. Виявлені патоморфологічні зміни у тканинах пародонтального комплексу в пізній період вказують на ознаки хронізації запального процесу.

Ключові слова:

пародонтит, запалення, періодонт, проліферація, колагенові волокна.

Зaporozhський медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 827–831

Патоморфологические изменения в тканях пародонтального комплекса в период хронизации экспериментального бактериально-иммунного пародонтита

А. Е. Демкович, Ю. И. Бондаренко, Т. К. Головата

Цель работы – исследовать патоморфологические изменения в пародонтальном комплексе на 30 сутки развития экспериментального бактериально-иммунного пародонтита.

Ключевые слова:

пародонтит, воспаление, периодонт, пролиферация, колагеновые волокна.

Материалы и методы. Исследование проведено на белых беспородных клинически здоровых крысах-самцах. Экспериментальный бактериально-иммунный пародонтит у опытных животных вызвали путем инъекции в ткани пародонтального комплекса смеси микроорганизмов, разбавленной яичным протеином. Для оценки степени структурных изменений в тканях челюстно-лицевой области провели морфологическое исследование. Фрагменты тканей нижней челюсти, в частности пародонтального комплекса заливали в парафиновые блоки. На микротоме изготавливали поперечные срезы толщиной 5–6 мкм. Полученные препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты. Гистологическое исследование показало, что на данный период течения воспалительного процесса имела место дезорганизация и деструкция соединительной ткани и стенок зубных альвеол, структурная перестройка эпителиальной выстилки десны и ее собственной пластинки. Отмечена высокая интенсивность воспалительной инфильтрации, однако прогрессирование воспалительных и деструктивных процессов значительно замедлялось. Воспалительная инфильтрация сопровождалась отчетливыми признаками дезорганизации соединительной ткани. Отмечены морфологические признаки репаративных процессов, происходила пролиферация и утолщение коллагеновых волокон. Вместе с переформатированием клеточного состава инфильтратов нарастали патологические изменения микроциркуляторного русла. Стенки сосудов утолщались за счет пролиферации в них коллагеновых волокон и круглоклеточных инфильтраций. В данный период формировалась грануляционная ткань. На этом этапе исследования воспалительная инфильтрация достигала гребня воротниковой кости и проникала в эпителий зубодесневого прикрепления и десневой борозды. Параллельно с деструктивными изменениями наблюдали морфологические признаки репаративных процессов. Отмечена пролиферация и утолщение коллагеновых волокон. Формировалась грануляционная ткань. При такой картине морфологических изменений в мягких тканях пародонта происходили существенные изменения костной ткани. В пластинчатой кости альвеолярного отростка наблюдали неравномерное истончение костных балок. Такое явление обеспечивалось остеокластической лакунарной резорбцией кости, иногда – гладкой. Остеоциты приобрели разные размеры, часто с пикнотичными ядрами. Определяли пустые лакуны.

Выводы. Обнаруженные патоморфологические изменения в тканях пародонтального комплекса в поздний период указывают на признаки хронизации воспалительного процесса.

Introduction

Inflammatory periodontal disease is the initial stage of the destructive process, which leads to teeth loss, impairment in the performance of communicative social skills, decrease in the quality of life and result in social problems [1,2].

An important feature of the oral cavity organs and tissue functioning is that pathological processes development is accompanied by constant presence of various microbial associations, which are an etiological factor and at the same time are the trigger mechanisms for their further development [3,4].

The manifestation and progression of the periodontitis signs depends on many reasons, including presence of somatic diseases, social, behavioral, systemic, genetic factors, microbial plaque and other risk factors [5,6]. Among chronic periodontal diseases, generalized chronic periodontitis is in the first place [7]. The factors that induce prolonged inflammation and periodontal tissues destruction usually include exo- and endotoxins of parodontopathogenic bacteria. Diseases of the periodontal complex represent an important medical and social problem and are characterized by constant growth and widespread not only among the elderly population, but also among young persons. There is an increasing trend towards periodontitis prevalence among young people [8].

The exact sequence of events triggering the bacterial-immune periodontitis remains unclear, but it is certainly that the destruction of tissues, rapid progress of alveolar process destruction and teeth loss are resulted from pathologic reaction of the organism to periodontopathogens invasion [9].

A clinical diagnosis of periodontitis is based on the clinical constellation and complaints, patient's age, clinical examination; in particular, determination of periodontal pockets depth and subgingival region state, as well as X-ray evaluated alveolar bone destruction [10,11].

The problems and issues of inflammatory-dystrophic periodontal diseases treatment remain unresolved at the present time and are the subject of scientific researches of many specialists and collectives. It is associated with widespread pathology and significant occurrence of severe forms of periodontal disease, as well as insufficient effectiveness of the proposed medicines [12,13].

The purpose

The purpose of this study was to determine the nature of pathomorphological changes in the periodontal complex and assess them in the chronic course of experimental bacterial-immune periodontitis.

Materials and methods

The study was conducted with use of non-breeding clinically healthy male rats (10 animals) weighing 150–200 g in vivarium conditions in accordance with sanitary-hygienic norms and GLP requirements. The animals were in a standard diet balanced for the main elements of nutrition. Experiments were carried out in accordance with the general rules and provisions of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Research and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986), "General Ethical Principles of Animal Experiments" (Kyiv, 2001). The rats were randomly selected and divided into groups: the I – intact animals, control (n = 5); the II – animals with experimental periodontitis on the 30th day of the study (n = 5). Experimental bacterial-immune periodontitis in experimental animals was induced by injection of complex microbial mixture diluted with ovalbumin into periodontal tissue [14]. Simultaneously with the microbial pathogen injections, complete Freund's adjuvant was injected into the rat's paw to enhance the immune response. Healthy rats of the same age were used as control. The pathogen

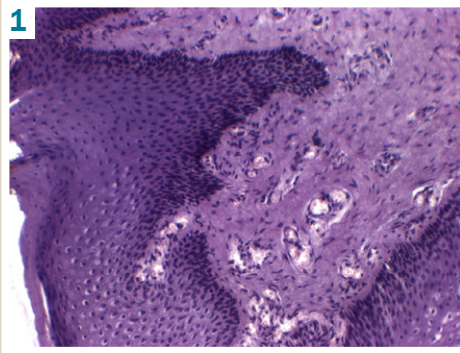


Fig. 1. Structural organization of the rat's gingival mucosa after 30 days of the experiment. The image demonstrates expressed papillary epithelial hyperplasia, acanthosis. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$.

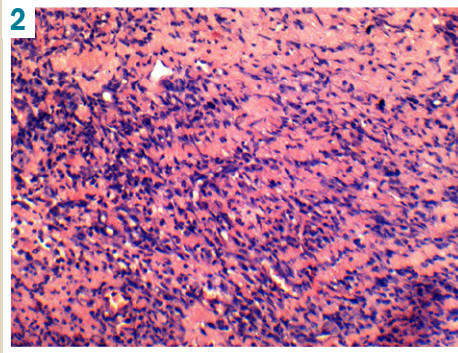


Fig. 2. Histological structure of the rat's lamina propria of gingival mucous after 30 days of the experiment. The image demonstrates fibroblasts, histiocytes, lymphocytes prevalence in the cellular infiltrate. Proliferation of collagen fibers. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$.

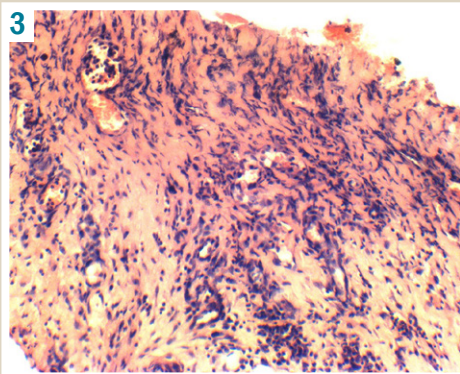


Fig. 3. Histological structure of the rat's lamina propria of gingival mucous after 30 days of the experiment. The image demonstrates leukostasis and mural aggregation of erythrocytes with mural thrombi formation. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$.

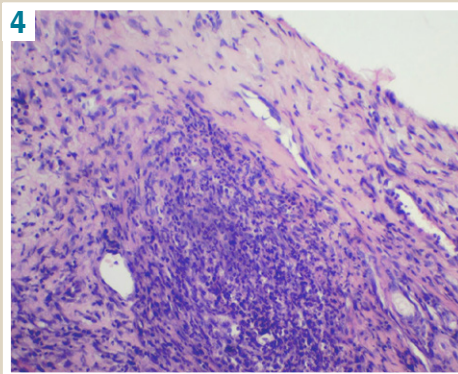


Fig. 4. Histological structure of the rat's lamina propria of gingival mucous after 30 days of the experiment. The image demonstrates polymorphocellular infiltration of the lamina propria with granuloma formation. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$.

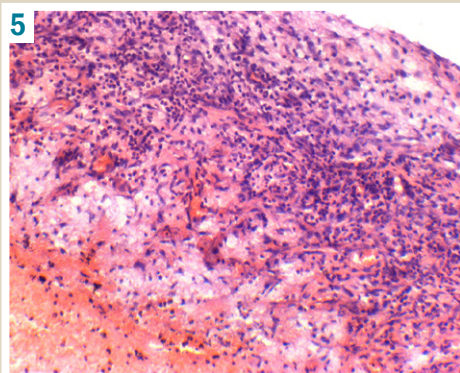


Fig. 5. The fragment of periodontium with polymorphocellular infiltration, degraded collagen fibers, edema, vascular hyperemia after 30 days of the experiment. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$.

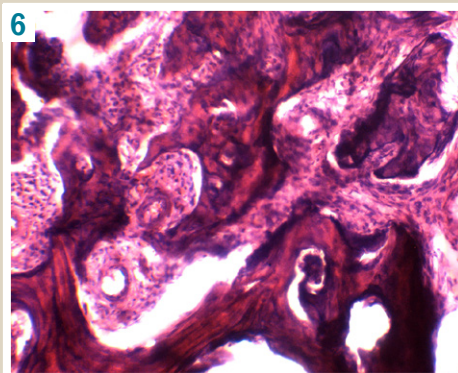


Fig. 6. Histological structure of the rat's bone alveolar process after 30 days of the experiment. The image demonstrates destruction and resorption of bone trabeculae. Disorganization of mineralized matrix, osteocytes are absent or slightly contoured. There are inflammatory cells and proliferation of collagen fibers in the mesenchyma. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$.

and adjuvant were injected repeatedly on the 14th day of the experiment.

Morphological analysis was used for estimation of the structural changes degree in the maxillofacial tissues. The experimental animals were sacrificed on the 30th day via decapitation being anesthetized with thiopental. The mandible-related tissues fragments, in particular the periodontal complex, were removed, rinsed from the blood in saline and fixed in 10 % neutral formalin solution, then subjected to a graded series of alcohols for dehydration, and then embedded in paraffin wax. Paraffin blocks were cut into 5–6- μ m-thick sections using a sledge microtome MC 2. The tissue slices were then stained with hematoxylin (acid Mayer's solution) and eosin for microscopic examination [15], which was performed with the help of Granum microscope. Microphotographing of images was done using a digital video-camera Delta Optical DLT – Cam Basic 2 MP. Photos were processed on computer Intel (R) Celeron (R) 2.7 GHz with the help of Toup View program.

Results and discussion

Microscopic examination of periodontal tissues at this experimental stage showed their significant structural rearrangement. The inflammatory infiltration of high intensity was noted, although the progression of inflammatory and destructive processes was significantly slowed down. Despite the positive changes in the dynamics of the inflammatory process, destructive-proliferative changes in all structural components of periodontium were increased.

In this case, the vertical orientation of epithelial lining and stratified squamous gingival epithelium were disturbed. The number of the squamous cells layers was increased with the reduction number of the squamous cells layers in the areas of connective tissue papilla invasion into the epithelium of gingiva. The parakeratosis, hyperkeratosis and acanthosis, balloon dystrophy of epithelial cells phenomena were regularly observed (Fig. 1). The basal cell activity was found in places of erosion.

In addition, neoangiogenesis was observed after 30 days, the number of vessels was increased, there were changes in pre-existing blood vessels: they became larger, their walls were thickened, sclerotized and enlarged lumen.

The dense inflammatory infiltrates in the lamina propria of gingival mucous and adjacent tissues changed their structure. The cellular composition of infiltrates, consisting mainly of lymphocytes, histiocytes, monocytes, also was increased quantity of plasmatic cells. Along with these cells, polynuclear cells also were observed regularly extending the adjacent bone tissue. Swelling of tissues remained (Fig. 2).

The microcirculatory flow pathological changes were worsened together with the cellular composition of infiltrates transformation. The vessels walls were thickened due to collagen fibers proliferation and round cellular infiltration. The endothelial cells were desquamated, stratified, stripping the vessels basement membrane, and the remaining cells were swollen, having a light foamy cytoplasm. These changes contributed to increased transudation of plasma into perivascular space and worsened hypoxia in the periodontal tissues. Blood flow was uneven, venous hyperemia prevailed. The usual phenomenon was mural aggregation of erythrocytes, leukostasis with formation of thrombotic masses (Fig. 3).

The inflammatory infiltration of the lamina propria of gingival mucous was accompanied by clear signs of connective tissue disorganization – mucoid and fibrinoid swelling of collagen fibers with subsequent fragmentation and lysis. The morphological signs of reparative processes were observed along with destructive changes. There were proliferation and thickening of collagen fibers. The granulation tissue was formed.

The inflammatory infiltration extended the crista of the cellular bone and penetrated the epithelium of dento-gingival junction and gingival sulcus. The polymorphic inflammatory infiltrates were often localized with the formation of granuloma (Fig. 4).

Expressed microstructural reorganization of the periodontal connective tissue occurred in this case. The lamina propria of gingival mucous was sclerosed, and in some places it was hyalinized. The collagen bundles showed an irregular pattern of arrangement, often with cross-linking. Lymphocyte, plasma cell, histiocyte, macrophage diffuse and cellular infiltration in various ratio of these cells was observed. Such round cell infiltration was significant in some places, and combined with collagen fibers degradation (Fig. 5).

Significant changes in bone tissue were observed upon such morphological changes in periodontal soft tissues. Uneven thinning of bone trabeculae was observed in the cancellous bone of the alveolar process. Such phenomenon was provided by osteoclastic lacunar bone and sometimes smooth resorption (Fig. 6). Simultaneously the structure of mineralized intercellular spaces was changed. It became heterogeneous, with resorption and porous spaces, osseous fibers were interrupted and not always visualized. Osteocytes had various sizes, often with picnotic nuclei. There were empty lacunae. The cellular proliferation was observed in the mesenchyma. There were also lymphocytes, occasionally neutrophils and basophils. The collagen fibers were clearly proliferated. The osteoblasts were arranged irregu-

larly, but osteoid layer thickening was observed in places of their localization. There were vessels walls thickening and uneven blood flow. The lymphocytes were observed perivascularly and at a distance from them neutrophils and basophils were revealed occasionally.

It should be noted that the severity and nature of the inflammatory process in different animals at this stage ranged from mild to severe manifestation of the periodontitis. In this regard, it is reasonable to assume, that this pathomorphological picture reflects the state of tissue-vascular and immune processes in the animals, which determine the dynamics of degenerative-dystrophic disorders from the onset of tissue damage to their final stage.

Conclusions

1. Development of the inflammatory process in the periodontal complex tissues includes a regular sequence of tissue-vascular and cellular changes with predominance in the late period (on the 30th day of observation) of the structural reconstruction of the gingival epithelium, its lamina propria, disorganization and destruction of the connective tissue and walls of the dental alveoli, the bone of the alveolar process, degenerative-dystrophic and proliferative phenomena with granulation tissue and granulomas formation.

2. The nature of pathomorphological changes in the periodontal complex tissues in the late period of the experimental bacterial-immune periodontitis development: slow down and stabilization of tissue-vascular and cellular changes, progression of sclerotic processes and bone resorption testify about chronization of the inflammatory process.

The prospect of further scientific research in this regard is to study the best methods of pathomorphological changes pharmacological corrections in the periodontal tissue in experimental bacterial-immune periodontitis.

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

Information about authors:

Demkovich A. Ye., MD, PhD, Associate Professor of the Prosthetic Dentistry Department, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Bondarenko Yu. I., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Pathophysiology Department, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Holovata T. K., MD, PhD, Associate Professor of the Pathologic Anatomy with Sectional Course and Forensic Medicine Department, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Демкович А. Є., канд. мед. наук, доцент каф. ортопедичної стоматології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль.

Бондаренко Ю. І., д-р. мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль.

Головата Т. К., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль.

Сведения об авторах:

Демкович А. Е., канд. мед. наук, доцент каф. ортопедической стоматологии, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь.

Бондаренко Ю. И., д-р. мед. наук, профессор, зав. каф. патологической физиологии, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь.

Головата Т. К., канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии с секционным курсом и судебной медициной, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь.

Надійшла до редакції / Received: 12.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 15.03.2018

Прийнято до друку / Accepted: 16.03.2018

References

- [1] Slots, J. (2017). Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol.* 2000, 75(1), 7–23. doi: 10.1111/prd.12221.
- [2] Di Benedetto, A., Gigante, I., Colucci, S., & Grano M. (2013). Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013, 503754. doi: 10.1155/2013/503754.
- [3] Chapple, I. L., Van der Weijden, F., Doerfer, C., Herrera, D., Shapira, L., Polak, D., et al. (2015). Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J. Clin. Periodontol.*, 42(16), S71–6. doi: 10.1111/jcpe.12366.
- [4] Hodovana, O. (2015). Investigation of the level of mineral density of skeletal osseous tissue in patients with periodontal tissue diseases. *Lik Sprava*, 7–8, 123–128.
- [5] Hyde, S., Dupuis, V., Mariri, B. P., & Dartevelle, S. (2017). Prevention of tooth loss and dental pain for reducing the global burden of oral diseases. *Int. Dent. J.*, 67(2), 19–25. doi: 10.1111/idj.12328.
- [6] Arimatsu, K., Yamada, H., Miyazawa, H., Minagawa, T., Nakajima, M., Ryder, M. I., et al. (2014). Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci. Rep.*, 4, 4828. doi: 10.1038/srep04828.
- [7] Ioannidou, E. (2017). The Sex and Gender Intersection in Chronic Periodontitis. *Front Public Health*, 5, 189. doi: 10.3389/fpubh.2017.00189.
- [8] Dimitrova, A., & Kolenko, Y. (2013). Ocenka e'ffektivnosti razlichnykh immunomodulyatorov v kompleksnom lechenii generalizovanogo parodontita u lic mladogo vozrasta (18–25 let) [Estimation of efficiency of different immunomodulations in the holiatry of generalized parodontitis at the persons of young age (18–25 years)]. *Sovremennaya stomatologiya*, 2, 38–39. [in Russian].
- [9] Demkovych, A., Bondarenko, Yu., & Hasiuk, P. A. (2017). Oxidative modification of proteins in the process of experimental periodontitis development. *Interventional Medicine and Applied Science*, 9(4), 218–221. doi: [10.1556/1646.9.2017.28].
- [10] Sokos, D., Everts, V., & de Vries, T. J. (2015). Role of periodontal ligament fibroblasts in osteoclastogenesis: a review. *J. Periodontal Res.*, 50(2), 152–159. doi: 10.1111/jre.12197.
- [11] Menicanin, D., Hynes, K., Han, J., Grothos, S., & Bartold, P. M. (2015). Cementum and Periodontal Ligament Regeneration. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 881, 207–236. doi: 10.1007/978-3-319-22345-2_12.
- [12] Bayani, M., Pourali, M., & Keivan, M. (2017). Possible interaction between visfatin, periodontal infection, and other systemic diseases: A brief review of literature. *Eur. J. Dent.*, 11(3), 407–410. doi: 10.4103/ejd.ejd_284_16.
- [13] Livingstone, D., Murthy, V., Reddy, V. K., & Pillai, A. (2015). Prosthodontic rehabilitation of a patient with aggressive periodontitis. *BMJ Case Rep.*, 2015. pii: bcr2014204588. doi: 10.1136/bcr-2014-204588.
- [14] Demkovych, A. Ye., & Bondarenko, Yu. I. (2015). Patohenetichni osnovy modelivuvannya parodontytu u tvaryn [Pathogenetic basis of periodontitis modeling in animals]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, 1(22), 54–57. [in Ukrainian].
- [15] Chan, J. K. (2014). The wonderful colors of the hematoxylin-eosin stain in diagnostic surgical pathology. *Int. J. Surg. Pathol.*, 22(1), 12–32. doi: 10.1177/1066896913517939.

Assessment of the effectiveness of differential management of patients in the early postoperative period following the dental implant surgery

Yu. Yu. Yarov

Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine

Key words:

dental implants, oral hygiene, differential treatment.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (6), 832–836

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146756

E-mail: Yarov.yuriy@gmail.com

Development of the modern dental implantology as a science is rapidly advancing, making impressive gains. Despite the undoubted achievements, an important issue of the dental implantation is the risk of inflammatory post-surgical complications.

Aim of the study. To assess the effectiveness of the proposed differential medicamentous therapy after dental implant surgery based on the results of clinical picture dynamic monitoring in the early postoperative period (up to 3 months).

Materials and methods. 124 somatically healthy people (54 men and 70 women) aged from 18 to 34 years were examined, among them: 25 patients with intact periodontium, 35 patients with chronic catarrhal gingivitis (CCG), 30 patients with generalized periodontitis (GP) of the initial, initial-I degrees of severity, 34 patients with GP of the I and III degree of severity. Patients were divided into 2 equal study groups: the proposed differential therapy was used for the experimental group (62 patients) in the early post-surgical period depending on the determined initial oral hygienic status; the traditional medicamentous treatment was applied for the control group (62 patients). Since the special medicamentous therapy was not advisable for the patients with healthy periodontium (25 patients) after the implant surgery, they made up the comparison group. Immunomodulating monotherapy (6 “Imudon” lozenges per day for 2 weeks) was prescribed to patients with CCG in the postoperative period. Immunomodulating therapy (“Imudon” by the same scheme) combined with a universal broad-spectrum antimicrobial drug “Miramistin” was prescribed to patients with GP of the initial, initial-I, I and I-II degrees of severity for 2 weeks. Control examinations were performed one week after removing the stitches, then weekly for 3 months before the second stage of surgery.

Results. One week after removing the stitches a significantly better oral hygienic status was observed in the main group of patients with CCG compared to the control ($P < 0.05$). When assessing the mucosa state above the intraosseous element in CCG patients, cases of peri-implantitis were detected neither in the main nor in the control group in the postoperative period. In the main group of patients with GP of the initial, initial-I degrees of severity the oral cavity hygienic status was significantly better in all periods of observation, starting from the first week after removing the stitches and after 3 months compared with the control ($P < 0.05$). When assessing the mucosa state above the intraosseous element in patients with GP of the initial, initial-I degree of severity in the postoperative period, one case of peri-implantitis was revealed in the control group. It manifested as hyperemia and edema of the mucosa above the intraosseous element during the 1st week after removing the stitches and granulation tissue growth during the 2nd week. The main group of patients with GP of the I, I-II degrees of severity were characterized by significantly better oral hygienic status – 1.90 times on average ($P < 0.05$), compared with the control, from the 1st week after removing the stitches and over the follow-up period up to 3 months. When assessing the mucosa state above the intraosseous element in patients with GP of the I, I-II degrees of severity in the postoperative period, one case of peri-implantitis was revealed in the control, similarly to patients with GP of the initial, initial-I degrees of severity.

Conclusions. Analysis of the clinical parameters dynamics in the patients after dental implant surgery suggests the effectiveness of the proposed methods in addition to the traditional maintenance therapy in the early period of 1 week after removing the stitches to 3 months. The obtained results allow to recommend the proposed methods of differential medicamentous therapy in the early postoperative period following the dental implant surgery for a wide application in dental practice.

Ключові слова:

дентальна імплантація, гігієнічний стан, диференційоване лікування.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 832–836

Оцінювання ефективності диференційованого ведення хворих після операції дентальної імплантації в найближчі терміни

Ю. Ю. Яров

Розвиток сучасної дентальної імплантології як науки відбувається стрімко, набуваючи масштабів, що вражають. Незважаючи на безсумнівні досягнення, важливою проблемою дентальної імплантації є ризик виникнення післяопераційних ускладнень запального характеру.

Мета роботи – оцінити ефективність запропонованої диференційованої медикаментозної терапії в післяопераційному періоді у хворих, яким проведена дентальна імплантація, за результатами динамічного спостереження за клінічною картиною в найближчі терміни до 3 місяців.

Матеріали та методи. Обстежили 124 соматично здорові людини (54 чоловіки та 70 жінок) віком від 18 до 34 років. Серед обстежених 25 осіб з інтактним пародонтом, 35 хворих на хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ), 30 хворих на генералізований пародонтит (ГП) початкового-I, I ступеня, 34 хворих на ГП I, I-II ступенів тяжкості. Пацієнтів поділили на 2 групи: дослідна (62 пацієнти), яка в ранньому післяопераційному періоді отримувала запропоновану медикаментозну терапію (обсяг визначався вихідним гігієнічним станом порожнини рота); контрольна (62 пацієнти), котра одержувала традиційне лікування. Оскільки пацієнтам зі здоровим пародонтом (25 осіб) недоцільно призначати спеціальну медикаментозну терапію після операції імплантації, вони склали групу порівняння. Хворим на ХКГ у післяопераційному періоді рекомендована монотерапія з застосуванням імуномодулювального препарату «Імудон» у вигляді пігулок для розсмоктування по 6 на день протягом 2 тижнів. Хворим із ГП початкового, початкового-I ступеня та I, I-II ступенів рекомендовано поєднане призначення імуномодулювального препарату «Імудон» у зазначеній схемі та універсального антимікробного препарату широкого спектра дії «Мірамістин» протягом 2 тижнів. Контрольні дослідження виконували через 1 тиждень після зняття швів, потім щотижня протягом 3 місяців до початку другого етапу операції.

Результати. Через 1 тиждень після зняття швів визначили вірогідно кращий гігієнічний стан порожнини рота у хворих на ХКГ основної групи в порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Оцінюючи стан слизової оболонки над внутрішньокістковим елементом у хворих на ХКГ у післяопераційному періоді, не виявили жодного випадку періімплантиту ані в основній, ані в контрольній групі. У хворих на ГП початкового, початкового-I ступенів основної групи в усі терміни спостереження, починаючи з 1 тижня після зняття швів і через 3 місяці, встановили вірогідно кращий гігієнічний стан порожнини рота порівняно з контролем ($p < 0,05$). Оцінюючи стан слизової оболонки над внутрішньокістковим елементом у хворих на ГП початкового, початкового-I ступенів у післяопераційному періоді в контролі виявили один випадок періімплантиту, який на 1 тиждень після зняття швів спостерігали як гіперемію та набряк слизової оболонки над внутрішньокістковим елементом, а на 2 тижні як грануляції. У хворих на ГП I, I-II ступенів основної групи, починаючи з 1 тижня після зняття швів і в усі наступні терміни спостереження до 3 місяців, виявили вірогідно кращий гігієнічний стан порожнини рота порівняно з контролем у середньому в 1,9 раза ($p < 0,05$). Оцінюючи стан слизової оболонки над внутрішньокістковим елементом у хворих на ГП I, I-II ступенів у післяопераційному періоді, в контролі виявили, як і у хворих на ГП початкового, початкового-I ступенів, один випадок періімплантиту.

Висновки. Аналіз динаміки клінічних показників у хворих після дентальної імплантації свідчить про ефективність запропонованих методів додатково до традиційної підтримувальної терапії в найближчі терміни (від 1 тижня після зняття швів) до 3 місяців. Результати дають змогу рекомендувати запропоновані методи медикаментозного лікування в ранньому післяопераційному періоді після дентальної імплантації для широкого застосування у практичній стоматології.

Оценка эффективности дифференцированного медикаментозного ведения больных после операции дентальной имплантации в ближайшие сроки

Ю. Ю. Яров

Развитие современной дентальной имплантологии как науки происходит стремительно, приобретая впечатляющие масштабы. Несмотря на несомненные достижения, важной проблемой дентальной имплантации остается риск возникновения послеоперационных осложнений воспалительного характера.

Цель работы – оценка эффективности предложенной дифференцированной медикаментозной терапии в послеоперационном периоде у больных, которым была проведена дентальная имплантация, по результатам динамического наблюдения за клинической картиной в ближайшие сроки до 3 месяцев.

Материалы и методы. Обследовали 124 соматически здоровых человека (54 мужчины и 70 женщин) в возрасте от 18 до 34 лет. Среди них 25 человек с интактным пародонтом, 35 больных хроническим катаральным гингивитом (ХКГ), 30 больных генерализованным пародонтитом (ГП) начальной-I, I степени, 34 больных ГП I, I-II степеней тяжести. Пациентов поделили на 2 группы: опытная (62 человека), которая в раннем послеоперационном периоде получала предложенную медикаментозную терапию (объем определялся исходным гигиеническим состоянием полости рта); контрольная (62 человека), которая получала традиционную терапию. Поскольку пациентам со здоровым пародонтом (25 человек) нецелесообразно проводить специальную медикаментозную терапию после операции имплантации, они составили группу сравнения. Больным ХКГ в послеоперационном периоде рекомендована монотерапия с применением иммуномодулирующего препарата «Имудон» в виде таблеток для рассасывания по 6 таблеток в день в течение 2 недель. Больным ГП начальной, начальной-I степени и I, I-II степени рекомендовано сочетанное назначение иммуномодулирующего препарата «Имудон» в указанной схеме и универсального антимикробного препарата широкого спектра действия «Мирамистин» в течение 2 недель. Контрольные исследования проводили через 1 неделю после снятия швов, затем еженедельно в течение 3 месяцев до начала второго этапа операции.

Результаты. Через 1 неделю после снятия швов отмечено достоверно лучшее гигиеническое состояние полости рта у больных ХКГ основной группы по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При оценке состояния слизистой оболочки над внутрикостным элементом у больных ХКГ в послеоперационном периоде не отмечено ни одного случая періімплантита ни в основной, ни в контрольной группе. У больных ГП начальной, начальной-I степени основной группы во все сроки наблюдения, начиная с 1 недели после снятия швов и спустя 3 месяца, отмечается достоверно лучшее гигиеническое состояние полости рта по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При оценке состояния слизистой оболочки над внутрикостным элементом у больных ГП начальной, начальной-I степени в послеоперационном периоде в контроле отмечен один случай періімплантита, который на 1 неделе после снятия швов проявлялся в виде гиперемии и отечности слизистой оболочки над внутрикостным элементом, а на 2 – появлением грануляций. У больных ГП I, I-II степени основной группы, начиная с 1 недели после снятия швов и во все последующие сроки наблюдения до 3 месяцев, отмечено достоверно лучшее гигиеническое состояние полости рта по сравнению с контролем в среднем в 1,9 раза ($p < 0,05$). При оценке состояния слизистой оболочки над внутрикостным элементом у больных ГП I, I-II степени в послеоперационном периоде в контроле отмечен, как и у больных ГП начальной, начальной-I степени, один случай періімплантита.

Вывод. Анализ динамики клинических показателей у больных после дентальной имплантации свидетельствует об эффективности предложенных методов дополнительной к традиционной поддерживающей терапии в ближайшие сроки от 1 недели после снятия швов до 3 месяцев. Результаты позволяют рекомендовать предложенные методы медикаментозного лечения в раннем послеоперационном периоде после дентальной имплантации для широкого применения в практической стоматологии.

Ключевые слова:

дентальная имплантация, гигиеническое состояние, дифференцированное лечение.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 832–836

Development of the modern dental implantology as a science is rapidly advancing, making impressive gains [1–2]. Despite the undoubted achievements, an important issue of the dental implantation is the risk of inflammatory post-surgical complications [3–6].

Implantation belongs to the clean-contaminated surgery. The biofilm role increases significantly in the post-operative period and could be a decisive factor for dental implant failure [7–9]. That is why the issue of hygienic status of patients before and after implantation deserves special

attention. However, there is a risk of microbial invasion, which could be a potential threat to the treatment of patients with dental implants [10,11]. Pathogenic and conditionally pathogenic microflora can cause a chronic inflammatory process, progressing from soft tissues to the bone and leading to its rapid resorption. Following that, the further implants functioning becomes impossible, which is clinically confirmed – approximately in 30 % of patients diagnosed with peri-implantitis such picture can be observed [12,13].

Purpose

Purpose of this study was to assess the effectiveness of the proposed differential medicamentous therapy after dental implant surgery based on a dynamic monitoring of the clinical picture in the early postoperative period (up to 3 months).

Materials and methods

124 somatically healthy people (54 men and 70 women) aged from 18 to 34 years old were examined, among them: 25 patients with intact periodontium, 35 patients with chronic catarrhal gingivitis (CCG), 30 patients with generalized periodontitis (GP) of the initial-I, I degrees, 34 patients with GP I, I-II degrees of severity. Diagnosis of CCG and GP was based on the clinical examination, radiography, periodontal indices and tests, in accordance with the classification of periodontal diseases by N. F. Danilevsky (1994). For the purpose of an objective oral hygiene assessment, the total oral hygiene Green-Vermilion's Index (OHI-S) (Green, Vermillion, 1960) was determined, taking into account the plaque and debris components (score 0–3, total score 0–6).

Clinical and X-ray examination and complex treatment of patients, including dental implantation, were provided on the basis of the "University Clinic" (2012–2014) and the Department of Dentistry No. 2 (2017–2019) of the Donetsk National Medical University and on the basis of the Department of Dentistry of Postgraduate Education at the Higher State Educational Establishment "Ukrainian Medical Stomatological Academy" (2015–2016).

Prior to the dental implant surgery, all patients underwent the oral cavity sanitation and professional dental cleaning. Patients diagnosed with CCG and GP received a complex treatment in accordance with the "Protocols of dental treatment" (Order of the MoH of Ukraine No. 566 dated 23 November, 2004).

Edentulism was corrected with intraosseous screw implants. The surgery was performed using two-stage procedure. At the first stage, implants were installed with subsequent suturing of the mucous membrane: on the upper jaw – for 3 months, on the lower – for 6 months. After removal of the stitches, weekly examinations were carried out for 3 months. At the same time, attention was paid to the condition of the mucous membrane covering the intraosseous elements of the implants because during this period the most characteristic complications in the form of peri-implantitis and dental implant failure can be observed. The clinical picture of peri-implantitis in the region of the intraosseous element placement during the first stage is characterized by the local edema and hyperemia, fistula, or granulation tissue on the mucosa covering the intraosseous

element (in 2–3 weeks). In contrast with peri-implantitis, dental implant failure is an inflammatory process that begins in the surrounding bone. The clinical picture of this variant of dental implant failure is characterized by hyperemia, edema, fistula over the intraosseous element (after 2–3 weeks).

Patients were divided into 2 equal study groups: the proposed differential therapy was used for the experimental group (62 patients) in the early post-surgical period depending on the determined initial oral hygienic status; the traditional medicamentous treatment was applied for the control group (62 patients). Since the special medicamentous therapy was not advisable for the patients with healthy periodontium (25 patients) after the implant surgery, they made up the comparison group.

Immunomodulating monotherapy (6 "Imudon" lozenges per day for 2 weeks) was prescribed to patients with CCG and unsatisfactory hygienic status in the postoperative period. Immunomodulating therapy ("Imudon" by the same scheme) combined with a universal broad-spectrum antimicrobial drug "Miramistin" was prescribed to patients with GP of the initial, initial-I, I and I-II degrees of severity for 2 weeks. Control examinations were performed one week after removing the stitches, then weekly for 3 months before the second stage of surgery.

The obtained digital data were processed by variation statistics analysis on an IBM PC using standard Microsoft Excel software.

The average arithmetic mean (M), the standard deviation (S), standard error of the mean value (m) were calculated for each sample group of observation. Student's t-criterion was used for comparison of means. The result was considered statistically significant when the 3-value was less than 0.05.

Results

As can be seen from *Table 1*, a significantly better oral hygienic status was observed in the main group of patients with CCG compared to the control ($P < 0.05$) 1 week after removing the stitches. In this case, the Green-Vermilion's OHI was on average 1.32 times lower in the main group in comparison with the control. Such difference remained over the follow-up period. It should be noted, that the level of oral hygiene in patients who received the proposed treatment with "Imudon" was the same as that in individuals with healthy periodontium in this period. When assessing the mucosa state above the intraosseous element in CCG patients, cases of peri-implantitis were detected neither in the main nor in the control group in the postoperative period.

In the main group of patients with GP of the initial, initial-I degrees of severity the oral cavity hygienic status was significantly better in all periods of observation, starting from the first week after removing the stitches and after 3 months compared with the control ($P < 0.05$). Green-Vermilion's OHI was in the range from 1.48 ± 0.24 to 1.59 ± 0.24 points in the main group, and it was on average 1.58 times lower in comparison with the control. It is worth mentioning that the level of hygiene in patients who received the proposed immunomodulatory drug "Imudon" in combination with the universal broad-spectrum antimicrobial drug "Miramistin" was the same as that in individuals with healthy periodontium in this period.

Table 1. Dynamics of the Green–Vermillion's Hygienic Index in the patients with chronic catarrhal gingivitis after dental implant surgery

	The 1 st week after removal of stitches	The 2 nd week after removal of stitches	The 3 rd week after removal of stitches	2 months after removal of stitches	3 months after removal of stitches
Main group (n = 18)	1.58 ± 0.26*	1.52 ± 0.25*	1.54 ± 0.27*	1.48 ± 0.24*	1.46 ± 0.26*
Control (n = 17)	2.18 ± 0.36 [^]	2.12 ± 0.29 [^]	1.92 ± 0.26 [^]	1.89 ± 0.23 [^]	1.90 ± 0.24 [^]
Comparison group (n = 25)	1.46 ± 0.16	1.40 ± 0.15	1.38 ± 0.14	1.41 ± 0.18	1.39 ± 0.14

*: P < 0.05 – in comparison with the control; [^]: P < 0.05 – relative to the comparison group.

Table 2. Dynamics of the Green–Vermillion's Hygienic Index in the patients with chronic generalized periodontitis of the initial-I and I degrees of severity after dental implant surgery (M ± m)

	The 1 st week after removal of stitches	The 2 nd week after removal of stitches	The 3 rd week after removal of stitches	2 months after removal of stitches	3 months after removal of stitches
Main group (n = 15)	1.59 ± 0.24*	1.54 ± 0.22*	1.52 ± 0.25*	1.48 ± 0.24*	1.49 ± 0.23*
Control (n = 15)	2.48 ± 0.26 [^]	2.42 ± 0.24 [^]	2.38 ± 0.25 [^]	2.39 ± 0.23 [^]	2.36 ± 0.25 [^]
Comparison group (n = 25)	1.46 ± 0.16	1.40 ± 0.15	1.38 ± 0.14	1.41 ± 0.18	1.39 ± 0.14

*: P < 0.05 – in comparison with the control; [^]: P < 0.05 – relative to the comparison group.

Table 3. Dynamics of the Green–Vermillion's OHI in the patients with chronic generalized periodontitis of the I, I–II degrees of severity after dental implant surgery (M ± m)

	The 1 st week after removal of stitches	The 2 nd week after removal of stitches	The 3 rd week after removal of stitches	2 months after removal of stitches	3 months after removal of stitches
Main group (n = 17)	1.60 ± 0.26*	1.56 ± 0.24*	1.52 ± 0.25*	1.47 ± 0.23*	1.48 ± 0.24*
Control (n = 17)	2.98 ± 0.34 [^]	2.92 ± 0.32 [^]	2.88 ± 0.30 [^]	2.89 ± 0.33 [^]	2.86 ± 0.29 [^]
Comparison group (n = 25)	1.46 ± 0.16	1.40 ± 0.15	1.38 ± 0.14	1.41 ± 0.18	1.39 ± 0.14

*: P < 0.05 – in comparison with the control; [^]: P < 0.05 – relative to the comparison group.

The values of Green–Vermillion's OHI in the main and comparison groups reflect the average level of oral hygiene in patients in the early period after the dental implant surgery. When assessing the mucosa state above the intraosseous element in patients with GP of the initial, initial-I degrees of severity in the postoperative period, one case of peri-implantitis was revealed in the control group. It manifested as hyperemia and edema of the mucosa above the intraosseous element during the 1st week after removing the stitches and granulation tissue growth during the 2nd week (Table 2).

As can be seen from Table 3, the main group of patients with GP of the I, I–II degrees of severity were characterized by significantly better oral hygienic status – 1.90 times on average (P < 0.05), compared with the control, from the 1st week after removing the stitches and over the follow-up period up to 3 months. In this case, the Green–Vermillion's OHI was in the range from 1.47 ± 0.23 to 1.60 ± 0.26 points (average hygiene level) in the main group, and from 2.86 ± 0.29 to 2.98 ± 0.34 points (very poor hygiene level) in the control group. It should be noted that the level of hygiene in patients who received the proposed immunomodulatory drug "Imudon" in combination with the universal broad-spectrum antimicrobial drug "Miramistin" was the same as that in individuals with healthy periodontium in this period, i.e. it was of average level and reached, on average, 1.53 ± 0.24 points. When assessing the mucosa state above the intraosseous element in patients with GP of the I, I–II degrees of severity in the postoperative period, one case of peri-implantitis was revealed in the control, similarly to patients with GP of the initial, initial-I degrees of severity, which manifested as hyperemia and edema of the mucosa above the intraosseous element during the 1st week after removing the stitches and granulation tissue growth during the 2nd week.

Discussion

The obtained results confirm our concept of expediency of taking into account the initial level of the oral hygienic status in the management of patients in the postoperative period. Despite the fact that modern medicine has in its arsenal a sufficient number of methods of rehabilitation after dental implantation [13], effective methods of laser therapy are limited in application due to the lack of clear recommendations on the choice of exposure parameters [14]. Methods of protein-mineral metabolism correction, which include calcium-containing drugs, antiresorbers, stimulators of bone tissue formation, are mainly indicated in a long-term period after implantation and do not affect the level of oral cavity hygienic status [15]. The local and systemic immunity normalizing drugs are recommended for the management of patients with primary or secondary peri-implantitis in the postoperative period. The large number of scientific studies, focused on the essential role of oral hygiene after dental implantation, is increasingly convincing that even perfect oral hygiene is not enough to prevent the biofilms formation, and hence complications.

Conclusions

1. Analysis of the clinical indices dynamics in patients with chronic catarrhal gingivitis after dental implant surgery suggests the effectiveness of the proposed monotherapy with "Imudon" in addition to the traditional maintenance therapy in the early period of 1 week after removal of the stitches and up to 3 months.

2. Analysis of the clinical indices dynamics in patients with GP of the initial, initial-I degrees of severity after dental implant surgery suggests the effectiveness of the proposed

combined therapy with “Imudon” and “Miramistin” in addition to the traditional maintenance therapy in the early period of 1 week after removal of the stitches and up to 3 months.

3. Analysis of the clinical indices dynamics in patients with GP of the I, I–II degrees of severity after dental implant surgery suggests the effectiveness of the proposed combined therapy with “Imudon” and “Miramistin” in addition to the traditional maintenance therapy in the early period of 1 week after removal of the stitches and up to 3 months.

The obtained results allow to recommend the proposed methods of differential medicamentous therapy in the early postoperative period following the dental implant surgery for a wide application in dental practice.

Due to the progressive development of implantology nowadays, these studies are promising. With an increase in the number of dental implant surgeries, an increase in the number of complications is observed, which requires further study of this issue.

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

Information about the author:

Yarov Yu. Yu., MD, Assistant of the Department of Stomatology No. 2, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine.

Відомості про автора:

Яров Ю. Ю., асистент каф. стоматології № 2, Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна.

Сведения об авторе:

Яров Ю. Ю., ассистент каф. стоматологии № 2, Донецкий национальный медицинский университет, г. Краматорск, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 10.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 13.03.2018

Прийнято до друку / Accepted: 16.03.2018

References

- [1] Blok, M. S. (2015) *Dental'naya implantologiya. Hirurgicheskie aspekty [Dental implantology. Surgical aspects]*. Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].
- [2] Smektala, T., Tutak, M., Endzheievski, M., & Sporniak-Tutak, L. (2014) Biologichni osnovy osteointegratsii [Biological bases of osteointegration]. *Magazyn Stomatologichy*, 3, 68–72 [in Ukrainian].
- [3] Andriasyan, L. G., & Daburyan, P. A. (2015). E'pidemiologiya periimplantitov (obzor literaturnykh dannykh poslednykh let) [Epidemiology of peri-implantitis (review of literary data of recent years)]. *Vestnik stomatologii i chelyustno-licevoj khirurgii*, 3–4, 4–7 [in Russian].
- [4] Leus, P. A., & Fridberg, A. (2014) Teoretychne obhruntuvannia i praktychni mozhyvosti profilaktyky periimplantytu [Theoretical substantiation and practical possibilities of preventive maintenance of a periimplant]. *Implantolohiia Parodontolohiia Osteolohiia*, 2, 77–83. [in Ukrainian].
- [5] Franke, M., Titman, K., & Brozelier, F. (2013) Periimplantyt – novyi vyklyk. Diahnostyka, preventyvni stratehii ta kontrolni ohliady [Periimplant is a new challenge. Diagnostics, Preventive Strategies and Controls]. *Parodontologie*, 24(1), 69–75. [in Ukrainian].
- [6] Korsch, M., Obst, U., & Walther, W. (2014) Cement-associated peri-implantitis: a retrospective clinical observational study of fixed implant-supported restorations using a methacrylate cement. *Clin Oral Implants Res.*, 25(7), 797–802. doi: 10.1111/clr.12173.
- [7] Koutouzis, T., Wallet, S., Calderon, N., & Lundgren, T. (2011) Bacterial colonization of the implant–abutment interface using an in vitro dynamic loading model. *J Periodontol*, 82(4), 613–8. doi: 10.1902/jop.2010.100415.

- [8] Majkl, S. B. (2015) *Dental'naya implantologiya. Khirurgicheskie aspekty [Dental implantology. Surgical aspects]*. Moscow: Medpress-inform.
- [9] Nayak, A. G., Fernandes, A., Kulkarni, R., Ajantha, G. S., Lekha, K., & Nadiger, R. (2014) Efficacy of antibacterial sealing gel and O-ring to prevent microleakage at the implant abutment interface: an in vitro study. *J Oral Implantol.*, 40(1), 11–4. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-10-00167.
- [10] Mehta, A., Shukla, R., & Sodhi, S. P. S. (2014) Healing after gingivectomy by electrosurgery & periodontal knives. Moscow: Lap lambert academic publishing.
- [11] Kalmin, O. V., & Fedorova, M. G. (2013) Morfologicheskie izmeneniya tkanej v zone implantatsii. Moscow: Lap lambert academic publishing.
- [12] D'Ercole, S., Scarano, A., Perrotti, V., Mulatino, J., Piattelli, A., Iezzi, G., & Tripodi, D. J. (2011) Implants with external hexagon and conical implant–abutment connections: An in vitro study of the bacterial contamination. *Oral Implantol*, 40(1), 30–6. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00121.
- [13] Samoilenko, I. A. (2016) *Reabilitatsiini zakhody, taktyka antyoksydantnoi ta imunokorehuychoi terapii pry dentalnii implantatsii u khvorykh na heneralizovanyi parodontyt (Avtoref. dis...kand. med. nauk)*. [Rehabilitation measures, tactics of antioxidant and immunocorrective therapy for dental implantation in patients with generalized periodontitis]. (Extended abstract of candidate's thesis). Poltava. [in Ukrainian].
- [14] Nechaeva, N. K. (2016) *Konusno-luchevaya tomografiya v dental'noj implantologii [Cone-ray tomography in dental implantology]*. Moscow: GEOTAR-Media. [in Russian].
- [15] Kaushal, S. & Pal, A. S. (2014) *Dental Implants and its design*. Moscow: LAP Lambert Academic Publishing.

Optimization of L-arginine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography method

L. I. Kucherenko^{1,2}, O. V. Khromylova¹, I. A. Mazur^{1,2}, Z. B. Moriak¹

¹Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine, ²SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine

Cardiovascular diseases are the leading cause of death and disability in most countries of the world. Therefore, the crucial task of pharmacy and medicine is the creation of drugs for the treatment of these pathologies. As a result of pharmacological studies, the optimal ratio of L-arginine with thiotriazoline – 4:1 was found. It was proposed to use modern, high-precision method of high-performance liquid chromatography (HPLC) to determine the active substances in the dosage form.

Objective. The purpose of our study is to develop a method for the simultaneous determination of L-arginine and thiotriazoline standardization in model mixture by high-performance liquid chromatography, in particular the selection of the mobile and stationary phase.

Materials and methods. L-arginine (manufactured by Sigma-Aldrich, China), thiotriazoline (manufactured by the State Enterprise Chemical Reagents Plant of the Scientific and Technological Complex Institute of Single Crystals of the National Academy of Sciences of Ukraine) was used for the study. The studies were carried out using a modular BISCHOFF HPLC system (BISCHOFF Analysentechnik GmbH, Germany) with a Lambda 1010 spectrophotometric detector.

Results. At first, the determination was carried out on the reverse phase, with L-arginine practically not retained (coming out at the "dead volume"), and the use of cyanated phase did not significantly affect the retention of L-arginine. Further, the retention time of L-arginine increased slightly under ion-pair chromatography on the reversed phase, in determining and using the eluent with tetrabutylammonium. The most acceptable result was obtained by using an ion buffer reagent acid buffer – 0.05 % solution of trifluoroacetic acid.

Conclusion. Thus, according to the obtained results, we believe that the use of an acid buffer – 0.05 % solution of trifluoroacetic acid is one of the promising ways for the simultaneous determination of L-arginine with thiotriazoline in the model mixture along with the ion-pair reagent. In the future, we are going to use this technique for the standardization of a combined drug which includes L-arginine and thiotriazoline, in solid and liquid dosage forms.

Key words:

L-arginine, thiotriazoline, HPLC, cardiovascular diseases, ischemia.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (6), 837–840

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.6.146760

E-mail:

hromyleva.olga@gmail.com

Підбір оптимальних умов аналізу суміші L-аргініну з тіотриазоліном методом високоефективної рідинної хроматографії

Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, І. А. Мазур, З. Б. Моряк

Серцево-судинні захворювання – основна причина смертності та інвалідності населення в багатьох країнах світу. Тому актуальним завданням фармації та медицини є створення лікарських препаратів для лікування цих патологій. У результаті фармакологічних досліджень виявили оптимальне співвідношення L-аргініну з тіотриазоліном – 4:1. Для визначення діючих речовин у лікарській формі запропонували використовувати сучасний високочутливий метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Мета роботи – розроблення методики одночасного визначення L-аргініну та тіотриазоліну в модельній суміші методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), як-от підбір рухомої та нерухомої фази.

Матеріали та методи. Для досліджень використовували L-аргінин (виробник «Sigma-Aldrich», КНР), тіотриазолін (ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України). Дослідження здійснили з використанням модульної системи ВЕРХ BISCHOFF (BISCHOFF Analysentechnik GmbH, ФРН) зі спектрофотометричним детектором Lambda 1010.

Результати. Спочатку визначення проводили на оберненій фазі, при цьому L-аргінин практично не утримується (виходить на «мертвому об'ємі»), а використання ціанованої фази позбавило змоги суттєво вплинути на утримування L-аргініну. Далі при визначенні в умовах іонпарної хроматографії на оберненій фазі й використанні елюенту з тетрабутиламонієм дещо збільшився час утримування L-аргініну, а найбільш прийнятний результат отримали, використовуючи поряд з іонпарним реагентом кислого буфера 0,05 % розчину трифтороцтової кислоти.

Висновки. Відповідно до отриманих результатів вважаємо перспективним для одночасного визначення L-аргініну з тіотриазоліном у модельній суміші використовувати поряд з іонпарним реагентом кислий буфер – 0,05 % розчин трифтороцтової кислоти. Надалі цю методику плануємо використовувати для стандартизації комбінованого лікарського препарату, до складу якого входять L-аргінин і тіотриазолін у твердих і рідких лікарських формах.

Ключові слова:

L-аргінин, тіотриазолін, ВЕРХ, серцево-судинні захворювання, ішемія.

Зaporozhskyi meditsynskyi zhurnal. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 837–840

Подбор оптимальных условий анализа смеси L-аргинина с тиотриазолином методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Л. И. Кучеренко, О. В. Хромилёва, И. А. Мазур, З. Б. Моряк

Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смертности и инвалидности населения в большинстве стран мира. Поэтому актуальной задачей фармации и медицины является создание лекарственных препаратов для лечения данных патологий. В результате проведенных фармакологических исследований установлено оптимальное соотношение L-аргинина с тиотриазолином – 4:1. Для определения действующих веществ в лекарственной форме предложено использовать современный, высокочувствительный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Ключевые слова:

L-аргинин, тиотриазолин, ВЭЖХ, сердечно-сосудистые заболевания, ишемия.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 837–840

Цель работы – разработка методики одновременного определения L-аргинина и тиотриазолина в модельной смеси методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), а именно подбор подвижной и неподвижной фазы.

Материалы и методы. Для исследований использовали L-аргинин (производитель «Sigma-Aldrich», КНР), тиотриазолин (ГП «Завод химических реактивов» НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины). Исследования проводили с использованием модульной системы ВЭЖХ BISCHOFF (BISCHOFF Analysentechnik GmbH, ФРГ) со спектрофотометрическим детектором Lambda 1010.

Результаты. Сначала определение проводили на обращенной фазе, при этом L-аргинин практически не удерживается (выходит на «мертвом объеме»), а использование цианированной фазы не позволило существенно повлиять на удерживание L-аргинина. Далее при определении в условиях ионпарной хроматографии на обращенной фазе и использовании элюента с тетрабутиламмонием несколько увеличилось время удерживания L-аргинина, а наиболее приемлемый результат был получен при использовании наряду с ионпарным реагентом кислого буфера – 0,05 % раствора трифторуксусной кислоты.

Выводы. Согласно полученным в ходе работы результатам считаем перспективным для одновременного определения L-аргинина с тиотриазолином в модельной смеси использовать наряду с ионпарным реагентом кислый буфер – 0,05 % раствор трифторуксусной кислоты. В дальнейшем эту методику планируем использовать для стандартизации комбинированного лекарственного препарата, в состав которого входят L-аргинин и тиотриазолин в твердых и жидких лекарственных формах.

Cardiovascular diseases are the leading cause of death and disability in most countries of the world. Brain strokes affect up to 35 % of the adult able-bodied population of Ukraine, while up to 25 % of survivors need outside help for the rest of their days. Therefore, the crucial task of pharmacy and medicine is the creation of drugs for the treatment of these pathologies [1,2]. Recently, the issue of the role of nitrogen oxide system, as well as substances related to its metabolism in the prevention of cardiovascular diseases, has been actively discussed. The metabolic precursor of nitric oxide (NO) – the neurotransmitter amino acid L-arginine is of particular interest. The search for the possibility of enhancing the protective properties of L-arginine by combining with substances capable of improving the energy supply of the ischemic myocardium and increasing the bioavailability formed from NO L-arginine is also of undoubted interest. Such substances include thiotriazoline. Thiotriazoline is able to enhance the cardioprotective effect of L-arginine potentiating its NO-mimetic mechanism [3,4]. As a result of the carried out pharmacological studies, the optimal ratio of L-arginine with thiotriazoline – 4:1 was found [3,4]. Such dosage form as tablets was offered for a new combination drug. To date, modern physical-chemical methods of analysis are increasingly being used to standardize drugs. In connection with this, it was offered to use a modern high-precision method of high-performance liquid chromatography (HPLC) to determine the active substances in the dosage form. This

method allows simultaneously carrying out both identification and quantitation the of active substances in one weight [5–7]. For this, firstly, it is necessary to select the optimal conditions for the analysis of active substances (L-arginine and thiotriazoline), namely the mobile and stationary phases.

Objective

The purpose of study: to develop a method for the simultaneous determination of L-arginine and thiotriazoline standardization in a model mixture by high-performance liquid chromatography, in particular the selection of the mobile and stationary phase.

Materials and methods

L-arginine (manufactured by Sigma-Aldrich, China), thiotriazoline (manufactured by the State Enterprise Chemical Reagents Plant of the Scientific and Technological Complex Institute of Single Crystals of the National Academy of Sciences of Ukraine) was used for the study. The studies were carried out using a modular BISCHOFF HPLC system (BISCHOFF Analysentechnik GmbH, Germany) with a Lambda 1010 spectrophotometric detector. In this work we used the following columns: Prontosil 120-5-CN, Hypersil ODS-C18-5u. Water; 0.05 % aqueous solution of trifluoroacetic acid; Bu₄NHSO₄ 3.4 g/l in water; Bu₄NHSO₄ 3.4 g/l,

Table 1. The results of the determination of L-arginine and thiotriazoline by HPLC

Sl.No.	Column	Eluent	λ, nm	T _R , min.		Note
				A	T	
1	Prontosil 120-5-CN	Water	210	1.6	2.3	Aqueous solutions with a concentration of 0.04 mg/ml of L-arginine and thiotriazoline. Double peaks near dead column volume
2	Prontosil 120-5-CN	0.05 % aqueous solution of trifluoroacetic acid	210	~2	4.1	Solutions in the eluent with a concentration of 0.04 mg/ml L-arginine and thiotriazoline. Acceptable peak shape and thiotriazoline retention time. Negative or double peaks of L-arginine.
3	Hypersil ODS-C18-5u	Bu ₄ NHSO ₄ 3.4 g/l aqueous	210	~2.5	~8	A solution in an eluent with a concentration of 0.04 mg/ml arginine and thiotriazoline. Fuzzy peak of L-arginine. Double peak of thiotriazoline.
4	Hypersil ODS-C18-5u	Bu ₄ NHSO ₄ 3.4 g/l, 0.02M Na ₂ HPO ₄ aqueous	210	~2.5	~12	A solution in an eluent with a concentration of 0.04 mg/ml L-arginine and thiotriazoline. High background. Negative peak of arginine. Double peak of thiotriazoline.
5	Hypersil ODS-C18-5u	Bu ₄ NHSO ₄ 3.4 g/l, 0.05% aqueous solution of trifluoroacetic acid	210	2.3	5.2	Solutions in an eluent with 1:1 concentrations of L-arginine and thiotriazoline (0.4 mg/ml). In general, the shape of the peaks has improved. Unidentified peak in 10 min

A: L-arginine, T: thiotriazoline; TR: peak retention time of analyte.

0.02 M Na_2HPO_4 in water; Bu_4NHSO_4 3.4 g/l, 0.05 % solution of trifluoroacetic acid in water were used as the eluents. In the course of work, glass measuring utensils (class A) were used. The concentrations of active substances were studied in the range from 0.04 mg/ml to 0.4 mg/ml.

Results and discussion

According to the literature data, the determination of aliphatic amino acids by HPLC, considering their low absorption, is usually carried out after their preliminary derivatization by various modifying reagents [7–9]. However, with the simultaneous determination of L-arginine and thiotriazoline, the use of such derivatization would be impractical. Therefore, in choosing the method of analysis, we stopped at detection in a wavelength of 210 nm without modification of L-arginine.

At first, the determination was carried out on the reverse phase, with L-arginine practically not retained (coming out at the “dead volume”), and the use of cyanated phase did not significantly affect the retention of L-arginine.

Further, the retention time of L-arginine increased slightly under ion-pair chromatography on the reversed phase, in determining and using the eluent with tetrabutylammonium. The most acceptable result was obtained by using an ion buffer reagent acid buffer – 0.05 % solution of trifluoroacetic acid (Table 1).

Therefore, ion-pair chromatography using an acid buffer – 0.05% trifluoroacetic acid solution (Table 1, item 5) was offered to determine L-arginine with thiotriazoline in a model mixture.

The studies were carried out using a modular BIS-CHOFF HPLC system (BISCHOFF Analysentechnik GmbH, Germany) with a Lambda 1010 spectrophotometric detector.

Analysis conditions:

- Column Hypersil ODS-C18-5u, 4.6 × 250 mm, particle diameter 5 μm.
- Eluent: an aqueous solution containing 3.4 g/l Bu_4NHSO_4 and 0.05 % trifluoroacetic acid.
- Mobile phase rate: 1 ml/min.
- Detector analytical wavelength: 210 nm.
- Injection volume: 20 μl.

Under these conditions, the retention time of the thiotriazoline peak is about 5.4 min, the retention time of the L-arginine peak is about 2.4 min.

Preparation of solution.

Solution 1. 0.01 g (accurate weight) of thiotriazoline is dissolved in 5 ml of eluent in a volumetric flask for 25.0 ml and brought to the mark with the eluent. A solution with a concentration of 0.4 mg/ml is obtained (Fig. 1).

Solution 2. 0.01 g (accurate weight) of L-arginine is dissolved in 5 ml of eluent in a volumetric flask for 25.0 ml and brought to the mark with the eluent. A solution with a concentration of 0.4 mg/ml is obtained (Fig. 2).

Solution 3. 0.01g (accurate weight) of thiotriazoline and 0.01g (accurate weight) of L-arginine are dissolved in 10 ml of eluent in a volumetric flask for 25.0 ml and brought to the mark with an eluent. A solution with a concentration of 0.4 mg/ml of each component is obtained (Fig. 3).

According to modern requirements, we have calculated such factors as the distribution coefficient, the number of theoretical plates, the symmetry factor to determine the efficiency and selectivity of the method.

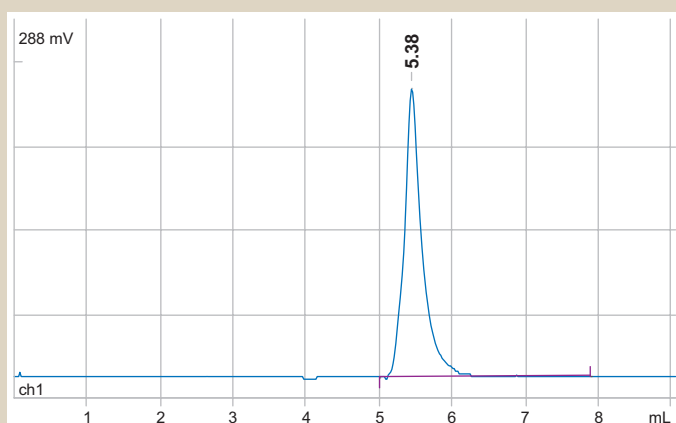


Fig. 1. Chromatogram of thiotriazoline solution.

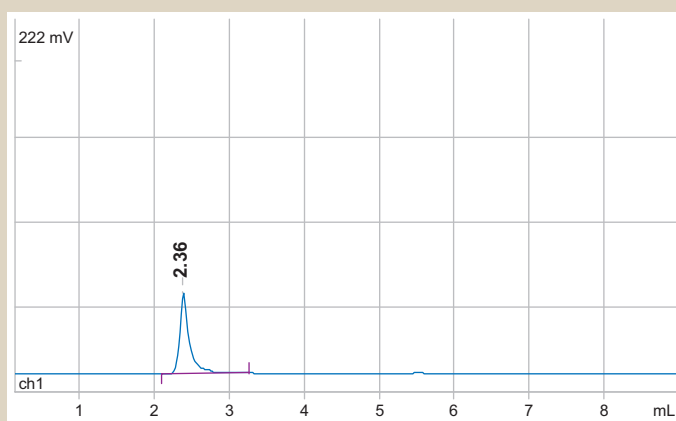


Fig. 2. Chromatogram of L-arginine solution.

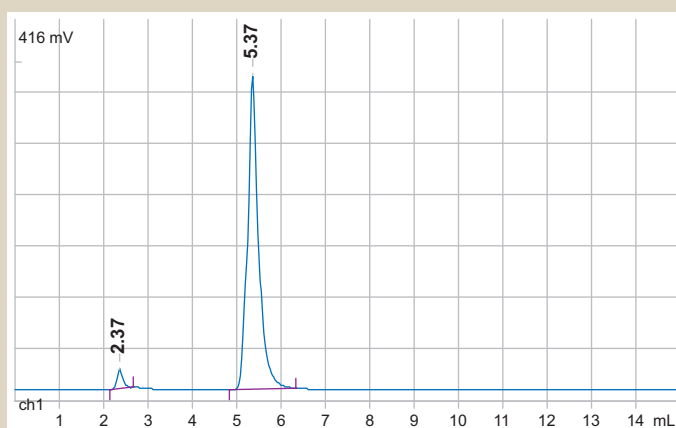


Fig. 3. A chromatogram of the solution of the thiotriazoline and L-arginine mixture with a content of 0.4 mg/ml.

As a result, the following parameters for the suitability of the chromatographic system were obtained: the efficiency of the chromatographic system, calculated by the peak of L-arginine was 2160 theoretical plates, by the peak of thiotriazoline – 3993 theoretical plates; the distribution coefficient of the peaks of L-arginine and thiotriazoline was 11.6; the symmetry factor of the L-arginine peak is – 1.25, thiotriazoline – 1.0).

Conclusions

Thus, according to the obtained results, we suppose that the use of an acid buffer – 0.05 % solution of trifluoroacetic acid is one of the promising ways for the simultaneous determination of L-arginine with thiotriazoline in the model mixture along with the ion-pair reagent. In the future, we are going to use this technique for the standardization of a combined drug which includes L-arginine and thiotriazoline, in solid and liquid dosage forms.

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

Information about authors:

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Vice-President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Khromylova O. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Mazur I. A., Dr.hab., Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Moriak Z. B., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, віце-президент НВО «Фарматрон», Запоріжжя, Україна.

Хромильова О. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Мазур І. А., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, президент НВО «Фарматрон», Запоріжжя, Україна.

Моряк З. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, вице-президент НПО «Фарматрон», Запорожье, Украина.

Хромилёва О. В., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Мазур И. А., д-р фарм. наук, профессор, каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, президент НПО «Фарматрон», Запорожье, Украина.

Моряк З. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Надійшло до редакції / Received: 19.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 03.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 04.05.2018

References

- [1] Mazur, I. A., Chekman, I. S., & Belenichev, I. F. (2007). *Metabolitotropnye preparaty [Metabolitotropic Drugs]*. Zaporozhye. [in Russian].
- [2] Mazur, I. A., Voloshin, N. A., Chekman, I. S., Zimenkovskij, B. S., & Stec, V. R. (2005). Tiotriazolin: farmakologicheskie aspektu i klinicheskoe primeneniye [Thiotriazoline: pharmacological aspects and clinical usage]. *Novosti medicyny i farmacii*, 160. [in Russian].

- [3] Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., & Kucherenko, L. I. (2011). Razrabotka lekarstvennykh sredstv na osnove fiksirovannykh kombinacij s antioksidantami – perspektivnoe napravlenie sovremennoj farmakologii [The development of medicines based on fixed combinations with antioxidants is a promising area of modern pharmacology]. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*, 5, 199–200. [in Russian].
- [4] Mazur, I. A., Kucherenko, L. I., Belenichev, I. F., Khromylova, O. V., Siusiuka, V. H. (patentee) (2016) Patent na vynakhid 110597 Ukraina, MPK (2015.01) A61K 31/198 (2006.01), A61K 9/00. Kombinovanyi likarskyi zasib hepatoprotektonoi, kardioprotektonoi, platsentoprotektyvnoi, tokolitychnoi i NO-mimetychnoi dii [Patent 110597, Ukraine, IPC; (2015.01) A61K 31/198 (2006.01), A61K 9/00. Combination Drug with Hepatoprotective, Cardioprotective, Placentoprotective, Tocolytic and NO-Mimetic Action]. *Biuletyn*, 1. [in Ukrainian].
- [5] Kucherenko, L., Belenichev, I., Mazur, I., & Khromylova, O. (2017). Methabolitotropic aspects of cardioprotective action of new combined medicine based on L-Arginine and Thiotriazolin at modeling of myocardial infarction. *Asian J Pharm Clin Res*, 10(10), 158–161.
- [6] Pakhomov, V. P. (2003). Khromatohrafiya u khimiko-farmatsevtichnykh doslidzhenniakh [Chromatography in chemical and pharmaceutical studies]. *Khimicheskij farmatsevticheskij zhurnal*, 37(8), 55–56. [in Ukrainian].
- [7] Oiestad, E. L., Johansen, U., & Christophersen, A. S. (2007). Drug screening of preserved oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem*, 53, 300–309. doi: 10.1373/clinchem.2006.074237.
- [8] Sadek, P. (2009). *Rastvoriteli dlya VE'ZHKH [Solvents for HPLC]*. Moscow: Binom. Laboratoriya znanij. [in Russian].
- [9] Saprykin, L. V. (2006). Praktika i metodicheskie osnovy vysokoe'fektivnoj zhydkostnoj khromatografii [Practical and methodological foundations of high-performance liquid chromatography]. Krasnodar. [in Russian].

The role of bariatric surgery and appetite-related hormones metabolism in obesity treatment: a literature review

A. O. Nykonenko, Ye. I. Haidarzi, O. S. Nykonenko, M. H. Holovko, A. S. Protsenko

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The most frequently performed surgical interventions in the treatment of obesity are the laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG), laparoscopic greater curve plication (LGCP), laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). Along with effective weight loss, these operations lead to changes in the production of appetite-related hormones that play an important role in the endocrine regulation of energy metabolism.

The aim was to learn the role and interaction of the above-mentioned bariatric operations (LSG, LGCP and RYGB) and appetite-related hormones (ghrelin, leptin, adiponectin) metabolism in obesity treatment using scientific literature data with considering famous obesity surgeons' point of view.

Materials and methods. The current review was conducted by searching the following databases in Internet: PubMed, Scopus and Google Scholar, using combination of keywords for the bariatric surgery and appetite-related hormones metabolism.

Results. Our review shows that the above-mentioned surgeries (LSG, LGCP, RYGB), aimed to the treatment of obesity, directly lead to a decrease in body mass index and weight loss and, indirectly, through the adipose tissue function, have different significant effects on energy balance and appetite-related hormones levels. The anatomical and physiological changes described in the review are most likely caused by the above-mentioned surgical procedures.

Conclusions. Nowadays LSG, LGCP and RYGB are the most effective operations in obesity treatment with a strong similarity. There is a close interaction between BMI and fat tissue loss, caused by above-mentioned bariatric surgery, with appetite-related hormones levels. However, the surgical effects on this process in each case have been not enough studied and requires further work in this direction.

Key words:

obesity, bariatric surgery, appetite-regulating hormone.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (6), 841–847

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.6.146775

E-mail:
nikonandra@gmail.com

Роль бариатричної хірургії та метаболізму гормонів апетиту в лікуванні ожиріння: огляд літератури

А. О. Никоненко, Є. І. Гайдаржі, О. С. Никоненко, М. Г. Головко, А. С. Проценко

Одними з найчастіших хірургічних втручань, які виконують під час лікування ожиріння, є лапароскопічна рукавна резекція шлунка (ЛРРШ), лапароскопічна плікація великої кривини шлунка (ЛПВКШ), лапароскопічне шунтування шлунка за Ру (ЛШШР). Поряд з ефективною втратою ваги ці операції призводять до змін у продукції гормонів апетиту, котрі відіграють важливу роль в ендокринній регуляції енергетичного обміну.

Мета роботи – вивчити роль і взаємодію названих бариатричних операцій (ЛРРШ, ЛПВКШ і ЛШШР) і метаболізму гормонів, що пов'язані з регуляцією апетиту, в лікуванні ожиріння за даними наукової літератури, враховуючи погляди відомих бариатричних хірургів.

Матеріали та методи. Огляд здійснили шляхом виконання пошуку в базах даних мережі Інтернет PubMed, Scopus і Google Scholar, використовуючи комбінацію ключових слів, що стосуються бариатричної хірургії та метаболізму гормонів, котрі пов'язані з регуляцією апетиту.

Результати. Аналізовані операції (ЛРРШ, ЛПВКШ і ЛШШР) спрямовані на лікування ожиріння, безпосередньо призводять до ефективного зниження індексу маси тіла та втрати ваги, а також опосередковано, через функцію жирової тканини істотно впливають на енергетичний баланс і рівні гормонів, що пов'язані з регуляцією апетиту. Описані анатомічні та фізіологічні зміни, ймовірно, викликані виконанням цих хірургічних втручань.

Висновки. Лапароскопічна рукавна резекція шлунка (ЛРРШ), лапароскопічна плікація великої кривини шлунка (ЛПВКШ), лапароскопічне шунтування шлунка за Ру (ЛШШР) – найбільш ефективні операції в лікуванні ожиріння, мають подібні ефекти. Наявна тісна взаємодія між індексом маси тіла та втратою жирової тканини, що викликана цими бариатричними втручаннями, з рівнем гормонів, які пов'язані з регуляцією апетиту. Проте хірургічні ефекти на цей процес у кожному випадку є недостатньо вивченими та потребують продовження роботи в цьому напрямі.

Ключові слова:

ожиріння, бариатрична хірургія, гормон апетиту.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 841–847

Роль бариатрической хирургии и метаболизма гормонов аппетита в лечении ожирения: обзор литературы

А. А. Никоненко, Е. И. Гайдаржи, А. С. Никоненко, Н. Г. Головко, А. С. Проценко

Одними из самых частых хирургических вмешательств, выполняемых при лечении ожирения, являются лапароскопическая рукавная резекция желудка (ЛРРЖ), лапароскопическая пликация большой кривизны желудка (ЛПБКЖ), лапароскопическое шунтирование желудка по Ру (ЛШЖР). Наряду с эффективной потерей веса эти операции приводят к изменениям в продукции гормонов аппетита, которые играют важную роль в эндокринной регуляции энергетического обмена.

Ключевые слова:

ожирение, бариатрическая хирургия, гормон аппетита.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 841–847

Цель работы – изучение роли и взаимодействия указанных бариатрических операций (ЛПРЖ, ЛПБКЖ и ЛШЖР) и метаболизма гормонов, связанных с регуляцией аппетита, в лечении ожирения по данным научной литературы с учетом отдельной точки зрения известных бариатрических хирургов.

Материалы и методы. Обзор проведен путем проведения поиска в базах данных сети Интернет PubMed, Scopus и Google Scholar, используя комбинацию ключевых слов, касающихся бариатрической хирургии и метаболизма гормонов, связанных с регуляцией аппетита.

Результаты. Анализируемые операции (ЛПРЖ, ЛПБКЖ и ЛШЖР), направленные на лечение ожирения, непосредственно приводят к эффективному снижению индекса массы тела и потере веса и опосредованно, через функцию жировой ткани оказывают значительное влияние на энергетический баланс и уровень гормонов, связанных с регуляцией аппетита. Описанные в обзоре анатомические и физиологические изменения, вероятно, вызваны выполнением указанных хирургических вмешательств.

Выводы. Лапароскопическая рукавная резекция желудка, лапароскопическая пликация большой кривизны желудка, лапароскопическое шунтирование желудка по Ру – наиболее эффективные операции в лечении ожирения с похожим эффектом. Существует тесное взаимодействие между индексом массы тела, потерей жировой ткани, вызванной анализируемыми бариатрическими вмешательствами, с уровнем гормонов, связанных с регуляцией аппетита. Однако хирургические эффекты на этот процесс в каждом отдельном случае недостаточно изучены и требуют дальнейшей работы в этом направлении.

Introduction

Nowadays, morbid obesity is one of the most common diseases in the world and represents a global problem for the world's population [1,2]. In recent years, there has been a significant increase in the number of patients suffering from overweight and obesity, which is reaching of epidemic proportions and requires action to address the problem [3]. According to the literature, more than 1.9 billion people aged over 18 are overweight, with 600 million of them are obese of varying severity [4]. As an important component of the metabolic syndrome, the presence of obesity significantly increases the risk of the dangerous diseases and conditions such as type II diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease, osteoarthritis, sleep apnea, nonalcoholic fatty liver, rectum, colon, pancreas cancers, dyslipidemia, and related, often fatal, cardiovascular complications [3,5–9]. In view of this, the treatment of obesity is becoming more widespread [10–12]. Currently, treatment of obesity successfully amenable to bariatric surgery, and the proportion of surgical techniques has steadily increased [13–18]. Today, the most frequently performed surgical interventions in the surgical treatment of obesity are the laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG), laparoscopic greater curve plication of the stomach (LGCP), laparoscopic gastric bypass (RYGB) [2,9,19–24]. Such operations are quite effective in a significant reduction in the body mass, a decrease in blood cholesterol and glucose levels and are associated with low rates of surgical complications [24–28]. At the same time, these surgical interventions change the levels of appetite-related hormones (ghrelin, leptin and adiponectin) due to various technical aspects, which play a great role in energy metabolism [29–37]. The role of these anatomical and physiological effects in obesity treatment have been not enough investigated and continue to be discussed by obesity surgeons.

The aim

The aim of this work was to study the role and interaction of the above-mentioned bariatric operations (LSG, LGCP and RYGB) and appetite-related hormones (ghrelin, leptin, adiponectin) metabolism in obesity treatment using scientific literature data with considering famous obesity surgeons' point of view.

Materials and methods

The current review was conducted by searching the following databases: PubMed, Scopus, and Google Scholar. We use combination of keywords relating to bariatric surgery and appetite hormones metabolism: bariatric surgery, metabolic syndrome, appetite hormones, laparoscopic sleeve gastrectomy, laparoscopic greater curve plication, laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass, ghrelin, leptin and adiponectin. The publications in English language from 1998 to the present day were included. All founded duplicate articles were removed, topics and abstracts of the articles were reviewed and irrelevant studies were excluded.

Results

Nowadays, the endocrine status of adipose tissue is of particular interest. Studies show that adipose tissue is highly active endocrine organ that produces a number of hormones involved in the regulation of energy metabolism, among which leptin, ghrelin and adiponectin deserve special attention [38].

Leptin – adipose tissue hormone responsible for satiety and plays an important role in the regulation of body weight [39]. Leptin is produced mainly by adipocytes and acts as a link between adipose tissue and hypothalamic centers, although its products are seen in other organs and tissues: the bottom area of the stomach, skeletal muscle, liver, placenta [40,41]. This hormone acts on the central nervous system by inhibiting food intake and stimulating the feeling of hunger and energy expenditure. The level of leptin is directly proportional to the amount of adipose tissue. In patients with anorexia the level of leptin is sharply reduced, and increases in weight gain. Mutations in the gene encoding leptin or its receptor cause pathological neuroendocrine dysfunction and obesity [42–44]. In addition, a decrease in leptin level leads to a decrease in matrix metalloproteinase – 8, which leads to a remission of diabetes mellitus in obese patients [45]. This proved that leptin is a specific marker of weight loss, fat mass loss and its decreasing level can denote effectiveness of bariatric surgery [28]. After bariatric surgery, the size of the adipocytes decreases and the expression of leptin increases. Thus, the function of adipocytes is modified, which consists in an improved transfer of leptin [46].

Ghrelin is one of the most important proteohormones involved in the formation of hunger. The physiological feeling of hunger during a negative energy balance is a primitive survival function, the centers of which are located in the older parts of the brain – the hypothalamus and the hindbrain. The sense of appetite for hedonic food, based on a sense of taste, smell, appearance, appears in the mesolimbic system and the frontal cortex of the brain. These systems are closely interrelated. A more progressive hedonic system can become dominant in this interaction. So, hormone ghrelin is able to change the hedonic perception of food and convey a sense of desire to use it even with a positive energy balance [47]. This can explain the obesity epidemic, associated with a bias in the production of foodstuffs with an attractive appearance, taste, smell. Hedonic systems become dominant, thereby increasing the feeling of hunger, and homeostatic systems remain stable [48]. Simultaneously, several other hormones has a significant effect on appetite and energy balance. Ghrelin is synthesized from prohormone in mucosal epithelial cells of gastric fundus and only a small part of this hormone is synthesized in the placenta, kidney, pituitary and hypothalamus [49,50]. A number of studies have confirmed the effect of prohormone (unacylated) ghrelin, which is more than 90 % of total ghrelin, on the sensitivity of cells to insulin, metabolism, muscle regeneration and protection of β -cells [51,52]. Large numbers of the receptors to ghrelin are found in adipose tissue, which emphasizes its role in the regulation of energy metabolism [53]. According to studies, ghrelin stimulates food intake and hunger center, strengthens the peristalsis of the stomach, accelerating its emptying, thus causing the urge to eat [54,55]. An interesting fact is that ghrelin is significantly increased in patients on a low-calorie diet, and stomach bypass surgery reduces the content of ghrelin in plasma [56,57]. This confirms the notion that ghrelin concentration may be in direct correlation with the stomach size and the different types of operations for gastric surface area restriction differently may influence its plasma concentration, and thus the metabolic processes in the body related to obesity treatment and weight loss [58–60].

In addition to the above-mentioned hormones, adipose tissue secretes *adiponectin* – collagenous protein known as adipocyte-specific hormone that affects the carbohydrate and fat metabolism [61–63]. The role of this protein in the plasma is varied, and its effects on the organs and tissues are sufficiently wide [64]. The most important of them are the reduction of insulin resistance and lowering blood glucose levels as well as anti-inflammatory and antiatherogenic effects [65–68]. The level of adiponectin decreases in obesity, thereby reducing insulin sensitivity and increasing the risk of cardiovascular diseases [69,70]. A number of studies have revealed a certain dependence of the adiponectin level on body weight changes: with a slight increase in body weight the level of adiponectin increases and a significant increase in body weight (10–15 %) does not change the hormone level. In addition, an increase in body weight, characterized by the term «obesity» leads to a decrease in the adiponectin level. Thus, there is a certain threshold effect of the adiponectin level changing as a function of body weight [71,72].

Analysis of literature data showed, that the most frequently performed surgical interventions in the surgical

Table 1. The results of BMI before and after operation

Procedure	BMI		References
	Preoperative	Postoperative	
LSG	44.9 ± 3.4	29.6 ± 4.1	Kehagias I. 2011
	45.1 ± 3.6	29.0 ± 3.6	Karamanakos S.N., 2008
	44.7 ± 1.6	32.0 ± 10.4	Woelnerhanssen B., 2011
	44.7 ± 5.3	32.0 ± 5.0	Peteri R., 2012
	44.6 ± 3.5	30.48 ± 4.29	Talebpour M., 2017
LGCP	48.39 ± 4.89	30.13 ± 2.76	Talebpour M., 2017
	40.7	34.6 ± 6.3	Khidir N., 2017
	43.7 ± 5.7	32.9	Brethauer S.A., 2011
	38.0 ± 3.1	32.5 ± 3.8	Atlas H. et al., 2013
RYGB	43.0 ± 4.9	34.7 ± 6.11	Nykonenko et al. 2016
	45.8 ± 3.7	31.3 ± 3.9	Kehagias I. 2011
	46.6 ± 3.7	31.5 ± 3.4	Karamanakos S.N., 2008
	47.6 ± 2.0	31.1 ± 2.2	Woelnerhanssen B., 2011
	47.6 ± 6.8	31.1 ± 7.5	Peteri R., 2012
	46.2 ± 0.6	34.9 ± 0.8	Nestor De La Cruz-Munoz, 2013

obesity treatment, which affect weight loss and metabolism of appetite hormones, are the laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG), laparoscopic greater curvature plication of the stomach (LGCP), laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) [2,3,8,12,24,73–76]. Due to the surgical technique peculiarities for various types of these operations, one or another effect on body weight reduction and changes in metabolism of appetite hormones that play an important role in the successful obesity and metabolic syndrome treatment is achieved.

So, at LSG the tube is formed from the stomach by its resection along the greater curvature to decrease food intake and reduce body weight associated with it [77]. RYGB is a bypass operation in which a small gastric pouch is formed and most of the digestive stomach is excluded. Thus, the food goes from the esophagus directly into the formed small gastric pouch, and then is drained into the small intestine, ie, bypassing the duodenum, gets directly into the distal small intestine [78]. Gastric bypass surgery provides significant weight loss with minimum complications [79]. LGCP is a restrictive bariatric procedure without gastrectomy [80]. The innovation of LGCP raised some question about its effectiveness compared to traditionally used techniques such as LSG [76]. LGCP is a novel technique avoiding stomach resection – the gastric volume reduction is performing due to invagination and cross linking of its walls (plication) [24,73,76,80]. Another advantageous feature of LGCP is its reversibility. The greater curve of stomach is sutured vertically in rows to reduce its volume and distention. This facilitates obese patients to intake less food with early satiety. The results showed that the LGCP procedure is very safe, effective, feasible and efficient with comparable early results to other restrictive procedures with minimal morbidities [8,24,74–76,80].

In terms of the *LGCP*, *RYGB*, *LSG* procedure effectiveness in BMI and weight loss, respectively, analysis indicated a similarity between them [24,28,76,79–86]. The BMI data for the operations are listed in *Table 1*.

Thus, in these studies we have found impressive results regarding weight loss and BMI reduction after LGCP, LSG and RYGB.

Table 2. The indicators of appetite-related hormones levels before and after operation

Procedure	Hormone	Preoperative	Postoperative	References
LSG	Ghrelin	127.5 ± 96.9 ng/l	87.5 ± 59.1 ng/l	Marek Bužga, 2014
		610.15 (449.8–775.0) pg/ml	342.0 (316.1–445.6) pg/ml	José Manuel Ramón, 2012
		76.8 ± 43.7 pmol/L	41.6 ± 11.3 pmol/L	Kalinowski P., 2017
	Leptin	44.2 ± 3.3 ng/mL	20.4 ± 2.8 ng/mL	B. Woelnerhanssen et al., 2011
		43.6 ± 11.9 µg/l	24.3 ± 13.3 µg/l	Marek Bužga, 2014
		34.940 (26.843–59.169) pg/ml	11.814 (10.059–23.450) pg/ml	José Manuel Ramón, 2012
Adiponectin	3.8 ± 1.8 nmol/L	1.5 ± 1.0 nmol/L	Kalinowski P., 2017	
	6.3 ± 0.4 µg/mL	9.6 ± 1.0 µg/mL	B. Woelnerhanssen et al., 2011	
LGCP	Ghrelin	14.5 ± 6.8 mg/l	24.8 ± 12.0 mg/l	Marek Bužga, 2014
		127.5 ± 96.9 ng/l	201.8 ± 101.1 ng/l	Marek Bužga, 2015
		53.6 ± 14.9 µg/l	23.3 ± 12.1 µg/l	Marek Bužga, 2015
RYGB	Ghrelin	16.3 ± 7.8 mg/l	25.8 ± 11.0 mg/l	Marek Bužga, 2015
		584.0 (493.0–645.4) pg/ml	730.0 (611.0–866.7) pg/ml	José Manuel Ramón, 2012
		74.6 ± 32.4 pmol/L	130.2 ± 124.3 pmol/L	Kalinowski P., 2017
RYGB	Leptin	45.7 ± 3.3 ng/mL	16.2 ± 4.5 ng/mL	B. Woelnerhanssen et al., 2011
		18.287 (13.728–31.883) pg/ml	3.454 (2.375–7.263) pg/ml	José Manuel Ramón, 2012
	Adiponectin	3.6 ± 1.6 nmol/L	1.3 ± 1.1 nmol/L	Kalinowski P., 2017
		5.6 ± 0.7 µg/mL	11.2 ± 1.5 µg/mL	B. Woelnerhanssen et al., 2011

Modern situation in surgical treatment of obesity shows that all operations (LSG, LGCP, RYGB) due to anatomical and physiological changes in the digestive system caused by the above mentioned technical aspects, along with effective weight loss and associated reduction in adipose tissue mass, lead to changes in the production and synthesis of hormones that are produced in adipose tissue and involved in the endocrine regulation of energy metabolism [64]. A number of studies have confirmed that the normalization of the hormonal profile in patients suffering from obesity occurs due to the reduction in the adipose tissue amount and does not depend on the method of surgical intervention [87]. Marek Bužga et al., 2014, 2015, José Manuel Ramón et al., 2012, B. Woelnerhanssen et al., 2011, marked significant changes in the levels of appetite hormones (leptin, adiponectin and ghrelin) and anthropometric indicators like weight and BMI after LSG, LGCP and RYGB. In their studies, all patients attained effective weight loss and different changes in ghrelin, leptin and adiponectin levels after bariatric surgery (LSG, LGCP, RYGB) [83,88–91] (Table 2).

Our review showed that *leptin* level has the tendency to decrease after different types of bariatric operations [88–91]. The changes in *ghrelin* levels are controversial after different types of bariatric surgery. A number of long-term studies have shown that in RYGB and LSG operations a comparable reduction in patient body weight occurs, but the ghrelin level increases in RYGB and decreases in LSG. Therefore, the level of ghrelin does not affect weight loss [88,90,91]. Surgery-mediated modulation of brain function via modified postoperative secretion of gut peptides and vagal nerve stimulation was identified as an underlying mechanism in weight loss and improvement of weight-related diseases. Increased basal and postprandial plasma levels of gastrointestinal hormones like glucagon-like peptide-1 and peptide YY that act on specific areas of the hypothalamus to reduce food intake, either directly or mediated by the vagus nerve, are observed after surgery while suppression of meal-induced ghrelin release is increased [92].

B. Woelnerhanssen et al., 2011, Marek Bužga et al. 2014, 2015 showed a tendency to increase in *adiponectin* levels in all patients after different types of bariatric

surgery until the 12-month follow-up period that proves the effectiveness of bariatric surgery in reduction of insulin resistance, lowering blood glucose levels and treatment of diabetes mellitus.

Thus, adipose tissue is not inert organ and may have functions over and beyond its role in energy depot in the body. Our review shows that fatty tissue – is an endocrine organ, playing an important role in a number of hormones secretion (leptin, ghrelin, adiponectin) and their receptors, involved in metabolic processes. The above-mentioned surgery (LSG, LGCP, RYGB), aimed to obesity treatment, lead to a decrease in fat mass, through the adipose tissue function, indirectly have different effects on energy balance and result in weight loss. However, their effects on the process in each case have been not enough studied and requires further work in this direction.

Conclusions

Our study showed that nowadays LSG, LGCP and RYGB are the most effective and safe operations in obesity and metabolic syndrome treatment with a strong similarity.

Important metabolic role of appetite hormones (ghrelin, leptin and adiponectin) in the development of obesity is sometimes controversial and at the present stage remains insufficiently studied.

The technical aspect of LSG, LGCP and RYGB effect on the metabolism of appetite hormones is not sufficiently clear and further study of this effect is essential.

Successful surgical treatment of obesity is impossible without extensive knowledge of the most common obesity surgeries technical aspects (LSG, LGCP and RYGB) and their effects on metabolic changes and appetite hormones levels (leptin, ghrelin and adiponectin).

Thus, the further studies of the bariatric surgical operations (LSG, LGCP and RYGB) effectiveness and the role of appetite hormones (leptin, ghrelin and adiponectin) metabolism in the obesity treatment with greater sample size and longer follow-up period are necessary.

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

Information about authors:

Nykonenko A. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Hospital Surgery Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Haidarzi Ye. I., MD, PhD, Associate Professor of the Hospital Surgery Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nykonenko O. S., MD, PhD, DSc, Academician of the NAMS of Ukraine, Corresponding Member of the NAS of Ukraine, Professor of the Surgery Department of Post-graduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Holovko M. H., MD, PhD, Associate Professor of the Hospital Surgery Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Protsenko A. S., MD, Master Student of the Hospital Surgery Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Никоненко А. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гайдаржі Є. І., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Никоненко О. С., академік НАМН України, чл.-кор. НАН України, д-р мед. наук, професор каф. хірургії ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Головко М. Г., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Проценко А. С., магістрант каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Никоненко А. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гайдаржи Е. И., канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Никоненко А. С., академик НАМН Украины, чл.-кор. НАН Украины, д-р мед. наук, профессор каф. хирургии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Головко Н. Г., канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Проценко А. С., магистрант каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 10.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 18.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 30.05.2018

References

- van Wissen, J., Bakker, N., Doodeman, H. J., Jansma, E. P., Bonjer, H. J., & Houdijk, A. P. J. (2016) Preoperative Methods to Reduce Liver Volume in Bariatric Surgery: a Systemic Review. *Obes. Surg.*, 26(2), 251–256. doi: 10.1007/s11695-015-1769-5.
- Arabi Basharic, F., Olyaei Manesh, A., Ranjbar Ezzat Abadi, M., Shiryazdi, S. M., Shabahang, H., & Jangjoo, A. (2016) Evaluation of laparoscopic sleeve gastrectomy compared with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for people with morbid obesity: a systematic review and meta-analysis. *Med. J. Islam. Repub. Iran*, 3, 354.
- Li, J. F., Lai, D. D., Lin, Z. H., Jiang, T. Y., Zhang, A. M., & Dai, J. F. (2014) Comparison of the long-term results of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy for morbid obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.*, 24(1), 1–11. doi: 10.1097/SLE.0000000000000041.
- World Health Organization. Overweight and Obesity. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Sjöström, L., Lindroos, A. K., Peltonen, M., Torgerson, J., Bouchard, C., Carlsson, B., et al. (2004). Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N. Engl. J. Med.*, 351(26), 2683–2693. doi: 10.1056/NEJMoa035622.
- Sjöström L. (2008) Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int. J. Obes. (Lond)*, 32(7), S93–97. doi: 10.1038/ijo.2008.244.
- Kwok, C. S., Pradhan, A., Khan, M. A., Anderson, S. G., Keavney, B. D., Myint, P. K., et al. (2014) Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.*, 173(1), 20–28. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.02.026.
- Abdelbaki, T. N., Sharaan, M., Abdel-Baki, N. A., & Katri, K. (2014) Laparoscopic gastric greater curvature plication versus laparoscopic sleeve gastrectomy: early outcome in 140 patients. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 10(6), 1141–1146. doi: 10.1016/j.soard.2014.03.014.
- Picot, J., Jones, J., Colquitt, J. L., Gospodarevskaya, E., Loveman, E., Baxter, L., & Clegg, A. J. (2009) The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.*, 13(41), 1–190, 215-357, iii-iv. doi: 10.3310/hta13410.
- Torpy, J. M., Lynn, C., & Livingston, E. H. (2012) JAMA patient page. Bariatric surgery. *JAMA*, 308(11), 1173.
- Hutcheon, D. A., Byham-Gray, L. D., Marcus, A. F., Scott, J. D., & Miller, M. (2017) Predictors of preoperative weight loss achievement in adult bariatric surgery candidates while following a low-calorie diet for 4 weeks. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 13(6), 1041–1051. doi: 10.1016/j.soard.2016.12.026.
- Wang, S., Li, P., Sun, X. F., Ye, N. Y., Xu, Z. K., & Wang, D. (2013) Comparison between laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity: a meta-analysis. *Obes. Surg.*, 23(7), 980–986. doi: 10.1007/s11695-013-0893-3.
- Colquitt, J. L., Pickett, K., Loveman, E., & Frampton, G. K. (2014) Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 8(8), CD003641 doi: 10.1002/14651858.CD003641.pub4.
- Trastulli, S., Desiderio, J., Guarino, S., Ciocchi, R., Scalercio, V., Noya, G., & Parisi, A. (2013) Laparoscopic sleeve gastrectomy compared with other bariatric surgical procedures: a systematic review of randomized trials. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 9(5), 816–829. doi: 10.1016/j.soard.2013.05.007.
- Dayer-Jankechova, A., Fournier, P., Allemann, P., & Suter, M. (2016) Complications After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass in 1573 Consecutive Patients: Are There Predictors? *Obes. Surg.*, 26(1), 12–20. doi: 10.1007/s11695-015-1752-1.
- Schauer, P. R., Bhatt, D. L., Kirwan, J. P., Wolski, K., Brethauer, S. A., Navaneethan, S. D., et al. (2014) Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 3-year outcomes. *N. Engl. J. Med.*, 370(21), 2002–2013. doi: 10.1056/NEJMoa1401329.
- Engin, A. (2017) Does Bariatric Surgery Improve Obesity Associated Comorbid Conditions. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 960, 545–570. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_24.
- Manterola, C., Pineda, V., Vial, M., Losada, H., & Muñoz, S. (2005) Surgery for morbid obesity: selection of operation based on evidence from literature review. *Obes. Surg.*, 15(1), 106–113. doi: 10.1381/0960892052993495.
- Kissler, H. J., & Settmacher, U. (2013) Bariatric surgery to treat obesity. *Semin. Nephrol.*, 33(1), 75–89. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.004.
- Reyes-Perez, A., Sanchez-Aguilar, H., Velazquez-Fernandez, D., Rodriguez-Ortiz, D., Mosti, M., & Herrera, M. F. (2016) Analysis of Causes and Risk Factors for Hospital Readmission After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes. Surg.*, 26(2), 257–260. doi: 10.1007/s11695-015-1755-y.
- Keren, D., Matter, I., & Rainis, T. (2016) Sleeve Gastrectomy in Different Age Groups: a Comparative Study of 5-Year Outcomes. *Obes. Surg.*, 26(2), 289–295. doi: 10.1007/s11695-015-1735-2.
- Rosenthal, R. J., Diaz, A. A., Arvidsson, D., Baker, R. S., Basso, N., Bellanger, D., et al. (2012) International sleeve gastrectomy expert panel consensus statement: best practice guidelines based on experience >12000 cases. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 8(1), 8–19. doi: 10.1016/j.soard.2011.10.019.
- Li, J., Lai, D., & Wu, D. (2016) Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Laparoscopic Sleeve Gastrectomy to Treat Morbid Obesity – Related Comorbidities: a Systemic Review and Meta-analysis. *Obes. Surg.*, 26(2), 429–442. doi: 10.1007/s11695-015-1996-9.
- Mui, W. L., Lee, D. W., Lam, K. K., & Tsung, B. Y. (2013) Laparoscopic greater curve plication in Asia: initial experience. *Obes. Surg.*, 23(2), 179–83. doi: 10.1007/s11695-012-0761-6.
- Peterli, R., Borbély, Y., Kern, B., Gass, M., Peters, T., Thurnheer, M., et al. (2013) Early results of the Swiss Multicentre Bypass or Sleeve Study (SM-BOSS): a prospective randomized trial comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Ann. Surg.*, 258(5), 690–694. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a67426.

- [26] Sjöström, L. (2013) Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J. Intern. Med.*, 273(3), 219–234. doi: 10.1111/joim.12012.
- [27] Pories, W. J. (2008) Bariatric surgery: risk and rewards. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 93(11 Suppl 1), S89–96. doi: 10.1210/jc.2008-1641.
- [28] Nykonenko, A. O., Haidarzi, Ye. I., & Bužga, M. (2016) Bone Metabolism Changes after Laparoscopic Greater Curvature Plication. A One-Year Study. *Zaporozhye medical journal*, 2(95), 64–69. doi: 10.14739/2310-1210.2016.2.69234.
- [29] Cummings, D. E., Weigle, D. S., Frayo, R. S., Breen, P. A., Ma, M. K., Dellinger, E. P., & Purnell, J. Q. (2002) Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med.*, 346(21), 1623–1630. doi: 10.1056/NEJMoa012908.
- [30] Rodieux, F., Giustii, V., D'Alessio, D. A., Suter, M., & Tappy, L. (2008) Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity (Silver Spring)*, 16(2), 298–305. doi: 10.1038/oby.2007.83.
- [31] Foschi, D., Corsi, F., Colombo, F., Vago, T., Bevilacqua, M., Rizzi, A., & Trabucchi, E. (2008) Different effects of vertical banded gastroplasty and Roux-en-Y gastric bypass on meal inhibition of ghrelin secretion in morbidly obese patients. *J. Invest. Surg.*, 21(2), 77–81. doi: 10.1080/08941930701883624.
- [32] Faraj, M., Havel, P. J., Phelis, S., Blank, D., Sinderman, A. D., & Cianflone, K. (2003) Plasma acylation-stimulation protein, adiponectin, leptin and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88(4), 1594–1602. doi: 10.1210/jc.2002-021309.
- [33] Karamanakos, S. N., Vagenas, K., Kalfarentzos, F., & Alexandrides, T. K. (2008) Weight loss, appetite suppression and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann. Surg.*, 247(3), 401–407. doi: 10.1097/SLA.0b013e318156f012.
- [34] Poumaras, D. J., & le Roux, C. W. (2010) Ghrelin and metabolic surgery. *Int. J. Pept.*, 2010, 217267. doi: 10.1155/2010/217267.
- [35] Abdeen, G., & le Roux, C. W. (2016) Mechanism Underlying the Weight Loss and Complications of Roux-en-Y Gastric Bypass. *Review. Obes. Surg.*, 26(2), 410–421. doi: 10.1007/s11695-015-1945-7.
- [36] Field, B. C. (2014) Neuroendocrinology of obesity. *Br. Med. Bull.*, 109, 73–82. doi: 10.1093/bmb/ldu001.
- [37] Yu, J. H., & Kim, M. S. (2012) Molecular mechanisms of appetite regulation. *Diabetes Metab. J.*, 36(6), 391–398. doi: 10.4093/dmj.2012.36.6.391.
- [38] Budak, E., Fernández Sánchez, M., Bellver, J., Cerveró, A., Simón, C., & Pelllicer, A. (2006) Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil. Steril.*, 85(6), 1563–1581. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.065.
- [39] Henry, B. A., & Clarke, I. J. (2008) Adipose tissue hormones and the regulation of food intake. *J. Neuroendocrinol.*, 20(6), 842–849. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.1730.x.
- [40] Baratta, M. (2002) Leptin—from a signal of adiposity to a hormone mediator in peripheral tissues. *Med. Sci. Monit.*, 8(12), 282–292.
- [41] Webber, J. (2003) Energy balance in obesity. *Proc. Nutr. Soc.*, 62(2), 539–543.
- [42] El-Hashimi, K., Pierroz, D. D., Hileman, S. M., Bjorback, C., & Flier, J. S. (2000) Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J. Clin. Invest.*, 105(12), 1827–1832.
- [43] Trayhurn, P., Hoggard, N., Mercer, J. G., & Rayner, D. V. (1999) Leptin: fundamental aspects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 23(Suppl 1), 22–8.
- [44] Margetic, S., Gazzola, C., Pegg, G. G., & Hill, R. A. (2002) Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 26(1), 1407–1433. doi: 10.1038/sj.jco.0802142.
- [45] Liberale, L., Bonaventura, A., Carbone, F., Bertolotto, M., Contini, P., Scopinaro, N., et al. (2017) Early reduction of matrix metalloproteinase-8 serum levels is associated with leptin drop and predicts diabetes remission after bariatric surgery. *Int. J. Cardiol.*, 245, 257–262. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.044.
- [46] Tamez, M., Ramos-Barragan, V., Mendoza-Lorenzo, P., Arrieta-Joffe, P., López-Martínez, S., Rojano-Rodríguez, M. E., et al. (2017) Adipocyte Size and Leptin Receptor Expression in Human Subcutaneous Adipose Tissue After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes. Surg.*, 27(12), 3330–3332. doi: 10.1007/s11695-017-2930-0.
- [47] Müller, T. D., Nogueiras, R., Andermann, M. L., Andrews, Z. B., Anker, S. D., Argente, J., et al. (2015) Ghrelin. *Mol. Metab.*, 4(6), 437–460. doi: 10.1016/j.molmet.2015.03.005.
- [48] Greenway, F. L. (2015) Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int. J. Obes. (Lond)*, 39(8), 1188–1196. doi: 10.1038/ijo.2015.59.
- [49] Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656–660. doi: 10.1038/45230.
- [50] Hosoda H., Kojima M., Mitzushima T., Shimizu S., Kangawa K. (2003) Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by posttranslational processing. *J. Biol. Chem.*, 278(1), 67–70. doi: 10.1074/jbc.M205366200.
- [51] Delhanty, P. J., Neggers, S. J., & van der Lely, A. J. (2014) Should we consider des-acyl ghrelin as a separate hormone and if so, what does it do? *Front. Horm. Res.*, 42, 163–174. doi: 10.1159/000358345.
- [52] Callaghan, B., & Furness, J. B. (2014) Novel and conventional receptors for ghrelin, desacyl-ghrelin, and pharmacologically related compounds. *Pharmacol. Rev.*, 66(4), 984–1001. doi: 10.1124/pr.113.008433.
- [53] Casanueva, F. F., & Dieguez, C. (2002) Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Rev. Endocrinol. Metab. Disord.*, 3(4), 326–338. doi: 10.1023/A:1020901624103.
- [54] Drazen, D. L., & Woods, S. C. (2003) Peripheral signals in the control of satiety and hunger. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 6(6), 621–629. doi: 10.1097/01.mco.0000098085.40916.56.
- [55] Gualillo, O., Lago, F., Gomez-Reino, J., Casanueva, F. F., & Dieguez, C. (2003) Ghrelin, a widespread hormone: insights into molecular and cellular regulation of its expression and metabolism of action. *FEBS Lett.*, 552(2–3), 105–109. doi: 10.1016/S0014-5793(03)00965-7.
- [56] Zigman, J. M., & Elmquist, J. K. (2003) Minireview: from anorexia to obesity – the yin and yang of body weight control. *Endocrinology*, 144(9), 3749–3756. doi: 10.1210/en.2003-0241.
- [57] Holdstock, C., Engstrom, B. E., Ohrvall, M., Lind, L., Sundbom, M., & Karlsson, F. A. (2003) Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88(7), 3177–3183. doi: 10.1210/jc.2002-021734.
- [58] Hagemann, D., Meier, J. J., Gallwitz, B., & Schmidt, W. E. (2003) Appetite regulation by ghrelin—a novel neuro-endocrine gastric peptide hormone in the gut-brain-axis. *Z. Gastroenterol.*, 41(9), 929–936. doi: 10.1055/s-2003-41853.
- [59] Wu, J. T., & Kral, J. G. (2004) Ghrelin: integrative neuroendocrine peptide in health and disease. *Ann. Surg.*, 239(4), 464–474. doi: 10.1097/01.sla.0000118561.54919.61.
- [60] Ukkola, O. (2003) Endocrinological activities of ghrelin: new insights. *Eur. J. Intern. Med.*, 14(6), 351–356. doi: https://doi.org/10.1016/S0953-6205(03)90000-8.
- [61] Berg, A. H., Combs, T. P., & Scherer, P. E. (2002) ACRP 30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.*, 13(2), 84–89. doi: https://doi.org/10.1016/S1043-2760(01)00524-0.
- [62] Shapiro, L., & Scherer, P. E. (1998) The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr. Biol.*, 8(6), 335–8.
- [63] Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, T., Kita, S., et al. (2003) Cloning of adiponectin receptors that mediate anti-diabetic metabolic effects. *Nature*, 423(6941), 762–769. doi: 10.1038/nature01705.
- [64] Meier, U., & Gressner, A. M. (2004) Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clinical Chemistry*, 50(9), 1511–1525. doi: 10.1373/clinchem.2004.032482.
- [65] Spranger, J., Kroke, A., Möhlig, M., Bergmann, M. M., Ristow, M., Boeing, H., & Pfeiffer, A. F. (2003) Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, 361(9353), 226–228. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12255-6.
- [66] Goldfine, A., & Kahn, C. R. (2003) Adiponectin: linking the fat cell to insulin sensitivity. *Lancet*, 362(9394), 1431–1432. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14727-7.
- [67] Ravussin, E., & Smith, S. R. (2002) Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 967(1), 363–378. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04292.x.
- [68] Matsuzawa, Y., Funahashi, T., Kihara, S., & Shimomura, I. (2004) Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24(1), 29–33. doi: 10.1161/01.ATV.0000099786.99623.EF.
- [69] Heilbronn, L. K., Campbell, L. V., Xu, A., & Samocha-Bonet, D. (2013) Metabolically protective cytokines adiponectin and fibroblast growth factor-21 are increased by acute overfeeding in healthy humans. *PLoS One*, 8(10), e78864. doi: 10.1371/journal.pone.0078864.
- [70] Cahill, F., Amini, P., Wadden, D., Khalili, S., Randell, E., Vasdev, S., et al. (2013) Short-term overfeeding increases circulating adiponectin independent of obesity status. *PLoS One*, 8(8), e74215. doi: 10.1371/journal.pone.0074215.
- [71] Tam, C. S., Covington, J. D., Bajpeyi, S., Tchoukalova, Y., Burk, D., Johannsen, D. L., et al. (2014) Weight gain reveals dramatic increases in skeletal muscle extracellular matrix remodeling. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 99(5), 1749–1757. doi: 10.1210/jc.2013-4381.
- [72] Singh, P., Sharma, P., Sahakyan, K. R., Davison, D. E., Sert-Kuniyoshi, F. H., Romero-Corral, et al. (2016) Differential effects of leptin on adiponectin expression with weight gain versus obesity. *Int. J. Obes. (Lond)*, 40(2), 266–274. doi: 10.1038/ijo.2015.181.

- [73] El-Geidie, A., & Gad-el-Hak, N. (2014) Laparoscopic gastric plication: technical report. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 10(1), 151–154. doi: 10.1016/j.soard.2013.04.014.
- [74] Darido, E., & Moore, J. R. (2014) Comparison of gastric fundus invagination and gastric greater curvature plication for weight loss in a rat model of diet-induced obesity. *Obes. Surg.*, 24(6), 897–902. doi: 10.1007/s11695-014-1181-6.
- [75] Brethauer, S. A., Harris, J. L., Kroh, M., & Schauer, P. R. (2011) Laparoscopic gastric plication for treatment of severe obesity. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 7(1), 15–22. doi.org/10.1016/j.soard.2010.09.023.
- [76] Talebpour, M., Sadid, D., Talebpour, A., Sharifi, A., & Davari, F. V. (2018). Comparison of Short-Term Effectiveness and Postoperative Complications: Laparoscopic Gastric Plication vs Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes. Surg.*, 28(4), 996–1001. doi: 10.1007/s11695-017-2951-8.
- [77] Currò, G., Piscitelli, G., Lazzara, C., Komaei, I., Fortugno, A., Pinto, G., et al. (2017) Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: role of intraluminal and intraperitoneal postoperative drainage. *G. Chir.*, 38(4), 181–184. doi: [10.11138/gchir/2017.38.4.181].
- [78] Akusoba, I., Birriel, T. J., & El Chaar, M. (2016) Management of Excessive Weight Loss Following Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass: Clinical Algorithm and Surgical Techniques. *Obes. Surg.*, 26(1), 5–11. doi: 10.1007/s11695-015-1775-7.
- [79] De La Cruz-Muñoz, N., Lopez-Mitnik, G., Arheart, K. L., Miller, T. L., Lipschultz, S. E., & Messiah, S. E. (2013) Effectiveness of bariatric surgery in reducing weight and body mass index among Hispanic adolescents. *Obes. Surg.*, 23(2), 150–156. doi: 10.1007/s11695-012-0730-0.
- [80] Khidir, N., Al Dhaheri, M., El Ansari, W., Al Kuwari, M., Sargsyan, D., & Bashah, M. (2017) Outcomes of Laparoscopic Gastric Greater Curvature Plication in Morbidly Obese Patients. *J. Obes.*, 2017, 1–6. doi: 10.1155/2017/7989714.
- [81] Kehagias, I., Karamanakis, S. N., Argentou, M., & Kalfarentzos, F. (2011) Randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the management of patients with BMI <50 kg/m². *Obes. Surg.*, 21(11), 1650–1656. doi: 10.1007/s11695-011-0479-x.
- [82] Karamanakis, S. N., Vagenas, K., Kalfarentzos, F., & Alexandrides, T. K. (2008) Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann. Surg.*, 247(3), 401–7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318156f012.
- [83] Woelnerhanssen, B., Peterli, R., Steinert, R. E., Peters, T., Borbély, Y., & Beglinger, C. (2011) Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy—a prospective randomized trial. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 7(5), 561–568. doi: 10.1016/j.soard.2011.01.044.
- [84] Peterli, R., Steinert, R. E., Woelnerhanssen, B., Peters, T., Christoffel-Courtin, C., Gass, M., et al. (2012) Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes. Surg.*, 22(5), 740–748. doi: 10.1007/s11695-012-0622-3.
- [85] Brethauer, S. A., Harris, J. L., Kroh, M., & Schauer, P. R. (2011) Laparoscopic gastric plication for treatment of severe obesity. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 7(1), 15–22. doi: 10.1016/j.soard.2010.09.023.
- [86] Atlas, H., Yazbek, T., Garneau, P. Y., Safa, N., & Denis, R. (2013) Is there a future for Laparoscopic Gastric Greater Curvature Plication (LGGCP)? a review of 44 patients. *Obes. Surg.*, 23(9), 1397–1403. doi: 10.1007/s11695-013-0934-y.
- [87] Wroblewski, E., Swidnicka-Siergiejko, A., Hady, H. R., Luba, M., Konopko, M., Kurek, K., et al. (2016) Variation in blood levels of hormones in obese patients following weight reduction induced by endoscopic and surgical bariatric therapies. *Cytokine*, 77, 56–62. doi: 10.1016/j.cyt.2015.10.013.
- [88] Bužga, M., Zavadilová, V., Holéczy, P., Švagera, Z., Švorc, P., Foltys, A., & Zonča, P. (2014) Dietary intake and ghrelin and leptin changes after sleeve gastrectomy. *Videosurgery Miniinv.*, 9(4), 554–561. doi: 10.5114/wiitm.2014.45437.
- [89] Bužga, M., Holéczy, P., Švagera, Z., & Zonča, P. (2015) Laparoscopic gastric plication and its effect on saccharide and lipid metabolism: a 12-month prospective study. *Videosurgery Miniinv.*, 10(3), 398–405. doi: 10.5114/wiitm.2015.54103.
- [90] Ramón, J. M., Salvans, S., Crous, X., Puig, S., Goday, A., Benaiges, D., et al. (2012) Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy on Glucose and Gut Hormones: a Prospective Randomised Trial. *J. Gastrointest. Surg.*, 16(6), 1116–22. doi: 10.1007/s11605-012-1855-0.
- [91] Kalinowski, P., Paluszkiwicz, R., Wroblewski, T., Remiszewski, P., Grodzicki, M., Bartoszewicz, Z., & Krawczyk, M. (2017) Ghrelin, leptin, and glycemic control after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass—results of a randomized clinical trial. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 13(2), 181–188. doi: 10.1016/j.soard.2016.08.025.
- [92] Eickhoff, H. (2017) Central Modulation of Energy Homeostasis and Cognitive Performance After Bariatric Surgery. *Adv. Neurobiol.*, 19, 213–236. doi: 10.1007/978-3-319-63260-5_9.

Acute respiratory infections and their complications

Yu. M. Andreichyn, V. O. Kachor, Ya. I. Yosyk, N. A. Nychyk, I. I. Hanberher

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

Key words:

influenza,
respiratory
infections.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (6), 848–852

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.6.146777

E-mail:
yandrachyn@
tdmu.edu.ua

The aim of the study is to summarize data on the epidemiological features, clinical manifestations and peculiarities of complications of influenza and other acute respiratory infections.

Materials and methods. The modern scientific literature about influenza and other ARVI was analysed.

Conclusions. At present the flu and other acute respiratory infections are the most common diseases that cause frequent epidemics and even pandemics and are an urgent matter worldwide. Influenza is dangerous for the elderly and infants in particular. The most recent data on the disease, peculiarities of its spreading, nature of epidemics in 2009 and 2016, characteristic clinical symptoms, main complications (pneumonia, acute respiratory distress syndrome, sinusitis) and their clinical aspects are presented. Influenza caused by a new California influenza A (H1N1) virus, which may cause pandemic outbreaks and is a typical emergent infection, is another topical issue. It should be noted that the new influenza A (H1N1) virus is rapidly spreading around the planet and can exchange genetic information with seasonal and avian influenza viruses. The mutation that originates in this case can significantly increase its pathogenic properties and make the mutant strain more aggressive.

Гострі респіраторні інфекції та їх ускладнення

Ю. М. Андрейчин, В. О. Качор, Я. І. Йосик, Н. А. Ничик, І. І. Ганьбергер

Ключові слова:

грип, гострі
респіраторні
інфекції.

Запорізький
медичний
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 6(111). –
С. 848–852

Мета роботи – формування сучасних поглядів про епідеміологічні особливості, етіологічну структуру, клінічні прояви та основні ускладнення грипу та інших гострих респіраторних інфекцій на основі аналізу сучасної наукової літератури.

Матеріали та методи. Аналіз та узагальнення даних сучасної наукової літератури про грип і ГРВІ.

Висновки. Нині грип та інші гострі респіраторні інфекції залишаються найбільш масовими захворюваннями. Грип спричиняє часті епідемії та навіть пандемії, є проблемою світового значення. Він особливо небезпечний для людей похилого віку, вагітних і немовлят. Наведені найновіші дані про цю хворобу та її поширення, особливості епідемії 2009 р. і 2016 р., типові клінічні прояви, основні ускладнення (пневмонія, респіраторний дистрес-синдром, синусити) та їхню клінічну картину. Висвітлено чергову проблему грипу, що спричинений новим вірусом грипу А (H1N1) Каліфорнія – типової емерджентної інфекції, котра може набути розмахів пандемії. Новий вірус грипу А (H1N1), стрімко поширюючись, може обмінятися генетичною інформацією з вірусами сезонного та пташиного грипу. Мутація, що виникне, може суттєво підвищити його патогенні властивості, зробити мутантний штам набагато агресивнішим.

Ключевые слова:

грипп, острые
респираторные
инфекции.

Запорожский
медицинский
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 6(111). –
С. 848–852

Острые респираторные инфекции и их осложнения

Ю. М. Андрейчин, В. А. Качор, Я. И. Йосик, Н. А. Ничик, И. И. Ганьбергер

Цель работы – формирование современных представлений об эпидемиологических особенностях, этиологической структуре, клинических проявлениях и основных осложнениях гриппа и других острых респираторных инфекций на основе анализа современной научной литературы.

Материалы и методы. Анализ и обобщение данных современной научной литературы о гриппе и ОРВИ.

Выводы. На сегодня грипп и острые респираторные инфекции остаются проблемой мирового значения, вызывая наиболее массовые заболевания, частые эпидемии и даже пандемии. Особо опасен грипп для пожилых, беременных и младенцев. Приведены новейшие данные об этой болезни, ее распространении, особенностях эпидемий 2009 г. и 2016 г., типичных клинических проявлениях, основных осложнениях (пневмония, респираторный дистресс-синдром, синусит) и их клинической картине. Освещена очередная проблема гриппа, вызванного новым вирусом гриппа А (H1N1) Калифорния – типичной эмерджентной инфекции, которая может приобрести размах пандемии. В результате стремительного распространения нового вируса гриппа А (H1N1), возможен обмен его генетической информации с вирусами сезонного и птичьего гриппа. Мутация, которая возникнет при этом, приведет к повышению патогенных свойств, что сделает мутантный штамм более агрессивным.

Recently, acute respiratory viral infection (ARVI) has been dominating in the structure of infectious pathology of many countries regardless of the degree of their economic development [1]. They make up about 90.0 % of all cases and the incidence of infectious diseases annually is from 3 to 5 million serious flu cases [2,3]. ARVI is an etiologically heterogeneous group of infectious diseases of respiratory tract, which have similar mechanisms of development,

epidemiological and clinical characteristics. Influenza and other ARVI is an urgent matter because of their frequency and prevalence as well as due to causing a social and economic harm.

In recent years, a significant influence of mixed infections on the development of ARVI that are accompanied by a more severe course and development of various complications has been noted [4–7].

The aim

The aim of the study is to summarize data on epidemiological features, clinical manifestations and peculiarities of complications of influenza and other acute respiratory infections.

Materials and methods

The scientific literature within last 10 years was analyzed. Publications from previous years were taken into account in the absence of new research in this area or authors are recognized by experts on the subject and conclusions have not lost relevance. During searching we used scientometric and bibliographic databases as Google Scholar, PubMed, Scopus, ScienceDirect.

In 23 % of the patients more than two respiratory viruses were revealed [8,9]. However, in 20–30 % of cases the pathogen was not identifiable. It is established that Chlamydia and pneumonia bacteria may also be the pathogens of ARVI [10]. One of the main features of influenza virus is its ability to cause frequent epidemics and pandemics, so it may be affirmed that it is a global topical issue [11].

In the period of an epidemic the disease involves from 5 % to 20 % of the population. During an influenza pandemic, when significant changes of the virus properties take place, every second person may be taken ill worldwide [12,13].

New strains of influenza, which were first registered in China, Southeast Asia or America, quickly spread across the earth. In Ukraine up to 10–15 million patients with respiratory infections are registered annually [14,15].

Influenza and other ARVI affect human health. These maladies can worsen the course of co-morbidities that is dangerous for people with chronic pathologies (respiratory and cardiovascular system, pancreatic cancer, central nervous system, etc.). The flu is especially dangerous for the elderly people, pregnant women and infants [16–18].

Among the major pathogens affecting respiratory tract (there are more than 200 of them) there are: parainfluenza and rhinovirus infections, which cause up to 30–50 % of ARVI cases of all age groups, coronavirus – up to 15 %; enterovirus and adenovirus – 5 %. According to the WHO, as of June 2015, 126 cases of coronavirus infection were registered in the Republic of South Korea, 62 were laboratory confirmed, 6 of them were fatal, together with 10 (7.9 %) among health care workers [19].

The highest annual rate of mortality of influenza and ARVI in the world is more than 4.5 million people (the mortality rate of tuberculosis is 3.1 million, malaria – 2.2 million, hepatitis – 1.1 million) [20,21].

In Ukraine during the epidemic seasons 2009–2010 more than 6 355 402 people contracted an influenza and other ARVI and 1127 died. 466 cases of influenza A/H1N1sw were confirmed, 16.5 % of them were fatal as a result of complications development, mainly of pneumonia. The features of clinical course of pneumonia were: a severe disease onset with severe intoxication syndrome and rapid development of respiratory distress syndrome [23–25].

During the epidemic of 2015–2016 the virus A/H1N1sw was dominant in Europe again, in Ukraine as well, and caused its severe clinical course. Comparing the peculiarities of epidemic process of this epidemic season

with the previous ones, the late morbidity increase should be emphasized. As of February 22, 2016 in Ukraine more than 4 million cases of influenza and other ARVI, as well as 336 mortality cases (including 5 children and 2 pregnant) were registered [26].

The flu and ARVI are often complicated by bacterial infection and formation of viral and bacterial associations, which lead to more severe course and changes in clinical picture of the disease. The most frequent complications are: acute bronchitis, laryngotracheobronchitis, bronchiolitis, pneumonia, lung abscesses, empyema and pneumothorax. The exacerbations of chronic bronchitis and/or chronic obstructive lung disease, bronchial asthma and cystic fibrosis are frequent.

Pneumonia develops in patients with influenza type A, as well as B. There are primary viral pneumonia (caused by a direct viral lung lesion) and secondary bacterial pneumonia (it can be combined with the initial viral or be an independent late complication of influenza). It should be noted that in people of young age in 60 % of cases early pneumonia is prevalent, it occurs in the first few days of the disease, usually associated with catarrhal syndrome and total intoxication that cause difficulties for timely diagnosis of these complications.

It is established that the most deaths from the flu are not caused by the disease directly, but by the complications that are registered during pandemics as well as during periods of seasonal virus activity in between pandemics. In the clinical diversity of complications pneumonia takes the first place (80–90 %), the frequency of its revealing is up to 10 % among all the sick patients and up to 50 % among the hospitalized ones [27,28].

Depending on the etiologic factor in cases of influenza pneumonia is defined as: primary (viral), secondary (viral-bacteria) and tertiary (bacterial). Primary pneumonia is a direct lung involvement into the pathological process caused by an influenza virus, more frequently of pandemic strains. It develops on the 2nd–3rd day after the disease onset, usually has a severe course, as evidenced by the signs of acute respiratory failure [29–31].

According to the research and clinical observations, which were carried out in Ukraine and abroad, the last pandemic of 2009–2010 years caused by the influenza virus A/H1N1, unlike the epidemics and pandemics of 14 previous decades, involved development of severe course of viral pneumonia complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) that resulted in necessary treatment of patients in resuscitation and intensive care units and caused most of the deaths. According to the literature, the number of patients in need of intensive care in different countries was 10.0–25.0 % of all hospitalized with influenza and mortality rate from pneumonia complicated with ARVI and multiple organ insufficiency (MOI) was 17–54 % [32–35].

According to official statistics in Ukraine from October 29, 2009 till March 18, 2010 the total number of patients with the flu and ARVI was 6.3 million and the number of deaths reached 1 127 363 900 of the sick required hospitalization, together with 126 026 (34.6 % of the amount of the hospitalized) patients with pneumonia [36].

In other countries, the frequency of flu-associated pneumonia among the hospitalized was slightly higher and amounted to 40 % in the United States and 49.0 %

in Australia [37]. In cases of secondary pneumonia, viral-bacterial one, the interval between the first respiratory symptoms and the signs of lung involvement is more than 4–7 days. The notion of 'viral-bacterial' is quite uncertain and means the increase of bacterial component influence in terms of pneumonia development since the first catarrhal flu symptoms. As a result, viral and bacterial pneumonia involve a combination of signs of primary and secondary pneumonia [38]. This causation occurs as a result of inhibition of nonspecific and specific antiviral protection factors by a virus that leads to the activation of endogenous microflora of upper respiratory tract. Mostly, gram-positive bacteria are the bacterial pathogens of mixed pneumonia. Streptococcus pneumoniae (48 %) and Staphylococcus aureus (19 %) dominate among them, and are found in sputum simultaneously with influenza viruses [39–41].

Tertiary bacterial pneumonia develops in 10–14 days after the disease onset in patients with chronic diseases of respiratory tract. It is established that this lung lesion is caused by the activated aggressive gram-negative bacterial auto-microflora [42]. World literature presents a number of studies of the bacterial superinfection influence in cases of the flu. For instance, according to the research of lung tissue of the dead during the flu pandemic of 1918–1919, it was proved that in most (96 %) cases the histological signs of severe bacterial pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae took place [42–43].

At present it is proved that severe and complicated course of influenza develops mainly in patients of risk groups: pregnant women, patients suffering from diabetes, obesity, chronic lung and heart diseases, as well as the elderly [44–46].

It should be noted that pandemics of the last century involved complications development in patients older than 60 years [47]. The characteristic features of the last flu A/H1N1 pandemic was the shift of risk factor toward young and middle aged persons. So, the analysis of 642 cases of severe and complicated course of influenza that was held in the United States, proved that 60 % of the patients were persons younger than 18 years old and only 5 % were people older than 50 years old [48]. Some scientists explain the low percentage of the elderly people by immunologic memory in this category of patients that is proved by the presence of protective titles of cross reacting antibodies to the pandemic influenza A/H1N1 in blood serum in 33 % of the examined of over 60 years old in age vs. 6–9 % of the 18–60-year-old persons and their total absence in children. Thus, the research carried out by the Centers for Disease and Prevention proved that persons, who were born before 1930, were more protected during the pandemic of 2009–2010 compared with those born after 1980 [49]. The proof of this is the results of the study of age structure of the deceased from influenza complicated with pneumonia in 2009 in Mexico, which first faced the virus A/H1N1/California/04/2009. 87 % of the dead were aged from 5 to 59 years old compared with 17 % of this age group patients during the past epidemics [50].

Acute sinusitis usually develops as a complication of influenza and other ARVI associated with low tissue and systemic immunity [51]. The etiology of sinusitis comprises sinus infection with diverse flora (bacteria, fungi, viruses), which is often present in nasal passages. Except influenza

virus there are rhino-, adeno-, reo-, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus, corona virus, Coxsackie virus and Echovirus [52]. Viral infection causes significant structural failure of respiratory epithelium, up to its destruction. It promotes invasion of bacteria in the deep layers of mucosa and formation of bacterial foci [53].

The viruses cause ciliated epithelium dysfunction (transport, secretory, protective). Thus, the slowing down of natural mucus secretion takes place and the duration of bacteria contact with epithelium increases and their colonization of mucosa intensifies. In course of time the metaplasia of epithelium into transitional and multilayer squamous one as well as thickening of basal membrane take place that makes the secretion of excretions out of submucosal glands difficult and leads to their atrophy. Eventually the synthesis of this excretion is decreased and mucoid serous layer becomes thinner that cause frequent exacerbation of inflammation [54]. 73 patients with maxillary sinusitis underwent viral examinations, 46 of them suffered from acute and 27 – from chronic form of the disease. The age of the patients ranged from 18 to 68 years. There were 41 male and 32 female patients. The presence of HBsAg and anti-HCV in blood of patients was investigated by elisa test, as well as the IgM and IgG antibodies to herpes febrilis type 1/2 and cytomegalovirus. The positive results were evidenced in 48 (65.8 %) patients [55]. The influence of viruses in the patients with chronic rhinosinusitis has not been fully investigated, partly due to diagnostic difficulties in virus distinguishing. The frequency of viral revealing was 41 %. Rhinovirus was detected in 24 % of the examined, metapneumovirus – in 16 % [56]. According to other studies, corona virus is the most common virus that can be crucial in exacerbation of chronic rhinosinusitis symptoms [57,58].

Conclusions

Thus, it is established that at present influenza and other ARVI are the most mass diseases, which cause frequent epidemics and pandemics and are an urgent matter worldwide. The flu affects human health much; it also decreases body defenses and may cause various diseases of upper and lower respiratory tract, central nervous system, kidneys and other organs. Moreover, the flu can exacerbate the course of co-morbidities that is dangerous for people with chronic diseases (respiratory and cardiovascular system, pancreatic cancer, central nervous system, etc.). Influenza is very dangerous for the elderly, pregnant and infants in particular.

Prospects for further research. Knowledge about complications of influenza and other acute respiratory viral infections will allow practitioners to use up-to-date diagnostic and treatment methods in a timely manner for their prevention or rapid elimination of causative agents.

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

Information about authors:

Andreichyn Yu. M., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Ophthalmology and Neurosurgery, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Kachor V. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Yosyk Ya. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Nychyk N. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Hanberher I. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Propedeutics to Internal Medicine and Phthysiology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Андрейчин Ю. М., д-р мед. наук, доцент каф. отоларингології, офтальмології та нейрохірургії, ДВНЗ Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна.

Качор В. О., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами, ДВНЗ Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна.

Йосик Я. І., канд. мед. наук, асистент каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами, ДВНЗ Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна.

Ничик Н. А., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами, ДВНЗ Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна.

Ганьбергер І. І., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотерії ДВНЗ Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна.

Сведения об авторах:

Андрейчин Ю. М., д-р мед. наук, доцент каф. отоларингологии, офтальмологии и нейрохирургии, ГБУЗ Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина.

Качор В. А., канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, кожными и венерическими болезнями, ГБУЗ Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина.

Йосик Я. И., канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, кожными и венерическими болезнями, ГБУЗ Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина.

Нычик Н. А., канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, кожными и венерическими болезнями, ГБУЗ Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина.

Ганьбергер И. И., канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренней медицины и физиотерапии, ГБУЗ Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 09.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 21.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 01.03.2018

References

- [1] WHO Influenza update, 2018. http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/.
- [2] Buchholz, U., Renschmidt, C., Heiden, an der M., Tolksdorf, K., et al. (2013). Acute respiratory infections and influenza-like illnesses: how many does a person have in a year? *Options for the Control of Influenza VIII*, (P. 251). Cape Town.
- [3] Wouters, E. F. M. (2002). Chronic obstructive pulmonary disease: systemic effects of COPD. *Thorax*, 57(12), 1067–1070.
- [4] Chertow, D. S., & Memoli, M. J. (2013). Bacterial coinfection in Influenza A. *JAMA*, 309(3), 275–282. doi: 10.1001/jama.2012.194139.
- [5] (2010). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1) – New York City, May 2009 *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*, 58(51), 1436–1440.
- [6] Ghedin, E., Fitch, A., Boyne, A., Griesemer, S., DePasse, J., Bera, J., et al. (2009). Mixed infection and the genesis of influenza virus diversity. *J. Virol.*, 83(17), 8832–41. doi: 10.1128/JVI.00773-09.
- [7] Hoffmann, J., Perret, M., Ferraris, O., & Telles, J-N. (2013). The role of antigen presenting cells induced by influenza and pneumococcal coinfections: an in vitro model. *Options for the Control of Influenza VIII*, (P. 295). Cape Town.
- [8] Martin-Loeches, I., Sanchez-Corral, A., Diaz, E., Granada, R. M., Zaragoza, R., & Villavicencio, C. (2011). Community-acquired respiratory co-infection (CARC) in critically ill patients infected with pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *Chest*, 139(3), 555–562. doi: 10.1378/chest.10-1396.
- [9] Abdullah Brooks, W. (2013). Paramyxovirus impact (RSV, HMPV, PIV) in children; New Studies of RVIs. *Influenza and Other Respiratory Virus Infections: Advances in Clinical Management*. Proceedings of the Third ISIRV-Antiviral Group Conference. Tokyo.
- [10] Chertow, D. S., & Memoli, M. J. (2013). Bacterial coinfection in Influenza A. *JAMA*, 309(3), 275–282. doi: 10.1001/jama.2012.194139.
- [11] Besselaar, T. G., Lièvre, M., Drager Dayal, R., & Naidoo, D. (2013). WHO efforts on global capacity of influenza virus detection and antiviral susceptibility monitoring. *Options for the Control of Influenza VIII*, (P. 540). Cape Town.
- [12] WHO Global influenza Surveillance Network, 2009. Retrieved from <http://www.who.int/csr/disease/influenza/surveillance/en/>.
- [13] Kamps, B. S., Hoffmann, C., & Preiser, W. (Eds.). (2006). *Influenza Report*. Paris: Flying Publisher, Cagliari, Wuppertal, Sevilla.
- [14] Martin-Loeches, I., Sanchez-Corral, A., Diaz, E., Granada, R. M., Zaragoza, R., Villavicencio, C., et al. (2011). Community-acquired respiratory co-infection (CARC) in critically ill patients infected with pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *Chest*, 139(3), 555–562. doi: 10.1378/chest.10-1396.
- [15] Mironenko, A., Onyshchenko, O., & Holubka, O. (2013) Influenza sentinel surveillance in Ukraine and characteristics of isolates during the season 2012–2013. *Options for the Control of Influenza VIII*, (P. 636). Cape Town.
- [16] Zhou, Y., Wu, P., & Lau E. (2013). Influenza and risk of mortality among people with chronic medical conditions. *Options for the Control of Influenza VIII*, (P. 665–666). Cape Town.
- [17] Short, K. R., Diavatopoulos, D. A., Thornton, R., Pedersen, J., Strugnell, R. A., Wise, A. K., et al. (2011). Influenza virus induces bacterial and nonbacterial otitis media. *The J. of Infect. Dis*, 204(12), 1857–1865. doi: 10.1093/infdis/jir618.
- [18] Shigeru Saito (2014). Influenza and Other RVIs in Pregnancy. *Influenza and Other Respiratory Virus Infections: Advances in Clinical Management*. Proceedings of the Third ISIRV-Antiviral Group Conference. Tokyo.
- [19] Novel coronavirus. ISIRV report. Retrieved from <http://www.isirv.org/site/index.php/news/2-uncategorised/197-novel-coronavirus>.
- [20] Mazick, A. (2013). Mortality Monitoring for public health action in Europe, EuroMOMO: an important tool for influenza surveillance and impact assessment, on behalf of the Network EuroMOMO. *Options for the Control of Influenza VIII*, (P. 237). Cape Town.
- [21] Huang, C. L., Nguyen, P. A., Kuo, P. L., Iqbal, U., Hsu, Y. H., Jian, W. S. (2013). Influenza vaccination and reduction of risk in ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 111(507), 511.
- [22] Thomson, A. (2005). *The Cytokine Handbook*. London: Acad. Press.
- [23] Bauer, T. T., Montón, C., Torres, A., Cabello, H., Fillela, X., Maldonado, A., et al. (2000). Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls. *Thorax*, 55(1), 46–52. doi: [10.1136/thorax.55.1.46].
- [24] Chollet-Martin, S., Rousset, F., & Chastre, J. (1996). Cytokines in adult respiratory distress syndrome. *Lancet*, 344, 1440.
- [25] Strum, J. A. (2015). *Adult respiratory Distress Syndrome*. Berlin, Hiedelberg.
- [26] Nekrasov, L. S., Escort, V. M., Dihanovska, T. A. (2016). *Flu and ADVI in Ukraine: Newsletter*.
- [27] Gorbea, C., Makar, K. A., Pauschinger, M., Pratt, G., Bersola, J. L., Varela, J., et al. (2010). Role for Toll-like Receptor 3 Variants in Host Susceptibility to Enteroviral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Biological Chemistry*, 285(30), 23208–23. doi: 10.1074/jbc.M109.047464.
- [28] Rothberg, M. B., Haessler, S. D., & Brown, R. B. (2008). Complications of Viral Influenza. *The American Journal of Medicine*, 121(4), 258–64. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.10.040.
- [29] Almond, M. H., McAuley, D. F., Wise, M. P., & Griffiths, M. J. (2012). Influenza-related pneumonia. *Clin. Med.*, 12(1), 67-70. doi: 10.7861/clinmedicine.12-1-67.
- [30] Rello, J., & Pop-Vicas, A. (2009). Clinical review: Primary influenza viral pneumonia. *Critical Care*, 13(6), 235. doi: 10.1186/cc8183.
- [31] Ruuskanen, O., Lahti, E., & Jennings, L. C. (2011). Viral pneumonia. *Lancet*, 377, 1264–1275.

- [32] Perez-Padilla, R., de la Rosa-Zamboni, D., Ponce de Leon, S., Hernandez, M., Quiñones-Falconi, F., & Bautista, E. (2009). Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N. Engl. J. Med.*, 361(7), 680–9. doi: 10.1056/NEJMoa0904252.
- [33] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2009). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection – California, April – May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 58(19), 536–41.
- [34] Dawood, F. S., Jain, S., Finelli, L., Shaw, M. W., Lindstrom, S., Garten, R. J., et al. (2009). Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Engl. J. Med.*, 360(25), 2605–15. doi: 10.1056/NEJMoa0903810.
- [35] Domínguez-Cherit, G., Lapinsky, S. E., Macias, A. E., Pinto, R., Espinosa-Perez, L., de la Torre, A., et al. (2009). Critically ill patients with influenza A (H1N1 novel) in Mexico. *JAMA*, 302(17), 1880–7. doi: 10.1001/jama.2009.1536.
- [36] (2010) The Ministry of health of Ukraine/information on the incidence of influenza and acute respiratory diseases and their complications (pneumonia, etc.) for the period from 22 to 28 March (12-week) 2010. Retrieved from <http://www.moz.gov.ua/ua/main/press/?docID=15184>.
- [37] Pandemic H1N1 2009 influenza: clinical management guidelines for adults and children. – 2009. Retrieved from www.dh.gov.uk/en/PublicHealth/Flu/Swineflu/guidance/DH_122629
- [38] Van der Sluijs, K. F., Van der Poll, T., Lutter, R., Juffermans, N. P., & Schultz, M. J. (2010). Bench-to-bedside review: Bacterial pneumonia with influenza-pathogenesis and clinical implications. *Critical Care*, 14(2), 219–227. doi: 10.1186/cc8893.
- [39] Murray, R. J., Robinson, J. O., White, J. N., Hughes, F., Coombs, G. W., Pearson, J. C., et al. (2010). Community-Acquired Pneumonia Due to Pandemic A (H1N1) 2009. Influenzavirus and Methicillin Resistant Staphylococcus aureus Co-infection. *PLoS ONE*, 5(1), e8705. doi: 10.1371/journal.pone.0008705.
- [40] Geddes, A. (2009). Influenza and bacterial pneumonia International. *Journal of Antimicrobial Agents.*, 34(4), 293–294.
- [41] Diavatopoulos, D. A., Short, K. R., Price, J. T., Wilksch, J. J., Brown, L. E., Briles, D. E., et al. (2010). Influenza A virus and Streptococcus pneumoniae facilitates disease transmission. *The FASEB Journal*, 24(6), 1789–98. doi: 10.1096/fj.09-146779.
- [42] (2009).Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Bacterial co infections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) United States, May-August 2009. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, 58, 1071–1074.
- [43] Morens, D. M., Taubenberger, J. K., & Fauci, A. S. (2008). The Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in influenza pandemic: implications for pandemic influenza preparedness. *J. Infect. Dis.*, 198(7), 962–70. doi: 10.1086/591708.
- [44] Mamas, M. A., Fraser, D., & Neyses, L. (2008). Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int. J. Cardiol.*, 130(3), 304–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.044.
- [45] (2009). National Center for Immunization and Respiratory Diseases (2009) Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.*, 58, 1–8.
- [46] Van Kerkhove, M. D., Vandemaële, K. A., Shinde, V., Jaramillo-Gutierrez, G., Koukounari, A., Donnelly, C. A., et al. (2011). Risk Factors for Severe Outcomes following 2009 Influenza A (H1N1) Infection: A Global Pooled Analysis. *PLoS Med.*, 8(7), e1001053. doi: 10.1371/journal.pmed.1001053.
- [47] Simonsen, L., Clarke, M. J., Schonberger, L. B., Arden, N. H., Cox, N. J., & Fukuda, K. (1998). Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J. Infect. Dis.*, 178, 53–60. doi: <https://doi.org/10.1086/515616>.
- [48] Dawood, F. S., Jain, S., & Finelli, L., Shaw, M. W., Lindstrom, S., Garten, R. J., et al. (2009). Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Engl. J. Med.*, 360(25), 2605–15. doi: 10.1056/NEJMoa0903810.
- [49] Centers for Disease and Prevention (CDC). (2009). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, 58(19), 521–4.
- [50] Domínguez-Cherit, G., Lapinsky, S. E., Macias, A. E., Pinto, R., Espinosa-Perez, L., de la Torre, A., et al. (2009). Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA*, 302(17), 1880–7. doi: 10.1001/jama.2009.1536.
- [51] Salihefendic, N., Zildzic, M., & Ahmetagic, S. (2015). Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) from Endemic Influenza A/H1N1: Prehospital Management. *Med Arch.*, 69(1), 62–3. doi: 10.5455/medarh.2015.69.62-63.
- [52] Pearlman, A. N., & Conley, D. B. (2008). Review of current guidelines related to the diagnosis and treatment of rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngology, Head Neck Surg.*, 16(3), 226–230. doi: 10.1097/MOO.0b013e3282fdcc9a.
- [53] Autio, T. J., Tapiainen, T., Koskenkorva, T., Närkiö, M., Lappalainen, M., Nikkari, S., et al. (2015). The role of microbes in the pathogenesis of acute rhinosinusitis in young adults. *Laryngoscope*, 125(1), E1–7. doi: 10.1002/lary.24862.
- [54] Schied, D. C., & Hamm, R. M. (2006). Ostryj bakterial'nyj rinosinusit u vzroslyh. Obzor. *Medicina neotolozhnykh sostoyanij*, 5(6), 44–54. [in Russian].
- [55] Aniutin, R., Kulikov, L., & Nersesyan, M. (2005). Morfologicheskie osobennosti slizistoj obolochki klinovidnoj pazukhi u bol'nykh sfenoiditom [Morphological features of the sphenoid sinus mucosa in patients with sphenoiditis]. *Rossiyskaya rinologiya*, 4, 21–22. [in Russian].
- [56] Andreichyn, Yu. M. (2015) *Patohenetychni osoblyvosti perebihu verkhnoščhelepnykh synusytiv i remodeluvannia synusnykh stinok* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Pathogenetic features of the flow of maxillary sinusitis and remodeling of sinus walls. Dr. med. sci. diss.]. Ternopil. [in Ukrainian].
- [57] Lima, J. T., Paula, F. E., Proença-Modena, J. L., Demarco, R. C., Buzzatto, G. P., Saturno, T. H., et al. (2015). The seasonality of respiratory viruses in patients with chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 29(1), 19–22. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4129.
- [58] Rowan, N. R., Lee, S., Sahu, N., Kanaan, A., Cox, S., Phillips, C. D., & Wang, E. W. (2015). The role of viruses in the clinical presentation of chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 29(6), e197-200. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4242.

8-isoprostane as the main marker of oxidative stress

N. M. Herasymchuk

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The purpose – is to generalize the data of experimental and clinical studies which have established that the basis of main metabolic processes in humans are redox reactions. Among them, free-radical reactions, leading to the formation of peroxide compounds, play a special role. Thus, it is important to determine the parameters of oxidative stress, its intensity that is necessary for an adequate assessment of the body compensatory capabilities, the prognosis of the disease course and the effectiveness of the treatment received.

Material and methods. The article describes the definition of the notion of oxidative stress, lists the most important oxidants and the mechanisms of their damaging effects. The role of oxidative stress in a number of cardiovascular, pulmonary and neurological diseases pathogenesis has been discussed, and oxidative processes activation during oocyte maturation in the follicular fluid has been shown. Isoprostanes is a group of prostaglandin isomers which was discovered not long ago. The author of this article shows the metabolism of arachidonic acid as the most widespread and important precursor of eicosanoids, whose family includes isoprostanes. Isoprostanes appear in tissues and blood plasma as a consequence of membrane oxidative degradation, reflecting the change in the membranes integrity and fluidity under OS conditions. They are present in biological fluids, such as urine, blood, cerebrospinal fluid, and in exhaled air under normal conditions, increasing as OS occurs. 8-isoprostane is isomeric to prostaglandin F2 allowing to estimate the level of free radicals production with a sufficient degree of accuracy, reliability and reproduction of the study results and its amount is directly related to the level of free radicals formed.

Conclusions. The results of previous studies have shown that the determination of 8-iso-PgF2 α level serves as the gold standard for determining the activity of oxidative stress in persons with the diseases described, as well as in patients with diabetes mellitus, obesity, hypercholesterolemia and in smokers.

Key words:

oxidative stress, arachidonic acid, cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, glomerulonephritis, female infertility.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (6), 853–859

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.6.146780

E-mail:
nino.gerasimchuk@
gmail.com

8-ізопростан як основний маркер оксидативного стресу

Н. М. Герасимчук

Мета роботи – узагальнення даних експериментальних і клінічних досліджень, якими встановлено, що в основі провідних метаболічних процесів людини лежать окислювально-відновні реакції. Серед них особливу роль відіграють вільнорадикальні реакції, що призводять до утворення перекисних сполук. Отже, актуальним є визначення параметрів оксидативного стресу, його інтенсивності, необхідної для адекватного оцінювання компенсаторних можливостей організму, прогнозу перебігу захворювання та ефективності лікування.

Матеріали та методи. Наведені визначення поняття оксидативний стрес, названі найважливіші оксиданти та механізми їхньої шкідливої дії. Обговорено роль оксидативного стресу в патогенезі низки серцево-судинних, легневих і неврологічних захворювань, а також показана активація окислювальних процесів при дозріванні яйцеклітини у фолікулярній рідині. Ізопростани – нещодавно виявлена група ізомерів простагландинів. Показаний метаболізм арахідонової кислоти як найпоширенішого та найважливішого попередника ейкозаноїдів, до сімейства яких належать ізопростани. Ізопростани з'являються у тканинах і плазмі як наслідок окисної деградації мембран, показуючи зміну цілісності та плинності мембран під дією оксидативного стресу. Вони є в біологічних рідинах (сеча, кров, спинно-мозкова рідина) і в повітрі, що видихається, в нормальних умовах і підвищуються при оксидативному стресі. 8-ізопростан ізомерний простагландину F2, що дає змогу з достатнім ступенем точності, вірогідності та відтворення результатів дослідження оцінити рівень продукції вільних радикалів, і його кількість прямо пропорційна рівню утворених вільних радикалів.

Висновки. Результати попередніх досліджень показують, що встановлення рівня 8-iso-PgF2 α (8-ізопростана) є золотим стандартом для визначення активності оксидативного стресу в осіб із названими захворюваннями, а також в обстежених осіб, які хворі на цукровий діабет, ожиріння, гіперхолестеринемію, в курців.

Ключові слова:

оксидативний стрес, арахідонова кислота, серцево-судинні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет, гломерулонефрит, жіноче безпліддя.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 853–859

8-ізопростан как основной маркер оксидативного стресса

Н. Н. Герасимчук

Цель работы – обобщение данных экспериментальных и клинических исследований, которыми установлено, что в основе ведущих метаболитических процессов человека лежат окислительно-восстановительные реакции. Среди них особую роль играют свободнорадикальные реакции, ведущие к образованию перекисных соединений. Таким образом, актуально определение параметров оксидативного стресса, его интенсивности, необходимой для адекватной оценки компенсаторных возможностей организма, прогноза течения заболевания и эффективности лечения.

Материалы и методы. Представлено определение понятия оксидативный стресс, перечислены важнейшие оксиданты и механизмы их повреждающего действия. Обсуждена роль оксидативного стресса в патогенезе ряда сердечно-сосудистых, легочных и неврологических заболеваний, а также показана активация окислительных процессов при созревании яйцеклетки в фолликулярной жидкости. Изопростаны – недавно обнаруженная группа изомеров простагландинов. Показан метаболитизм арахидоновой кислоты как наиболее широко распространенного и важного предшественника ейкозаноидов,

Ключевые слова:

оксидативный стресс, арахидоновая кислота, сердечно-сосудистые заболевания, хроническое обструктивное заболевание легких, сахарный диабет, гломерулонефрит, женское бесплодие.

к семейству которых и относятся изопростаны. Изопростаны появляются в тканях и плазме как следствие окислительной деградации мембран, отражая изменение целостности и текучести мембран под действием оксидативного стресса. Они присутствуют в биологических жидкостях (моча, кровь, спинно-мозговая жидкость) и в выдыхаемом воздухе в нормальных условиях и повышаются при оксидативном стрессе. 8-изопростан изомерный простагландину F₂, позволяющий с достаточной степенью точности, достоверности и воспроизведения результатов исследования оценить уровень продукции свободных радикалов, и его количество прямо пропорционально уровню образованных свободных радикалов.

Выводы. Результаты предыдущих исследований показывают, что установление уровня 8-iso-PgF₂α (8-изопростана) – золотой стандарт для определения активности оксидативного стресса у лиц с описанными заболеваниями, а также у больных сахарным диабетом, ожирением, гиперхолестеринемией, у курильщиков.

Introduction

According to the theory of free radical (peroxide) oxidation, formulated by A. N. Bach, the oxidation of an organic molecule by oxygen proceeds according to the principle of a chain mechanism. The initiators of oxidation are always free radicals – particles having an unpaired electron and possessing a much greater reactivity capacity with respect to their non-radical analogs. Many free radicals are cytotoxic and lead to the development of pathological conditions.

All the functionally important free radicals (FR), which are formed in the human body, contain oxygen. There are a number of normal metabolic processes byproducts with oxidative properties in the cell and the most important among them are so-called “reactive oxygen species” (ROS), which include the superoxide radical (O₂⁻), hydroxyl radical (OH⁻), nitric oxide (NO⁻), peroxyxynitrite (ONOO⁻), hydrogen peroxide (H₂O₂), hypochloric acid (HOCl) [1].

It is noted that the main forms of ROS are primarily normal components of cellular metabolism and perform the most important regulatory and metabolic functions in the body. Free radical reactions are necessary for the formation of many vital enzymes, as well as for the normal function of the immune system and its components (neutrophils, macrophages, etc.). They are absolutely necessary for the activation of many transcription factors involved in the genes expression; they carry out the transduction of hormonal and cellular signals and regulate the processes of bioenergetics, oxidation of xenobiotics, antimicrobial defense, and cell division. Free radical processes underlying the synthesis of many biologically active substances, such as leukotrienes, purine deoxyribonucleotides, uric acid, macroergic compounds, play an important role in regulatory processes. Sharp fluctuations of their concentration in cells and tissues can cause many pathological conditions in the body, the most significant of them are: activation of proliferation genes, apoptosis genes, cytokine expression, DNA damage, cytotoxicity, which in turn increases the production of oxidants [1].

At the present stage, the term «oxidative stress» (OS) means a state in which the amount of FR formed in the body is significantly higher than the activity of endogenous antioxidant systems that ensure their elimination. Oxidative aggression of FR is restrained by a powerful antioxidant system. Imbalance may be resulted from a lack of antioxidant defense system (ADS) caused by impaired production or distribution of antioxidants (AO) or an excess of ROS. OS is a common pathway for vascular endothelium damage.

Violation of the balance between synthesis and elimination of ROS, such as superoxide anion (O₂⁻) and hydrogen peroxide (H₂O₂), affects the homeostasis of cellular oxidative stress, plays an important role in the development of

arterial hypertension (AH). Uncontrolled generation of ROS and their derivatives causes damage of proteins, nucleic acids, enzymes, biomembranes and ultimately leads to the pathological conditions development. OS leads to damage of the most important polymers – nucleic acids, proteins, lipids and cell mutations development, which can lead to cell death or their malignant degeneration [1].

Direct determination of the oxidants level *in vivo* is almost impossible, since these compounds are extremely reactive and, therefore, short-lived molecules. Ideal OS markers are lipid oxidation products, carbohydrates, proteins and nucleic acids, whose lifespan ranges from several hours to several weeks. One of the most specific biological markers, allowing to estimate the level of FR production with a sufficient degree of accuracy, reliability and reproduction of the study results, is 8-iso-PgF₂α (8-isoprostane, 15-F (2t) -IsoP, iPF 2α-III). The determination of 8-iso-PgF₂α level serves as the gold standard for oxidative stress *in vivo* [3]. The kit is intended for the quantitative determination of 8-isoprostane in specimens of plasma, serum, urine, supernatants of cell cultures and other biological fluids using the competitive immune enzyme assay.

Metabolism of arachidonic acid as the most widespread and important precursor of eicosanoids

Initially, isoprostanes were considered as biologically inactive products of lipid peroxidation the level of which in cells and tissues positively correlates with the level of FR that catalyze the process of non-enzymatic lipid peroxidation. The importance of isoprostanes in biology and medicine was discovered in 1990 [2].

8-isoprostane is a product of metabolism in reactions of arachidonic acid peroxidation, isomeric to prostaglandin F₂ and its amount is directly proportional to the level of the formed FR. This substance belongs to the family of eicosanoids, the formation of which occurs during non-enzymatic (free radical) oxidation of phospholipids of cellular biomembranes [4]. This process does not depend on the enzymatic activity of cyclooxygenase catalyzing the conversion of arachidonic acid into prostaglandins. Eicosanoids, metabolites of arachidonic acid, are inflammatory mediators responsible for smooth muscle contraction, vasoconstriction / vasodilation, increased vascular permeability, hypersecretion of mucus, cough and inflammatory cell migration. These include prostaglandins, thromboxane, isoprostanes and leukotrienes (LT). This is a very large family of highly active compounds with an unusually wide spectrum of biological effects. In this connection, eicosanoids, inhibitors of their receptors and synthesis enzymes, as well as their lipid precursors contained in plants and some fish species, have a high therapeutic potential. Due to their short half-life, which ranges from seconds to minutes, special delivery systems or the synthesis of their stable analogs are required for clinical use.

Arachidonic acid is the most widely spread and probably the most important precursor of eicosanoids. Arachidonic acid is a 20-carbon (C20) fatty acid containing four double bonds. For the synthesis of eicosanoids, first it is necessary to release or mobilize arachidonic acid from membrane phospholipids under the action of one or more types of phospholipase A₂ (PLA₂) enzymes. At least three phospholipases can participate in the formation of arachidonic acid from membrane lipids: cardiac PLA₂ (cPLA₂), cytosolic (cytoplasmic) and secretory.

To activate the first form, ionized calcium is not required. The second and third enzyme isoforms are calcium-dependent. Basically, they are involved in the process of arachidonic acid releasing. In addition to these mechanisms, arachidonic acid can also be released by the combined action of phospholipase C and diglyceride lipase. These lipase pathways are blocked by steroidal anti-inflammatory drugs. After mobilization, arachidonic acid undergoes oxygenation in four different ways: cyclooxygenase, lipoxygenase, P-450 epoxygenase and isoprostanic.

The isoprostanic pathway of arachidonic acid metabolism, another potentially important pathway for the metabolism of arachidonic acid, leads to the formation of isoprostanes. Isoprostanes are prostaglandin stereoisomers. Since prostaglandins have many asymmetric centers, they have a large number of potential stereoisomers. Prostaglandin synthetase (cyclooxygenase) does not participate in the formation of isoprostanes, therefore, aspirin and other non-steroidal cyclooxygenase inhibitors do not affect the isoprostanic pathway. The main mechanism of epimerization is the peroxidation of arachidonic acid by FR. It occurs at a time when arachidonic acid is still in the esterified form in membrane phospholipids. Thus, unlike prostaglandins, these stereoisomers are «deposited» in membranes. Isoprostanes appear in tissues and plasma as a consequence of oxidative membrane degradation, reflecting the change in the integrity and fluidity of membranes due to OS influence. They are present in biological fluids, such as urine, blood, cerebrospinal fluid, and in exhaled air under normal conditions, increasing as OS occurs [1].

The level of 8-isoprostane allows assessing OS and antioxidant defense. It is also a reliable indicator of the lipid-containing samples (serum, plasma, cellular specimens) integrity. Its level increases with the age in healthy individuals. The importance of the isoprostanic pathway is associated with a relatively large number of these products (there are 10 times more of them in blood and urine than prostaglandins formed by the cyclooxygenase pathway), as well as with their pronounced vasoconstrictive effect on renal and other vessels. It is assumed that isoprostanes play a significant role in the development of hepatorenal syndrome.

Concentration of 8-isoprostane in various diseases of internal organs

8-iso-PgF₂α is a stimulant for the proliferation of vascular smooth muscle and endothelial cells, strongly enhances vasoconstrictor responses of renal and pulmonary vessels, a stimulator of collagen hyperproduction in the hepatic fibrosis model, a mediator of hepatorenal syndrome and oxygen toxicity in the lungs, and an inhibitor of platelet aggregation.

8-isoprostane reflects the cellular effects of OS and, consequently, the airways inflammatory process. In recent years, there has been an increasing interest in lung research

with non-invasive methods, including the measurement of biomarkers in exhaled air and exhaled breath condensate (EBC) [5,6]. These methods are safe, do not affect the lung function and the level of exhaled mediators [5], which makes them one of the epidemiological methods for pathological processes examination (OS and inflammation) in the study of respiratory diseases.

The concentration of 8-isoprostane in EBC was increased in patients with remission of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) compared with healthy non-smoking subjects. Also, the level of 8-isoprostane in EBC was increased in healthy smokers and in patients with exacerbation of COPD. P. Montuschi et al. [5,7] showed that the values of 8-isoprostane in patients with COPD, both smokers and non-smokers, are 1.8 times higher than in healthy smokers. In healthy non-smokers, the concentration of this compound is 2.2 times lower than in healthy smokers. There were no correlations between the level of 8-isoprostane and the forced expiratory volume in one second (FEV1) value, smoking history, the cellular composition of sputum, or the severity of dyspnea in COPD patients [8]. However, in patients with a mild degree of bronchial asthma, an increase in the concentration of 8-isoprostane in EBC was found to be 2-fold compared to healthy people, and in severe cases, its level was 3 times higher than in patients with mild bronchial asthma, regardless of inhaled glucocorticosteroid treatment. After the treatment, its concentration decreased [8].

In children with mild asthma without the use of steroid inhalers, the level of 8-isoprostane was 9.3 pg/ml vs 3.8 pg/ml, $P < 0.01$; in children received inhaled steroids, the level of 8-isoprostane was 6.7 pg/ml vs 3.8 pg/ml, $P < 0.01$ in comparison with the group of healthy children. Prior to treatment with prednisolone, 8-isoprostane concentrations were higher in children with bronchial asthma (12.0 pg/ml, $P < 0.001$) than in healthy children (2.6 pg/ml, $P < 0.001$). After the treatment with prednisolone, there was a significant decrease in the concentration of 8-isoprostane to 8.4 pg/ml, $P = 0.04$, but the level of the latter was higher than in healthy children ($P < 0.001$) [9]. The level of 8-isoprostane did not correlate with the disease duration and the dose of steroids. It follows that steroid therapy does not correct OS in children with bronchial asthma, and, possibly, antioxidant therapy will be useful for such patients.

Patients with bronchial asthma and concomitant gastroesophageal reflux (GER) had a higher level of 8-isoprostane than without GER, and after treatment with proton pump inhibitors, the level of 8-isoprostane decreased along with the improvement in the condition.

The level of 8-isoprostane in EBC in patients with cystic fibrosis was 3 times higher in comparison with normal subjects 42.7 ± 4.5 pg/ml vs 15.2 ± 1.7 pg/ml, $P < 0.005$, 95 % confidence interval (CI) 14.6 to 40.9 is negatively correlated with FEV1 ($r = -0.61$, $P < 0.005$) [10].

Isola N. et al. showed that the 8-isoprostane content in EBC of patients with idiopathic fibrosing alveolitis was significantly higher and correlated with the severity of the disease. The data presented indicate that measuring the concentration of 8-isoprostane in EBC may be another marker of OS in lung diseases.

A number of authors note that OS and lipid peroxidation mean a lot in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Huntington's chorea, multiple sclerosis,

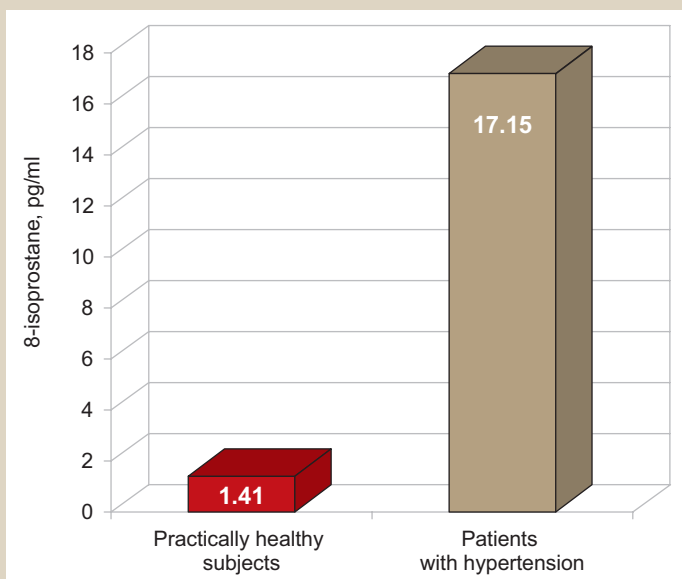


Fig. 1. Blood serum of patients with hypertension compared with practically healthy subjects.

Creutzfeldt-Jakob disease, Down's syndrome (DS). It has been proved that FR affect brain lipids, carbohydrates, proteins and DNA, participate in the death of neurons in neurodegenerative disorders, and affect many clinical features of DS [11,12].

In the modern literature there are data on the increase in the level of 8-isoprostane in scleroderma, alcoholic liver disease [13], coronary heart disease, arterial hypertension (AH) [14] and progression of heart failure [15].

The level of 8-isoprostane directly correlates with the functional class of chronic heart failure with a strong linear dependence [15]. A high level of matrix metalloproteinase (MMP) can accelerate pathological ventricular remodeling and increase the severity of chronic heart failure (CHF). K. Kameda et al. showed the effect of OS on MMP activity in the patients. The authors measured the concentration of 8-iso-PGF 2α and pericardial levels of MMP activity, indicating their levels in tissues, in patients with coronary heart disease who underwent coronary artery bypass graft surgery (CABG). Immediately after a small pericardial incision, the undiluted pericardial fluid was obtained. MMP-2 and MMP-9 activity positively correlated with the pericardial level of 8-iso-PGF 2α (MMP-2, $r = 0.55$, $P < 0.0001$, MMP-9, $r = 0.52$, $P < 0.001$). Moreover, left ventricular end-diastolic volume index (LVEDVI) also positively correlated with the pericardial level of 8-iso-PGF 2α ($r = 0.34$, $P < 0.05$) and not with the left ventricular end-systolic volume index (LVESVI) or the left ventricular ejection fraction (LVEF) [16].

We have previously found an increase in the content of 8-iso-PGF 2α in the blood serum of patients with hypertension compared with practically healthy subjects: 17.15 ± 3.12 pg/ml and 1.41 ± 0.81 pg/ml, respectively, where ($P < 0.05$). In this case, the level of 8-iso-PGF 2α in the presence of hypertension was 12.16 times higher than that of the control group (Fig. 1).

When comparing the content of 8-isoprostane in subjects with hypertension, depending on the level of blood pressure, it was revealed that as the AH progressed,

the concentration of 8-isoprostane in the blood serum increased: by 3.2, 7.1 and 18.4 times compared with the controls (the 1st, 2nd and 3rd degree, respectively). The obtained data testify not only to an increase in the activity of 8-isoprostane in the serum, but also about state of OS presence in hypertension, which is more pronounced in persons with the 3rd degree AH with obesity. In patients with hypertension who have obesity, the content of 8-isoprostane increases by 14.9 times in comparison with those in the control group. The dynamics of the studied indicator average values in the course of combined antihypertensive therapy decreases. The authors also noted that the level of 8-isoprostane does not depend on the duration of AH, but only on the degree of increasing blood pressure (BP) [17–19].

It was proved that the level of 8-isoprostane is increased in patients with acute myocardial infarction compared to patients with stable angina pectoris and patients without significant changes in coronary vessels and may be a marker of atherosclerosis development [20].

At present, the number of people suffering from obesity is still growing. Obesity is one of the reasons of atherosclerotic cardiovascular disease.

Keaney et al. determined the correlation between the body mass index (BMI) and 8-iso-PGF 2α levels in urine in nearly 3,000 participants in the Framingham Heart Study. The results have shown that there is a strong link between BMI and the levels of 8-iso-PGF 2α in urine [21]. Also Davi et al. in their study have found a correlation between 8-iso-PGF 2α and obesity. In this study, the authors also have noted that women with android obesity had higher levels of 8-iso-PGF 2α in the urine than women with gynoid obesity ($P < 0.001$). Moreover, other authors have noticed that a decrease in BMI leads to a decrease of 8-iso-PGF 2α level in the urine [22]. Urinary of 8-epi-PGF 2α was indexed to creatinine as pg/mg creatinine.

G. Desideri, C. Ferry have found a significant increase in the level of 8-isoprostane in obese individuals compared with persons without it and after 16 weeks of intervention measures involving calorie restriction and leading to weight loss, the level of 8-isoprostane decreased with a parallel decrease in the BMI [23].

A significant increase in the 8-isoprostane level has been observed in a number of situations, which are characterized by increased activity of oxidative processes, in particular during tobacco smoking, diabetes mellitus and hypercholesterolemia [14,24,25].

Morrow et al. studied the correlation between smoking status and levels of free 8-iso-PGF 2α in plasma. In an experimental study with 16 smokers and 8 non-smokers of the same age the levels of free 8-iso-PGF 2α in plasma of smokers' samples (166 ± 58 pmol/l) were significantly higher ($P = 0.02$) than in non-smokers of the same age and sex (90 ± 52 pmol/l) [2].

Obata et al. did not find a correlation between the levels of 8-iso-PGF 2α and the age of smokers, the duration of smoking and the number of cigarettes smoked per day, but they found a weak negative correlation between urine isoprostane concentrations and the age of nonsmokers and the time since quitting in ex-smokers [26]. A strong positive correlation between levels of 8-iso-PGF 2α in urine and smoking status has also been detected by Keaney et al. ($P < 0.0001$) [21].

An increase in the synthesis of lipid peroxidation in diabetes mellitus (DM) leads to an increase in 8-isoprostane, which in turn promotes the oxidation of arachidonic acid products that have a vasoconstrictive effect. Gopaul et al. [27] analyzed the levels of 8-iso-PGF 2α in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM, type 2 diabetes) and compared them with these indices in healthy individuals. Plasma levels of 8-iso-PGF 2α in samples from individuals with diabetes (n = 39) were higher (0.49–2.16 nM) than in the control group (n = 16) (0.02–0.63 nM).

Davi et al. [28] obtained similar results, but in the process of immunoreactive 8-iso-PGF 2α measurement in urine samples, because the collection of urine is non-invasive and isoprostanes are very stable [29]. Levels of 8-iso-PGF 2α in urine of patients with NIDDM (n = 62, 419 \pm 208 pg/mg creatinine) were significantly higher (P = 0.0001) than in healthy age groups (208 \pm 92 pg/mg creatinine).

The authors also studied the levels of 8-iso-PGF 2α in patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM, type 1 diabetes). Urinary 8-iso-PGF 2α levels were also higher (n = 23, 400–146 pg/mg creatinine) in these patients compared with the control group (197 \pm 69 pg/mg creatinine, P = 0.0001).

Davi et al. also noted that in children and adolescents with type 1 diabetes the level of 8-isoprostane is increased at an early stage of the disease and decreases as the disease progresses [30]. The indices of 8-isoprostane are greater in the group of patients with type 2 diabetes combined with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) than without it and also in comparison to healthy individuals. A decrease in this index against the background of NAFLD initial manifestations therapy has been noted, which could serve as a prognostic favorable factor for diagnostics, prognosis of NAFLD and further studies for treatment regimens improvement. An increase in the level of 8-isoprostane, which is associated with an increase in the basic indices of protein and lipid metabolism, and a decrease in this indicator in patients with type 2 diabetes combined with NAFLD during treatment (including drugs affecting endothelial dysfunction in therapy scheme) characterize this parameter not only as a known indicator of OS, but also as a marker of atherogenesis [31].

G. Davi et al. showed that excretion of 8-iso-PGF 2α with the urine was significantly higher (P < 0.001) in patients with hypercholesterolemia than in age- and sex-matched control subjects (473 \pm 305 pg/ml vs 208 \pm 95 pg/mg creatinine). Its excretion rate was directly proportional to the level of low density lipoprotein (LDL) cholesterol and was inversely proportional to the vitamin E content in LDL. The dose-dependent suppression of enhanced production of 8-iso-PGF 2α by vitamin E supplementation could promote the beneficial effects of antioxidant treatment [24].

Reilly et al. have studied the levels of isoprostanes in the urine of patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HFH) and moderate hypercholesterolemia (HC). There were no significant correlations between 8-iso-PGF 2α in urine and age, sex and history of lipid-lowering agents use in patients with HFH [25].

Ciuntu Angela presents the results of urinary concentration of 8-isoprostane determination in 50 children with different forms of primary glomerulonephritis. Children with a steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) had complete

remission during the first 4 weeks, rarely during 8 weeks off corticosteroid therapy. Patients with steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS) represented long-term proteinuria (3 g/d L up to 6–8 weeks of treatment with prednisolone at a dose of 2 mg/kg/24 hours (maximum 60 mg/24h), followed by a pulse therapy with prednisolone at a dose of 20–30 mg/kg/24 h N3 (maximum 1 g for the course of treatment).

The concentration of 8-isoprostane in urine was 3.4 times higher in the group of patients with steroidresistant nephrotic syndrome (SRNS) in the phase of clinical manifestations (up to 129.28 \pm 8.80 ng/mM creatinine) and 1.5 times higher in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSHNS) (up to 56.68 \pm 3.83 ng/mM creatinine), and in children with chronic glomerulonephritis (CGN) mixed type, the concentration of this indicator was 3.5 times higher (up to 131.71 \pm 13.15 ng/mM creatinine) in comparison with the group of healthy children (37.65 \pm 1.26 ng/mM creatinine). During the period of this disease remission the concentration of 8-isoprostane in the urine remained high. Hence, the determination of 8-isoprostane urinary concentration is an OS marker in patients with chronic kidney disease [32].

A number of authors determined the level of 8-isoprostane, as a marker of OS in women with infertility. Female infertility is an urgent problem of our time, which causes the development and necessity of improving additional reproductive technologies. The most effective of these is in vitro fertilization (IVF). The main and integral stage of IVF is controlled ovarian stimulation. This part can be characterized as key and challenging, because with the purpose of follicular pool formation, stimulation of the follicular cohort development and obtaining the maximum number of oocytes, the follicular apparatus is medicated. This is possible only under condition of preserved woman's reproductive potential, an ovarian reserve, an indicator that reflects the size of the resting follicle pool and the quality of the oocytes. According to recent research, oxidative processes are activated in the follicular fluid during oocyte maturation, and when superovulation is induced, the peroxide oxidation of lipids and proteins increases dozens of times.

There are powerful levers of antioxidant system in the body. One of the effective components of antioxidant defense is melatonin. Melatonin is a thymus hormone secreted at night and regulates a number of important central and peripheral functions. Shcherbina N. A., Gradil O. G. studied the content of melatonin and 8-isoprostane in the serum and follicular fluid against the background of controlled ovarian stimulation in 66 infertile patients who were divided into two equal in number groups. The control group consisted of 33 healthy women of reproductive age. It has been found that melatonin has a pronounced antioxidant effect, thereby increases the number of oocytes obtained from the bad responders, and 8-isoprostane is a reliable indicator of OS and the antioxidant system status in blood serum and follicular fluid. The level of 8-isoprostane in the follicular fluid was 363.00 \pm 64.38 pg/ml and 318.98 \pm 83.17 pg/ml, respectively, in the examined patients of two equal in number groups versus the 8-isoprostane value of 188.01 \pm 10.50 pg/ml in the control group. Its level had a strong inverse correlation with the level of melatonin and the number of oocytes obtained after controlled ovarian stimulation [33].

Alcohol and antioxidant status of patients with breast cancer (BC)

According to epidemiological studies, alcohol consumption correlates with the risk of breast cancer. However, the exact mechanisms of this connection are still being discussed. The Postmenopausal Women's Alcohol Study was designed to evaluate the effects of moderate alcohol consumption on the level of antioxidants and OS markers.

The study involved 53 postmenopausal women, who for a period of 8 weeks were prescribed a certain diet with one of the products: 15 or 30 g of alcohol per day or a placebo. The level of antioxidants, vitamin E (alpha and gamma-tocopherol), selenium and vitamin C was determined at the beginning and the end of the observation period. The level of 15-F (2t) -IsoP isoprostane obtained as a result of peroxidation was also determined. This indicator serves as a marker of OS and conditions that promote carcinogenesis. After excluding the influence of body mass index and serum cholesterol level, a significant decrease in the level of alpha-tocopherol by 4.6 % and an increase in the level of 8-isoprostane by 4.9 % in the group who took 30 grams of alcohol per day were revealed. The intake of alcohol had no effect on the other antioxidants level. As can be seen, even moderate alcohol consumption in postmenopausal women leads to an increase in the level of OS markers [34].

Conclusions

Thus, the determination of OS parameters and its intensity is necessary for an adequate assessment of the organism compensatory capabilities, the prognosis of the disease course and the effectiveness of the treatment received. 8-isoprostane can serve as a reliable marker of OS level in the body with various pathologies.

It is important that the determination of 8-isoprostane concentration is possible both by an invasive method in plasma or serum, in the follicular fluid, in the pericardial fluid and non-invasively in the condensate of exhaled air, in the urine. The latter can be often repeated and applied to children, including newborns, and patients with severe disease, when more invasive procedures are impossible.

Unfortunately, not every patient can be examined for determining the level of 8-isoprostane, as the main marker of OS due to its cost.

Despite active research into the assessment of balance between FR and the antioxidant defense system and the continuous search for new markers of redox reactions, the reasons needed to understand the correlation between OS and pathological processes in the body have not been fully revealed. Important medical-social and economic aspects of cardiovascular system, respiratory organs, kidney diseases, diabetes mellitus, obesity, hypercholesterolemia justify the prospectivity of studies of key links of the processes that form a universal pathophysiological picture and contribute to the improvement of pathogenetic approaches of modern drug therapy.

This is the basis for further study of this issue.

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

Information about author:

Herasymchuk N. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics to Internal Medicine No 1, Fundamentals of Bioethics and Biosafety, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Відомості про автора:

Герасимчук Н. М., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Герасимчук Н. Н., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутренней медицины № 1, основ биоэтики и биобезопасности, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 20.03.2018

Після доопрацювання / Revised: 12.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 17.04.2018

References

- [1] Kovalyova, O. N., Ashcheulova, T. V., Gerasimchuk, N. N., & Safargalina-Kornilova, N. A. (2015). Rol' oksidativnogo stressa v stanovlenii i progressirovanii gipertonicheskoj bolezni [Role of oxidative stress in the formation and progression of hypertensive diseases]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina Farmaciya*, 4(201), 29, 5–10. [in Russian].
- [2] Czarska, M., Zieliński, M., & Gromadzińska, J. (2016). Isoprostanes – A novel major group of oxidative stress markers. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 29(2), 179–90. doi: 10.13075/ijom.1896.00596.
- [3] Huiyong, Y. (2008). New techniques to detect oxidative stress markers: Mass spectrometry-based methods to detect isoprostanes as the gold standard for oxidative stress in vivo. *Bio Factors*, 34(2), 109–124. doi: 10.1002/biof.5520340203.
- [4] Czarska, M., Mikołajewska, K., Zieliński, M., Gromadzińska, J., & Wąsowicz, W. (2015). Today's oxidative stress markers. *Medycyna Pracy*, 66(3), 393–405. doi: 10.13075/mp.5893.00137.
- [5] Montuschi, P. (2013). Measurement of Biomarkers of Oxidative Stress and Airway Inflammation in Exhaled Breath Condensate: Methodology and Potential Applications in Patients with COPD and Healthy Smokers. *Volatile Biomarkers*, 360–381. doi: 10.1016/B978-0-44-462613-4.00019-2.
- [6] Taylor, D. R. (2011). Using biomarkers in the assessment of airways disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(5), 927–934. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.051.
- [7] Antczak, A., Ciebiada, M., Pietras, T., Piotrowski, W., Kurmanowska, Z., & Górski, P. (2012). Exhaled eicosanoids and biomarkers of oxidative stress in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Medical Science*, 8(2), 277–85. doi: 10.5114/aoms.2012.28555.
- [8] Anaev, E. Kh., Anokhina, T. N., Kushaeva, M. E., & Chuchalin, A. G. (2013). Neinvazivnye biomarkery khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Non invasive biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*, 3, 97–104. [in Russian].
- [9] Baraldi, E., Carraro, S., Alinovi, R., Pesci, A., Ghio, L., Bodini, A., et al. (2003). Cysteinyl leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbations. *Thorax*, 58(6), 505–509.
- [10] Montuschi, P., Kharitonov, S. A., Ciabattini, G., Corradi, M., Van Rensen, L., Geddes, D. M., et al. (2000). Exhaled 8-isoprostane as a new non-invasive biomarker of oxidative stress in cystic fibrosis. *Thorax*, 55(3), 205–209. doi: [10.1136/thorax.55.3.205].
- [11] Miller, E., Morel, A., Saso, L., & Saluk J. (2014). Isoprostanes and Neuroprostanes as Biomarkers of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 572491. doi: 10.1155/2014/572491.
- [12] Chen, L., & Liu, B. (2017). Relationships between Stress Granules, Oxidative Stress, and Neurodegenerative Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1–10. doi: 10.1155/2017/1809592.
- [13] Souvignet, C., Cracowski, J. L., Stanke-Labesque, F., & Bessard, G. (2000). Are Isoprostans a Clinical Marker for Antioxidant Drug Investigation. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 14(1), 1–10.
- [14] Ndisang, J. F., Vannacci, A., & Rastogi S. (2014). Oxidative Stress and Inflammation in Obesity, Diabetes, Hypertension, and Related Cardiometabolic Complications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 506948. doi: 10.1155/2014/506948.

- [15] Zaika, M. V., & Kovalyova, O. N. (2006). 8-izoprostan, kak marker oksidativnogo stressa u pacientov s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju [8-isoprostane as a marker of oxidative stress in patients with chronic heart failure]. *Ukrainskyi kardiolozhichnyi zhurnal*, 4, 55–57. [in Russian].
- [16] Kameda, K., Matsunaga, T., Abe, N., Hanada, H., Ishizaka, H., Ono, H., et al. (2003). Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. *European Heart Journal*, 24(24), 2180–2185. doi.org/10.1016/j.ehj.2003.09.022.
- [17] Gerasimchuk, N. N., & Kovalyova, O. N. (2007). Uroven' 8-izoprostana v dinamike kombinirovannoj antigipertenzivnoj terapii u bol'nykh s izbytochnoj massoj tela [Plasma level 8-isoprostane in the dynamics of combined antihypertensive therapy in patients with excessive body mass]. *Ukrainskyj terapiutychnyj zhurnal*, 2, 26–31. [in Russian].
- [18] Kovalyova, O. N., Ashcheulova, T. V. & Gerasimchuk, N. N. (2015). Vzaimosvyaz immunnnoj aktivacii i oksidativnogo stressa u bol'nykh gipertonicheskoj boleznju i ikh korrekciya kombinirovannoj antigipertenzivnoj terapijei [Relationship of immune activation and oxidative stress in patients with hypertension and their correction combined antihypertensive therapy]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina Farmaciya*, 16(213), 31, 52–59. [in Russian].
- [19] Ashcheulova, T. & Gerasimchuk, N. (2016). Relationships of oxidative stress and systemic inflammation markers depending on the degree and duration of hypertension. *Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, medicine*, 7(2), 118–122. doi: https://doi.org/10.15421/021621.
- [20] Elesber, A. A., Best P. J., Lennon R. J., & Mathew, V. (2006). Plasma 8-iso-prostaglandin F2alpha, a marker of oxidative stress, is increased in patients with acute myocardial infarction. *Free Radical Research*, 40(4), 385–391. doi: 10.1080/10715760500539154.
- [21] Keaney, J. F., Larson, M. G., Vasani, R. S., Wilson, P. W. F., Lipinska, I., Corey, D., et al. (2003). Obesity and systemic oxidative stress: Clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23, 434–439. doi: 10.1161/01.ATV.0000058402.34138.11.
- [22] Davi, G., Guagnano, M. T., Ciabattini, G., Basili, S., Falco, A., Marinopicolli, M., et al. (2002). Platelet activation in obese women. Role of inflammation and oxidant stress. *The Journal of the American Medical Association*, 288(16), 2008–2014. doi.org/10.1001/jama.288.16.2008.
- [23] Decideri, G., & Ferry, C. (2003). Effects of obesity and weight loss on soluble CD 40 L levels. *The Journal of the American Medical Association*, 289(14), 1781–1782. doi: 10.1001/jama.289.14.1781.
- [24] Davi, G., Alessandrini, P., Mezzetti, A., Minotti, G., Bucciarelli, T., Costantini, F., et al. (1997). In vivo formation of 8-epi-PGF2 is increased in hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17, 3230–3235. doi: 10.1161/01.ATV.17.11.3230.
- [25] Reilly, M. P., Praticò, D., Delanty, N., Diminno, G., Tremoli, E., Rader, D., et al. (1998). Increased formation of distinct F2 isoprostanes in hypercholesterolemia. *Circulation*, 98, 2822–2828. doi.org/10.1161/01.cir.98.25.2822.
- [26] Obata, T., Tomaru, K., Nagakura, T., Izumi, Y. & Kawamoto, T. (2000). Smoking and oxidant stress: Assay of isoprostane in human urine by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 746(1), 11–15. doi: 10.1016/S0378-4347(00)00182-1.
- [27] Gopaul, N. K., Anggard, E. E., Mallet, A. I., Betteridge, D. J., Wolff, S. P., & Nouroo-Zadeh, J. (1995). Plasma 8-epi-PGF2α levels are elevated in individuals with non-insulin dependent diabetes mellitus. *FEBS Letters*, 368(2), 225–229. doi.org/10.1016/0014-5793(95)00649-t.
- [28] Davi, G., Ciabattini, G., Consoli, A., Mezzetti, A., Falco, A., Santarone, S., et al. (1999). In vivo formation of 8-iso-prostaglandin F2α and platelet activation in diabetes mellitus: Effect of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation*, 99(2), 224–229. doi.org/10.1161/01.cir.99.2.224.
- [29] Cracowski, J. L., Durand, T., & Bessard, G. (2002). Isoprostanes as a biomarker of lipid peroxidation in humans: physiology, pharmacology and clinical implications. *Trends in Pharmacological Sciences*, 23(8), 360–3. doi: 10.1016/S0165-6147(02)02053-9.
- [30] Davi, G., Chiarelli, F., Santilli, F., Pomilio, M., Vigneri, S., Falco, A., et al. (2003). Enhanced lipid peroxidation and platelet activation in the early phase of type 1 diabetes mellitus: Role of interleukin-6 and disease duration. *Circulation*, 107, 3199–3203. doi: 10.1161/01.CIR.0000074205.17807.D0.
- [31] Dorosh, E. G., & Kravchun, N. A. (2013). Uroven' 8-izoprostaglandina i ego vzaimosvyaz' s metabolicheskimi pokazatelyami u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa v sochetanii s nealkogol'noj zhirovoj bolezn'yu pecheni [8-Iso-prostaglandin level and its relation to metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with non-alcoholic fatty liver disease]. *Prakticheskaya medicina, akusherstvo, ginekologiya, e'ndokrinologiya*, 7(76), 111–116. [in Russian].
- [32] Ciuntu, A. (2016). Concentration of isoprostane-8 in the urine of children with glomerulonephritis. *Science.in.ua. Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremenom mire – iscience.in.ua*, 12(20), 110–115.
- [33] Scherbina, M., & Gradil, O. (2014). Suchasni aspekty provedennia ovarial'noi stymuliacii v umovakh oksyiuvalnoho stressu [The modern aspects IVF the background of oxidative stress]. *Naukovyj visnyk mizhnarodnoho humanitarnoho universytetu*, 8, 31–34. [in Ukrainian].
- [34] Hartman, T. J., Baer, D. J., Graham, L. B., Stone, W. L., Gunter, E. W., Parker, C. E., et al. (2005). Moderate alcohol consumption and levels of antioxidant vitamins and isoprostanes in postmenopausal women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 59, 161–168. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602051.

Синдром переднесистолического движения створки митрального клапана (SAM – systolic anterior motion of the mitral valve)

В. В. Сыволап, К. И. Лурье, Е. В. Новиков, В. А. Лысенко, А. А. Богун, В. А. Матсалаева

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ключевые слова:
митральный клапан,
гипертрофическая кардиомиопатия.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 860–866

DOI:
10.14739/2310-1210.2018.6.146781

E-mail:
s1966vv@gmail.com

Ключові слова:
митральний клапан,
гіпертрофічна кардіоміопатія.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 860–866

Key words:
mitral valve,
hypertrophic cardiomyopathy.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (6), 860–866

Цель работы – анализ данных научной литературы по вопросам этиологии, патогенеза, клинических проявлений и лечения такого редкого синдрома, как SAM без гипертрофической кардиомиопатии.

Проведен анализ научной литературы об особенностях диагностики и лечения синдрома переднесистолического движения створки митрального клапана. Приведены современные классификации. Подробно описаны клапанный и хордальный SAM. Обзор проиллюстрирован результатами собственных наблюдений. Определены предикторы возникновения SAM у больных, подлежащих плановым вмешательствам на створках митрального клапана.

Выводы. Несмотря на то, что SAM остается редким синдромом в реальной клинической практике, он требует знания этиологии, патогенеза, особенностей течения, что позволит чаще устанавливать эту патологию у пациентов после пластики митрального клапана и у больных с гипертрофической кардиомиопатией, а также у лиц с аномалиями хордального, клапанного аппарата сердца, и проводить в каждом конкретном случае дифференцированное консервативное и хирургическое лечение.

Синдром переднесистолического ruchu стулки мітрального клапана (SAM – systolic anterior motion of the mitral valve)

В. В. Сыволап, К. И. Лур'є, Є. В. Новіков, В. А. Лисенко, А. О. Богун, В. А. Матсалаєва

Мета роботи – аналіз наукової літератури з питань етіології, патогенезу, клінічних проявів і лікування такого рідкісного синдрому, як SAM без гіпертрофічної кардіоміопатії.

Здійснили аналіз наукової літератури щодо особливостей діагностики та лікування синдрому переднесистолического руху стулки мітрального клапана. Наведені сучасні класифікації. Детально описано клапаний і хордальний SAM. Огляд проілюстровано результатами власних спостережень. Визначили предиктори виникнення SAM у хворих, які потребували планових втручань на стулках мітрального клапана.

Висновки. Незважаючи на те, що SAM залишається рідкісним синдромом у реальній клінічній практиці, він потребує знання етіології, патогенезу, особливостей перебігу, що дасть можливість частіше діагностувати цю патологію не тільки в пацієнтів після пластики мітрального клапана та хворих із гіпертрофічною кардіоміопатією, але і в осіб з аномаліями хордального, клапанного апарату серця, та проводити в кожному конкретному випадку диференційоване консервативне й хірургічне лікування.

Systolic anterior motion of the mitral valve (SAM)

V. V. Syvolap, K. I. Lurie, Ye. V. Novikov, V. A. Lysenko, A. O. Bohun, V. A. Matsalaieva

The purpose of the work is to analyze scientific literature on the issues of etiology, pathogenesis, clinical manifestations and the treatment of such a rare syndrome as SAM without hypertrophic cardiomyopathy.

Analysis of the scientific literature related to the diagnosis and treatment specifics of the systolic anterior motion of the mitral valve syndrome was carried out. Modern classifications are presented. The valve and chordal SAM are described in detail. The review is illustrated by the results of our own observations. The predictors of SAM occurrence in patients who were subjected to planned interventions for mitral valve repair were determined.

Conclusions. Despite the fact that SAM remains a rare syndrome in real-life clinical practice, it requires knowledge of the etiology, pathogenesis, and course peculiarities, thus enabling this pathology diagnosis in patients after mitral valve repair and patients with hypertrophic cardiomyopathy more often as well as in persons with abnormalities of the chordal and valvular heart apparatus, and also differential conservative and surgical treatment in each case.

SAM (systolic anterior motion of the mitral valve) – это переднесистолическое движение створки митрального клапана (МК) к межжелудочковой перегородке в выносящий тракт левого желудочка (ВТЛЖ), которое усугубляется динамической обструкцией ВТЛЖ с развитием выраженной митральной регургитации [1].

Впервые описанный в 1964 г. P. Fix, SAM считался патогномичным признаком гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) с обязательным появлением обструк-

ции ВТЛЖ. Современные руководства по ЭхоКС (ASE) [28] констатируют, что SAM диагностируют в 31–61 % случаев ГКМП, она приводит к обструкции ВТЛЖ только в 25–50 % случаев [11,25,26]. Описаны случаи SAM без ГКМП, приводящие к неконтролируемой гипотензии, появления SAM после хирургического вмешательства на МК. Упоминаются другие причины SAM, которые мало освещены в специализированной литературе в связи с редкой встречаемостью в популяции и частым

бессимптомным течением. Широкое применение стресс-ЭхоКС расширило возможности диагностики этого синдрома и позволило диагностировать SAM у 16–25 % обследуемых.

Цель работы

Анализ данных научной литературы по вопросам этиологии, патогенеза, клинических проявлений и лечения такого редкого синдрома, как SAM без ГКМП с приведением собственных клинических наблюдений.

SAM без ГКМП и без оперативных вмешательств на МК

Митральный клапан – один из компонентов приносящего тракта левого желудочка. В его структуру входят передняя и задняя створки, сухожильные хорды, папиллярные мышцы с прилежащим к ним миокардом и фиброзное кольцо митрального клапана. Передняя створка, прикрепляющаяся к фиброзному кольцу и соединительнотканной основе отверстия аорты, располагается правее, чем задняя. Ее свободные края вплетаются в сухожильные хорды, идущие от передней сосочковой мышцы, лежащей на переднелевой стенке желудочка. Передняя створка в норме немного больше задней. Задняя створка посредством сухожильных хорд соединяется преимущественно с задней сосочковой мышцей, которая начинается на заднелевой стенке желудочка [37]. Функция митрального клапана зависит от анатомической целостности перечисленных структур и от структуры и сократимости левого желудочка (ЛЖ). Изменение в любом из этих элементов может быть предрасполагающим фактором появления SAM [17].

В 1983 г. M. Ballester и соавт. выделили два вида SAM у пациентов с ГКМП: клапанный, при котором изменения створок МК приводят к значительному повышению градиента давления в ВТЛЖ, и хордальный, связанный с изменением подклапанного аппарата [3]. Эта классификация сохранила свою актуальность, используется также у пациентов с SAM без ГКМП, а патология клапанного аппарата активно обсуждается исследователями как причина развития SAM наравне с увеличением толщины стенок ЛЖ.

Клапанный SAM

Согласно данным исследований [15], предиктором SAM может быть излишняя ткань передней и задней створок митрального клапана. Безусловно, важный предиктор SAM – удлинение передней створки МК, что было доказано S. He и др. (1997) в исследовании на экспериментальных макетах 5 митральных клапанов свиньи [15]. Сила тяги скоростного потока в ВТЛЖ взаимодействует с большей площадью поверхности и вытягивает створку вперед в ВТЛЖ. Это может служить причиной смещения точки соприкосновения створок МК к аортальному клапану, что ведет к перегибу передней створки и движению ее в ВТЛЖ.

В смещении створок МК в ВТЛЖ L. Charls et al. (2003) отводят главную роль эффекту Вентури – падению давления при прохождении потока жидкости через суженный участок. Благодаря эффекту Вентури высокоскоростной поток, возникающий при обструкции ВТЛЖ в синергизме с действующей силой тяги в ВТЛЖ, поднимает митральный клапан к МЖП [8].

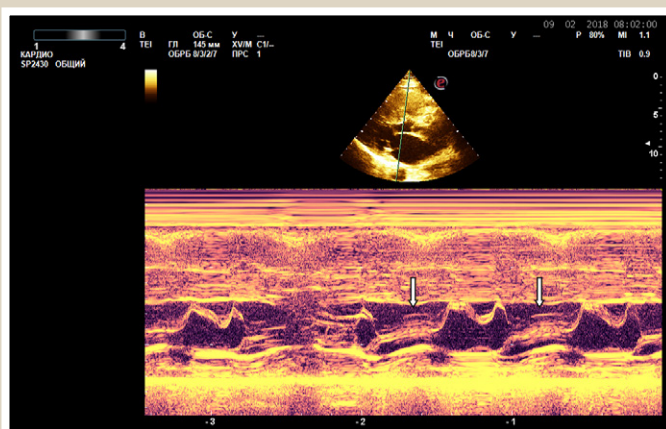


Рис. 1. Эхокардиограмма (М и В режимы сканирования) пациента с ГКМП и обструкцией ВТЛЖ. Стрелками указано переднесистолическое движение митрального клапана к МЖП на фоне ее значительной гипертрофии до 27 мм в диастолу. Собственное наблюдение.

Однако M. Sherrid et al. (2000) провели исследование, в котором подвергли сомнению абсолютную роль эффекта Вентури в возникновении SAM, поскольку в 68 % случаев у больных с ГКМП SAM возникал при нормальной скорости потока крови в ВТЛЖ. Исследователи пришли к выводу, что доминирующим гидродинамическим механизмом возникновения SAM является сила тяги потока [29].

Самое многочисленное исследование по установлению SAM у пациентов без ГКМП выполнено S. Uematsu et al. [34]. В ходе исследования трансторакальная ЭхоКС проведена 9 180 пациентам. Распространенность SAM без ГКМ составила 0,3 % (n = 28), а в сочетании с ГКМП – 0,65 % (n = 60). Сопоставление клапанного (n = 14) и хордального (n = 8) SAM позволило обнаружить ряд структурных и гемодинамических отличий этих двух вариантов синдрома. При клапанном SAM была больше длина передней створки МК, выше градиент давления в ВТЛЖ, более выраженная митральная регургитация, выше градиент давления на трикуспидальном клапане. Кроме того, клинические проявления чаще отмечали у пациентов с клапанным SAM синдромом [34].

У 190 пациентов с болезнью Барлоу (миксоматозным изменением МК и удлинением передней створки МК) F. Roshanali et al. (2016) поставили цель определить предикторы возникновения SAM по данным трансаэзофагеальной ЭхоКС. Перед операцией по устранению митральной регургитации SAM обнаружили у 12 пациентов, при этом у них оказалась значительно (в 1,5 раза) большая длина передней створки МК ($2,76 \pm 0,15$ мм против $1,83 \pm 0,32$ мм, $p < 0,001$), уменьшение минимального расстояния от точки кооптации створок МК до МЖП ($2,18 \pm 0,36$ мм против $2,91 \pm 0,36$ мм, $p < 0,001$). Эти же параметры оказались независимыми предикторами развития SAM у больных с миксоматозом МК [27].

При проведении стресс-ЭхоКС установление SAM гораздо более частое, что с успехом используется клиницистами в диагностике этого синдрома.

У 280 пациентов (средний возраст – 64 года) K. Zywicka et al. [36] провели стресс-ЭхоКС. Перед нагрузкой SAM обнаружен у 16 % больных, обструкция ВТЛЖ – у 0,7 %, на пике нагрузки – у 5 %. При помощи

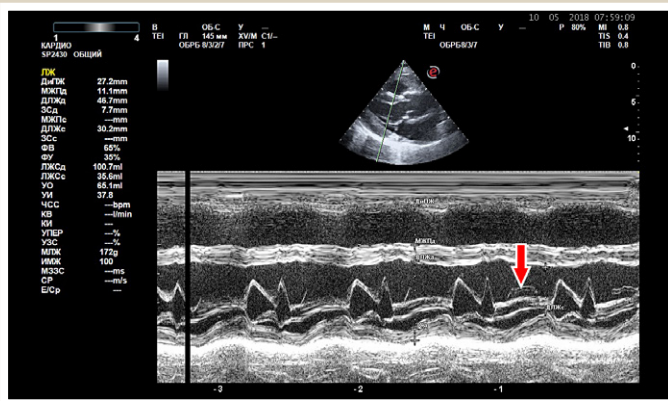
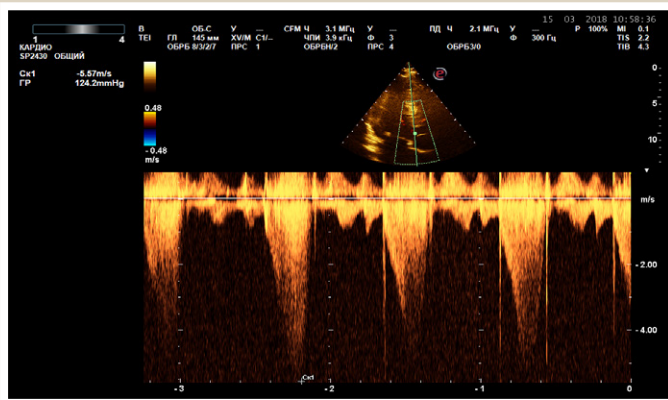
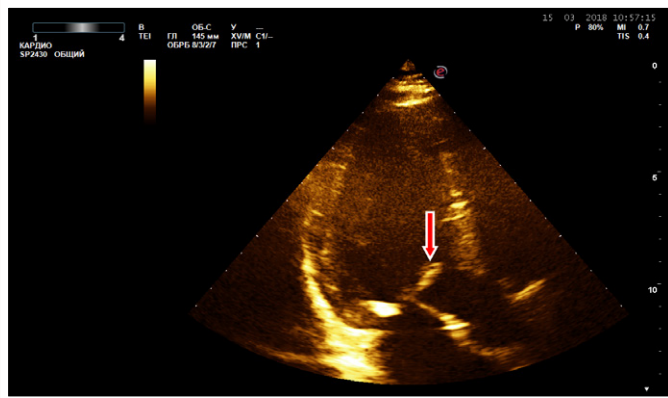


Рис. 2. Клапанный SAM. Пациент без гипертрофии МЖП (диастолическая толщина 11,1 мм) с обструкцией выносящего тракта ЛЖ (градиент 124 мм рт. ст.). Собственное наблюдение.

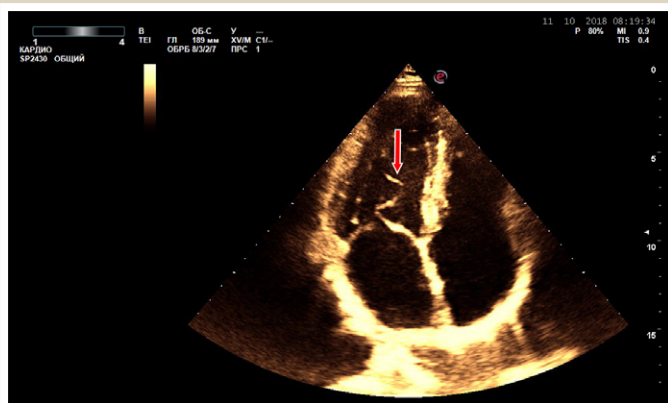


Рис. 3. Хордальный SAM у пациента без клинической симптоматики, без гипертрофии МЖП и без обструкции ВТЛЖ. Собственное наблюдение.

мультивариантного анализа авторы установили независимые предикторы клинически значимой обструкции ВТЛЖ: хордальный SAM, меньший КСР, более высокое систолическое давление на пике нагрузки, более молодой возраст, увеличение толщины МЖП [36].

Alhaj E. K. et al. (2013) [2] сравнили данные пациентов, у которых возникала динамическая обструкция ВТЛЖ без ГКМП во время стресс-эхокардиографии, с результатами обследования 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. У 6 пациентов при выполнении нагрузки развивалась обструкция ВТЛЖ вследствие SAM. У них обнаружены изменения МК: удлинение задней створки (2 см против 1,5 см), удлинение передней створки (3,2 см против 2,6 см), увеличение высоты выступающей МК за пределы плоскости фиброзного кольца (2,6 см против 0,6 см) и длины свободно выступающих частей створок МК при сомкнутом клапане (0,85 см против 0,24 см). У одного пациента установлено расположение папиллярных мышц по передней стенке ЛЖ с удлинением расстояния от плоскости мышц до задней стенки (1,8 см против 1,3 см).

Хордальный SAM

При проведении трансторакальной ЭхоКс описаны случаи SAM у 15 пациентов (M. Gardin et al., 1981), 10 из них не имели органической патологии сердца, у 5 обнаружен пролапс митрального клапана (ПМК). В 2 случаях появление SAM связано с ранним систолическим передним угловым движением митральных хордовых структур, а не с движением створок МК в ВТЛЖ [14].

В ходе ретроспективного анализа A. Pearson et al. (1996) установлено, что распространенность хордального SAM составила 3,9 % в группе пациентов, которым ЭхоКс проведена по показаниям. У 97 практически здоровых лиц группы контроля частота установления SAM составила 1 %. Из 57 пациентов с хордальным SAM у 32 % (n = 18) обнаружен ПМК, а у 33 % (n = 19) не был ассоциирован с какими-либо кардиоваскулярными или системными заболеваниями. При этом данные группы пациентов были схожи по клиническим, демографическим и эхокардиографическим показателям [26].

Несмотря на то, что хордальный SAM редко приводит к обструкции ВТЛЖ, такие случаи описаны в специализированной литературе. В работе R. Korabathina et al. (2017) описан пациент 59 лет с жалобами на эпизоды потери сознания, не связанные с физической нагрузкой, без серьезной сопутствующей патологии и заболеваний сердца в анамнезе [20]. При проведении трансторакальной и трансэзофагеальной ЭхоКс обнаружен SAM с пиковой скоростью в ВТЛЖ 3,94 м/с и градиентом 62 мм рт. ст., а также утолщенная субвальвулярная структура, прикрепленная к желудочковой поверхности передней створки МК, утолщение передней створки МК, выраженная митральная регургитация. Наблюдалось изолированное утолщение МЖП до 14 мм. При проведении катетеризации левых полостей сердца с измерением давления доказан субвальвулярный уровень обструкции и отсутствие патологии аортального клапана. Оперативное вмешательство и морфологические данные подтвердили результаты неинвазивных методов исследования: переднелатеральная папиллярная мышца смещена кпереди, минимально прикреплялась хордами к краю передней створки МК, которая была

миксоматозно изменена. Оперативное лечение прошло успешно, и в течение следующих 6 месяцев пациент не предъявлял жалоб.

Аналогичный случай приведен О. Kotaro et al. (2015) у пациента 65 лет с подобной клинической симптоматикой. Асимметричное утолщение МЖП максимально до 14 мм расценено как случай ГКМП. При проведении магнитно-резонансной томографии (MRI) обнаружены утолщенные добавочные папиллярные мышцы, смещенные кпереди. Однако в связи с отказом пациента от оперативного лечения проведена только консервативная терапия бисопрололом 2,5 мг/сутки. За 2 года наблюдения после начала терапии синкопальные состояния не регистрировались, а ЭхоКС показала снижение градиента давления в ВТЛЖ с 42 мм рт. ст. до 24 мм рт. ст. [21].

В лабораторных условиях R. Levire et al. (1995) воссоздана подобная клиническая ситуация [22]. У 7 собак с нормальной геометрией сердца оперативно перемещали переднюю папиллярную мышцу, нарушая физиологическое место прикрепления. Развитие SAM синдрома наблюдали во всех случаях, что доказывает роль патологии митрального аппарата.

Папиллярные мышцы имеют особое значение и при асимметричной гипертрофии левого желудочка, когда переднее и срединное смещение папиллярных мышц или наличие дополнительных папиллярных мышц может быть причиной SAM [12].

У пациентов старшего возраста определенное значение в развитии SAM имеет так называемая сигмовидная перегородка – изолированное утолщение базальных отделов МЖП без утолщения апикальной ее части. Расценивается в рамках нормальных возрастных изменений сердечной мышцы, хотя при этом повышается риск возникновения обструкции ВТЛЖ по механизмам, схожим с ГКМП.

Tano A. et al. (2013) обследовали 64 пациента (средний возраст – 73 года) с сигмовидной перегородкой, диагностированной по трансторакальной ЭхоКС. Проводили стресс-ЭхоКС с добутамином, при этом на пике нагрузки обструкция ВТЛЖ из-за SAM возникла у 62,5 % (40/64). Независимыми предикторами появления обструкции оказались скорость потока крови в ВТЛЖ и расстояние между кончиком задней папиллярной мышцы и контрлатеральным передним митральным кольцом в конце систолы [32].

Английские ученые М. Y. Henein et al. (1997) [16] провели стресс-ЭхоКС с использованием добутамина у 30 пациентов с диастолической сердечной недостаточностью и 15 лицам группы контроля. Целью их исследования был поиск морфологической основы возникновения одышки во время нагрузки у пожилых пациентов. SAM обнаружили у 80 % пациентов, но ни у одного из группы контроля. Установили, что у больных группы ХСН на пике нагрузки значительно увеличивались пиковая скорость в ВТЛЖ (с 1,5 м/с до 4,2 м/с) и уменьшалась дистанция от передней створки МК до МЖП (13 мм против 2,2 мм). В группе контроля эти показатели также достоверно изменялись на пике нагрузки (выросли скорость с 0,8 м/с до 2,0 м/с и дистанция с 18 мм до 14 мм), однако изменения не сопровождались клиническими проявлениями. Авторы подчеркивают, что у пациентов с ХСН до нагрузки толщина МЖП была значительно

больше по сравнению с группой контроля (2,3 см против 1,4 см), что потенциально могло повлиять на развитие SAM с увеличением скорости потока в ВТЛЖ.

Случаи возникновения SAM синдрома без наличия ГЛЖ или сигмовидной перегородки отмечают еще реже, описывают как единичные наблюдения [10, 18, 19]. При этом авторы отмечают аномалии структуры непосредственно клапанного аппарата: удлинение передней и задней створки, малый аорто-митральный угол, смещение кпереди места прикрепления заднемедиальной папиллярной мышцы.

Определена также роль движения задней стенки левого желудочка в развитии SAM. В работе М. Udoshi et al. (1980) приведены результаты исследования 16 пациентов с SAM без гипертрофии ЛЖ, 14 пациентов с идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом и 11 пациентов без SAM. Авторы пришли к выводу, что избыточное систолическое движение задней стенки левого желудочка играет важную роль в возникновении SAM при наличии или отсутствии асимметричной гипертрофии перегородки [33].

В исследовании О. Alfieri et al. (2015) показано, что основной эхокардиографический критерий у пациентов, подвергающихся восстановлению митрального клапана, – небольшой по размерам и гиперкинетичный левый желудочек. Помимо гиперкинетического движения левого желудочка авторы [1] выделили другие независимые эхокардиографические предикторы развития SAM: утолщенная базальная часть межжелудочковой перегородки (> 15 мм), короткое расстояние между точкой соприкосновения створки с межжелудочковой перегородкой (<25 мм), аорто-митральный угол <120°, переднее смещение папиллярных мышц, наличие чрезмерной ткани и соотношение между высотой передней и задней створки ≤1,3.

Степень SAM определяют на основании градиента давления в аорте (LVOT) и степени тяжести митральной регургитации.

Гиповолемия как причина SAM

Ряд авторов [6, 23, 24] указывают гиповолемию как причину возникновения SAM. При этом G. Luncker et al. (2005) отмечают не только значение самой гиповолемии, но и влияние препаратов для общей анестезии в уменьшении постнагрузки на сердце и, как следствие, уменьшении размеров ВТЛЖ и гиперкинеза ЛЖ. При таком состоянии изменяется геометрия ЛЖ: папиллярные мышцы смещаются кпереди и кнутри, что в совокупности приводит к повышению градиента давления в ВТЛЖ и возникновению SAM.

Ji Hyun Yang et al. (2008) сообщили о клиническом случае развития SAM с тяжелой динамической обструкцией выходного тракта ЛЖ у пациента со структурно нормальным сердцем на фоне лечения катехоламинами. Авторы объяснили механизм SAM гиперконтракционным состоянием на фоне относительной гиповолемии, а гемодинамические нарушения, приводящие к динамической обструкции ВТЛЖ, рассматривали как побочный эффект лечения катехоламинами при гиповолемии [35].

«Функциональный» SAM

«Функциональный» SAM описан при общей анестезии, феохромоцитоме, гипертонической болезни,

сахарном диабете, остром инфаркте миокарда и у бессимптомных пациентов во время фармакологического стресс-теста с добутамином [35].

SAM после оперативных вмешательств на митральном клапане

SAM – частое осложнение многокомпонентной реконструкции митрального клапана в условиях дегенеративно измененного клапана: миксоматозно измененный клапан, ПМК, гнойные процессы МК [9].

По данным L. M. Charls (2003), частота SAM после операции на митральном клапане составляет от 5 % до 10 % случаев [8].

С точки зрения G. Luckner (2005), патофизиология SAM включает предрасполагающие факторы: первичные аномалии миокарда (изменения папиллярных мышц) или митрального клапана, гиперконтрактильность левого желудочка. Удлинение створок МК может быть патологическим, а может возникать после пластики МК [24].

По мнению F. Filsoufi (2007), после реконструкции митрального клапана двумя основными факторами риска, предрасполагающими к SAM, являются избыточная ткань створок (болезнь Барлоу), а также имплантация слишком малого протезного кольца [13].

Лечение

Высказываются различные взгляды, начиная от длительного медикаментозного лечения, направленного на борьбу с гиперконтрактильностью ЛЖ (включая β-блокаторы, препараты вызывающие вазоконстрикцию и объемную перегрузку) [5,31], и до немедленного хирургического вмешательства.

По данным M. L. Brown, частота развития SAM у пациентов с дисплазией соединительной ткани после выполнения пластики митрального клапана составляет до 11 %, и в большинстве случаев консервативное лечение бета-адреноблокаторами позволяет избежать реоперации [4].

Квадриангулярная резекция задней створки при выраженной избыточности тканей приводит к неизбежному смещению линии кооптации створок вперед и резкому повышению вероятности развития обструкции ВТЛЖ систолическим движением передней створки митрального клапана и развитием выраженной митральной регургитации. Для предупреждения этого осложнения A. Carpentier предложил уменьшение высоты задней створки менее 15 мм путем осуществления слайдинг-пластики, выполняемой после квадриангулярной резекции [7].

Позднее F. Filsoufi и A. Carpentier (2009) дополнили перечень требований для предотвращения послеоперационного SAM: уменьшение высоты задней створки менее 15 мм, когда есть избыточная ткань; правильная калибровка передней створки; введение большого протезного кольца [13].

В работе G. Crescenzi et al. (2009) описан двухэтапный контроль при интраоперационном выявлении SAM, состоящий из мероприятий по увеличению внутрисосудистого объема и прекращению введения инотропных лекарственных средств (этап 1), а также увеличению постнагрузки путем пальцевого частичного сжатия восходящей аорты при одновременном введении бета-блокаторов (этап 2). Базируясь на интраоперационных данных,

авторы описали новую классификацию переднесистолического движения створки МК: легко восстанавливающаяся (реагирует на этап 1), трудно восстанавливающаяся (реагирует на этап 2) или персистирующая [9].

Среди методов коррекции SAM выделяют вмешательства, направленные на подклапанные структуры:

1) метод I. L. Krop, направленный на релокацию папиллярных мышц кзади;

2) вмешательства, направленные на створки МК;

3) уже указанный метод A. Carpentier с резекцией задней створки и использованием опорного кольца;

4) метод R. Hetzer, направленный на ограничение движения передней створки МК за счет наложения П-образных швов по комиссурам;

5) методика «Edge-to-Edge» – краевое сближение передней и задней створок МК – сегментов A2-P2 – МК П-образным швом.

6) процедура O. Alfieri без применения опорного кольца МК. Техники профилактики SAM без применения опорного кольца МК могут быть эффективны только в случае сохранения функции фиброзного кольца МК и при отсутствии его дилатации.

Использование перечисленных техник позволяет снизить риск повторного хирургического вмешательства и улучшить гемодинамические показатели [30].

Выводы

Несмотря на то, что SAM остается редким синдромом в реальной клинической практике, он требует знания этиологии, патогенеза, особенностей течения, что позволит чаще диагностировать эту патологию у пациентов после пластики митрального клапана и у больных с гипертрофической кардиомиопатией, а также у лиц с аномалиями хордального, клапанного аппарата сердца и в каждом конкретном случае проводить дифференцированное консервативное и хирургическое лечение.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Сыволоп В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Лурье К. И., канд. мед. наук, доцент каф. медицины катастроф, военной медицины, анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Новиков Е. В., PhD-аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Лысенко В. А., PhD-аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Богун А. А., студентка VI курса, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Матсалаева В. А., студентка VI курса, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Сиволоп В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Лур'є К. І., канд. мед. наук, доцент каф. медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Новіков Є. В., PhD-аспірант каф. пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Лисенко В. А., PhD-аспірант каф. пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Богун А. О., студентка VI курсу, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Матсалаєва В. А., студентка VI курсу, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Lurie K. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Catastrophes, Military Medicine, Anesthesiology and Intensive Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Novikov Ye. V., MD, Postgraduate Student, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Lysenko V. A., MD, Postgraduate Student, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Bohun A. O., Sixth-year medical student, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Matsalaieva V. A., Sixth-year medical student, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 05.09.2018

Після доопрацювання / Revised: 14.09.2018

Прийнято до друку / Accepted: 28.09.2018

Список литературы

- Alfieri O. Systolic anterior motion after mitral valve repair: where do we stand in 2015? / O. Alfieri, E. Lapenna // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2015. – Vol. 48. – Issue 3. – P. 344–346.
- Symptomatic exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction without left ventricular hypertrophy / E. Alhaj, B. Kim, D. Cantales, et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2013. – Vol. 26. – Issue 5. – P. 556–65.
- Systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy. A cross-sectional echocardiographic study / M. Ballester, A. Rickards, S. Rees, L. McDonald // *Eur Heart J*. – 1983. – Vol. 4. – Issue 12. – P. 846–53.
- Results of mitral valve annuloplasty with a standart-sized posterior band: Is measuring important? / M.L. Brown, H.F. Schaff, Z. Li, et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2009. – Vol. 138. – Issue 4. – P. 886–891.
- Systolic anterior motion after mitral valve repair: is surgical intervention necessary? / M.L. Brown, M.D. Abel, R.L. Click, et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2007. – Vol. 133. – Issue 1. – P. 136–143.
- Bulkley B. Systolic anterior motion of the mitral valve without asymmetric septal hypertrophy / B. Bulkley, N. Fortuin // *Chest*. – 1976. – Vol. 69. – Issue 5. – P. 694–696.
- Carpentier A. Cardiac valve surgery – the «French correction» / A. Carpentier // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1983. – Vol. 86. – Issue 3. – P. 323–37.
- Charls L. SAM-systolic anterior motion of the anterior mitral valve leaflet post-surgical mitral valve repair / L. Charls // *Heart Lung*. – 2003. – Vol. 32. – Issue 6. – P. 402–6.
- Management and decision-making strategy for systolic anterior motion after mitral valve repair / G. Crescenzi, G. Landoni, A. Zangrillo, et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2009. – Vol. 137. – Issue 2. – P. 320–325.
- Systolic anterior motion (SAM) of the posterior mitral leaflet: left ventricular outflow tract obstruction in a patient without left ventricular hypertrophy / T. Doi, H. Ayukawa, Y. Hoshiyama, et al. // *Int J Cardiol*. – 2006. – Vol. 109. – Issue 2. – P. 71–2.
- Doi Y. 'Pseudo' Systolic anterior motion in patients with hypertensive heart disease McKenna / Y. Doi, C. Oakley, J. Goodwin // *Eur Heart J*. – 1983. – Vol. 4. – Issue 12. – P. 838–45.
- The surgical management SAM-syndrome with left ventricular outflow tract obstruction / M. Dzhundubaev, I. Bebezov, G. Imanalieva, et al. // *International Scientific review*. – 2016. – Vol. 17. – Issue 27. – P. 33–36.
- Filsoufi F. Systolic anterior motion of the mitral valve / F. Filsoufi, A. Carpentier // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2007. – Vol. 134. – Issue 1. – P. 265–266.
- Systolic anterior motion in the absence of asymmetric septal hypertrophy. A buckling phenomenon of the chordae tendineae / J. Gardin, J. Talano, L. Stephanides, et al. // *Circulation*. – 1981. – Vol. 63. – Issue 1. – P. 181–8.
- Importance of leaflet elongation in causing systolic anterior motion of the mitral valve / S. He, J. Hopmeyer, X. Lefebvre, et al. // *J Heart Valve Dis*. – 1997. – Vol. 6. – Issue 2. – P. 149–59.
- Stress-induced left ventricular outflow tract obstruction: a potential cause of dyspnea in the elderly / M. Henein, C. O'Sullivan, G. Sutton, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 1997. – Vol. 30. – Issue 5. – P. 301–307.
- Modern management of systolic anterior motion of the mitral valve / M. Ibrahim, C. Rao, H. Ashrafian, et al. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2012. – Vol. 41. – Issue 6. – P. 1260–70.
- Systolic anterior motion of the mitral valve in the absence left ventricular hypertrophy: role of mitral leaflet elongation and papillary muscle displacement / C. Izgi, T. Akgun, E. Men, H. Feray // *Echocardiography*. – 2010. – Vol. 27. – Issue 4. – P. E36–8.
- Reversible severe mitral regurgitation caused by systolic anterior motion of the mitral valve in the absence of left ventricular hypertrophy: A case report / K. Kitae, T. Toshiaki, F. Yoko, et al. // *Journal of Cardiology Cases*. – 2016. – Vol. 13. – Issue 2. – P. 42–44.
- Anomalous Papillary Muscle Insertion Causing Dynamic Left Ventricular Outflow Tract Obstruction without Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy / R. Korabathina, K. Chiu, H. van Gelder, A. Labovitz // *Case Reports in Cardiology*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 9878049.
- Left ventricular outflow tract obstruction with abnormal papillary muscles / O. Kotaro, A. Tsutomu, O. Miho, et al. // *Journal of Cardiology Case*. – 2015. – Vol. 11. – Issue 2. – P. 69–72.
- Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction / R. Levine, G. Vlahakes, X. Lefebvre, et al. // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – Issue 4. – P. 1189–95.
- Levisman J.A. Systolic anterior motion of the mitral valve due to hypovolemia and anemia / J.A. Levisman // *Chest*. – 1976. – Vol. 70. – Issue 5. – P. 687–688.
- Systolic anterior motion of the mitral valve with left ventricular outflow tract obstruction: three cases of acute perioperative hypotension in noncardiac surgery / G. Luckner, J. Margreiter, S. Jochberger, et al. // *Anesth Anal*. – 2005. – Vol. 100. – Issue 6. – P. 1594–1598.
- Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study / B. Maron, E. Peterson, M. Maron, J. Peterson // *Am J Cardiol*. – 1994. – Vol. 73. – Issue 8. – P. 577–80.
- Systolic anterior motion of the mitral chordae tendineae: prevalence and clinical and Doppler-echocardiographic features / A. Pearson, T. Pasierski, D. Orsinelli, et al. // *Am Heart J*. – 1996. – Vol. 131. – Issue 4. – P. 748–53.
- Length of second-order chordae as a predictor of systolic anterior motion of the mitral valve / F. Roshanali, M. Naderan, S. Shoar, et al. // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 23. – Issue 2. – P. 280–285.
- American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy / S.F. Nagueh, S.M. Bierig, M.J. Budoff, et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2011. – Vol. 24. – Issue 5. – P. 473–98.
- Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy / M. Sherrid, D. Gunsburg, S. Moldenhauer, G. Pearle // *J Am Coll Cardiol*. – 2000. – Vol. 36. – Issue 4. – P. 344–54.
- Analysis of the longterm results of combined myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy / K. Smyshlyayev, A. Evtushenko, V. Evtushenko, E. Pavlyukova // *Siberian Medical Journal*. – 2016. – Vol. 31. – Issue 2. – P. 82–87.
- Sternik L. Systolic Anterior Motion of the Mitral Valve after Mitral Valve Repair. A Method of Prevention / L. Sternik, K. Zehr // *Tex Heart Inst J*. – 2005. – Vol. 32. – Issue 1. – P. 47–49.
- Major determinants and possible mechanism of dobutamine-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with a sigmoid ventricular septum / A. Tano, Y. Kasamaki, Y. Okumura, et al. // *J Cardiol*. – 2013. – Vol. 61. – Issue 6. – P. 428–435.
- Systolic anterior motion of the mitral valve with and without asymmetric septal hypertrophy. Role of left ventricular posterior wall motion / M. Udoshi, A. Shah, V. Fisher, M. Dolgin // *Cardiology*. – 1980. – Vol. 66. – Issue 3. – P. 147–62.
- Clinical features of the systolic anterior motion of the mitral valve among patients without hypertrophic cardiomyopathy / S. Uematus, A. Takaghi, Y. Imamura, et al. // *Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69. – Issue 2. – P. 495.
- Dynamic left ventricular outflow tract obstruction without basal septal hypertrophy, caused by catecholamine therapy and volume depletion /

- J. Yang, S. Cho, H. Kim, et al. // Korean J Intern Med. – 2008. – Vol. 23. – Issue 2. – P. 106–109.
- [36] Dynamic left ventricular outflow tract obstruction evoked by exercise echocardiography: prevalence and predictive factors in a prospective study / K. Zywica, R. Jenni, P. Pellikka, et al. // European journal of echocardiography. – 2008. – Vol. 9. – Issue 5. – P. 665–671.
- [37] Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека : учебное пособие : в 4 т. / Р.Д. Синельников, Я.П. Синельников, А.Я. Синельников. – М., 2012. – Т. 3. – 216 с.
- ### References
- [1] Alfieri, O., & Lapenna, E. (2015). Systolic anterior motion after mitral valve repair: where do we stand in 2015? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 48(3), 344–6. doi: 10.1093/ejcts/ezv230.
- [2] Alhaj, E., Kim, B., Cantales, D., Uretsky, F., Chaudhry, F., & Sherrid, M. (2013). Symptomatic exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction without left ventricular hypertrophy. *The Journal of the American Society of Echocardiography*, 26(5), 556–65. doi: 10.1016/j.echo.2013.02.007.
- [3] Ballester, M., Rickards, A., Rees, S., McDonald, L. (1983). Systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy. A cross-sectional echocardiographic study. *European Heart Journal*, 4(12), 846–53. doi: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061412.
- [4] Brown, M., Schaff, H., Li, Z., Suri, R. M., Daly, R. C., & Orszulak, T. A. (2009). Results of mitral valve annuloplasty with a standard-sized posterior band: Is measuring important? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 138(4), 886–91. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.01.022.
- [5] Brown, M. L., Abel, M. D., Click, R. L., Morford, R. G., Dearani, J. A., Sundt, T. M., et al. (2007). Systolic anterior motion after mitral valve repair: is surgical intervention necessary?. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 133(1), 136–143. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.024.
- [6] Bulkley, B., & Fortuin, N. (1976). Systolic anterior motion of the mitral valve without asymmetric septal hypertrophy. *Chest*, 69(5), 694–696. doi: https://doi.org/10.1378/chest.69.5.694.
- [7] Carpentier, A. (1983). Cardiac valve surgery – the «French correction». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 86(3), 323–37.
- [8] Charls, L. (2003). SAM-systolic anterior motion of the anterior mitral valve leaflet post-surgical mitral valve repair. *Heart Lung*, 32(6), 402–6. doi: 10.1016/j.hrting.2003.07.004.
- [9] Crescenzi, G., Landoni, G., Zangrillo, A., Guarracino, F., Rosica, C., La Canna, G., & Alfieri, O. (2009). Management and decision-making strategy for systolic anterior motion after mitral valve repair. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 137(2), 320–5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.018.
- [10] Doi, T., Ayukawa, H., Hoshiyama, Y., Hatakeyama, Y., Sasaki, Y., Inenaga, K., et al. (2006). Systolic anterior motion (SAM) of the posterior mitral leaflet: left ventricular outflow tract obstruction in a patient without left ventricular hypertrophy. *The International Journal of Cardiology*, 109(2), 71–2. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.04.023.
- [11] Doi, Y., McKenna, W., Oakley, C., & Goodwin, J. (1983). 'Pseudo' Systolic anterior motion in patients with hypertensive heart disease McKenna. *European Heart Journal*, 4(12), 838–45. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061411.
- [12] Dzhundubaev, M., Bebezov, I., Imanalieva, G., Akhmedova, I., Rakimbaev, A., Kalieva, R., & Toktosunova, D. (2016). The surgical management SAM-syndrome with left ventricular outflow tract obstruction. *International Scientific review*, 17(27), 33–36.
- [13] Filsofi, F., & Carpentier, A. (2007). Systolic anterior motion of the mitral valve. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 134(1), 265–266.
- [14] Gardin, J., Talano, J., Stephanides, L., Fizzano, J., & Lesch, M. (1981). Systolic anterior motion in the absence of asymmetric septal hypertrophy. A buckling phenomenon of the chordae tendineae. *Circulation*, 63(1), 181–8. doi: 10.1161/01.CIR.63.1.181.
- [15] He, S., Hopmeyer, J., Lefebvre, X., Schwammenthal, E., Yoganathan, A., & Levine, R. (1997). Importance of leaflet elongation in causing systolic anterior motion of the mitral valve. *The Journal of Heart Valve Disease*, 6(2), 149–59.
- [16] Henein, M., O'Sullivan, C., Sutton, G., Gibson, D., & Coats, A. (1997). Stress-induced left ventricular outflow tract obstruction: a potential cause of dyspnea in the elderly. *Journal of the American College of Cardiology*, 30(5), 301–307. doi: 10.1016/S0735-1097(97)00303-3.
- [17] Ibrahim, M., Rao, C., Ashrafian, H., Chaudhry, U., Darzi, A., & Athanasiou, T. (2012). Modern management of systolic anterior motion of the mitral valve. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41(6), 1260–70. doi: 10.1093/ejcts/ezr232.
- [18] Izgi, C., Akgum, T., Men, E., & Feray, H. (2010). Systolic anterior motion of the mitral valve in the absence left ventricular hypertrophy: role of mitral leaflet elongation and papillary muscle displacement. *Echocardiography*, 27(4), E36–8. doi: 10.1111/j.1540-8175.2009.01108.x.
- [19] Kitae, K., Toshiaki, T., Yoko, F., Takeshi, K., Atsushi, K., Natsuhiko, E., et al. (2016). Reversible severe mitral regurgitation caused by systolic anterior motion of the mitral valve in the absence of left ventricular hypertrophy: A case report. *Journal of Cardiology Cases*, 13(2), 42–44. doi: https://doi.org/10.1016/j.jccase.2015.08.005.
- [20] Korabathina, R., Chiu, K., van Gelder, H. M., & Labovitz, A. (2017). Anomalous Papillary Muscle Insertion Causing Dynamic Left Ventricular Outflow Tract Obstruction without Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Case Reports in Cardiology*, 2017, 9878049. doi: 10.1155/2017/9878049.
- [21] Kotaro, O., Tsutomu, A., Miho, O., Tetsu, K., & Masakazu, Y. (2015). Left ventricular outflow tract obstruction with abnormal papillary muscle. *Journal of Cardiology Case*, 11(2), 69–72. doi: 10.1016/j.jccase.2014.10.009.
- [22] Levine, R. A., Vlahakes, G. J., Lefebvre, X., Guerrero, J. L., Cape, E. G., Yoganathan, A. P., Weyman, A. E. (1995). Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction. *Circulation*, 91(4), 1189–95.
- [23] Levisman, J. (1976). Systolic anterior motion of the mitral valve due to hypovolemia and anemia. *Chest*, 70(5), 687–688. doi: https://doi.org/10.1378/chest.70.5.687.
- [24] Luckner, G., Margreiter, J., Jochberger, S., Mayr, V., Luger, T., Voelckel, W., et al. (2005). Systolic anterior motion of the mitral valve with left ventricular outflow tract obstruction: three cases of acute perioperative hypotension in noncardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 100(6), 1594–1598. doi: 10.1213/01.ANE.0000152392.26910.5E.
- [25] Maron, B. J., Peterson, E. E., Maron, M. S., & Peterson, J. E. (1994). Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *The American Journal of Cardiology*, 73(8), 577–80. doi: https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90337-9.
- [26] Pearson, A. C., Pasierski, T. J., Orsinelli, D. A., Gray, P., & Huschart, K. (1996). Systolic anterior motion of the mitral chordae tendineae: prevalence and clinical and Doppler-echocardiographic features. *The American Heart Journal*, 131(4), 748–53. doi: 10.1016/S0002-8703(96)90282-3.
- [27] Roshanali, F., Naderan, M., Shoar, S., Vedadian, A., Sandoughdaran, S., Shoar, N., & Mandegar, M. (2016). Length of second-order chordae as a predictor of systolic anterior motion of the mitral valve. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 23(2), 280–5. doi: 10.1093/icvts/ivw106.
- [28] Nagueh, S. F., Bierig, S. M., Budoff, M. J., Desai, M., Dilsizian, V., Eidem, B., et al. (2011). American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 24(5), 473–98. doi: 10.1016/j.echo.2011.03.006.
- [29] Sherrid, M. V., Gunsburg, D. Z., Moldenhauer, S., & Pearle, G. (2000). Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(4), 344–54. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00830-5.
- [30] Smyslyayev, K., Evtushenko, A., Evtushenko, V., & Pavlyukova, E. (2016). Analysis of the long-term results of combined myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Siberian Medical Journal*, 31(2), 82–87. doi: https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-2-82-87.
- [31] Sternik, L., & Zehr K. (2005). Systolic Anterior Motion of the Mitral Valve after Mitral Valve Repair. A Method of Prevention. *The Texas Heart Institute Journal*, 32(1), 47–49.
- [32] Tano, A., Kasamaki, Y., Okumura, Y., Ohta, M., Kofune, T., Fujii, N., et al. (2013). Major determinants and possible mechanism of dobutamine-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with a sigmoid ventricular septum. *Journal of Cardiology*, 61(6), 428–435. doi: 10.1016/j.jcc.2013.01.008.
- [33] Udoshi, M., Shah, A., Fisher, V., & Dolgin, M. (1980). Systolic anterior motion of the mitral valve with and without asymmetric septal hypertrophy. Role of left ventricular posterior wall motion. *Cardiology*, 66(3), 147–62. doi: 10.1159/000170860.
- [34] Uematsu, S., Takaghi, A., Imamura, Y., Ashihara, K., & Hagiwara, N. (2017). Clinical features of the systolic anterior motion of the mitral valve among patients without hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*, 69(2), 495–500. doi: 10.1016/j.jcc.2016.04.004.
- [35] Yang, J. H., Park, S. W., Yang, J. H., Cho, S. W., Kim, H. S., Choi, K. A., & Kim, H. J. (2008). Dynamic left ventricular outflow tract obstruction without basal septal hypertrophy, caused by catecholamine therapy and volume depletion. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 23(2), 106–109. doi: [10.3904/kjim.2008.23.2.106].
- [36] Zywica, K., Jenni, R., Pellikka, P., Faech, A., Seifert, B., & Attemhofer Jost, C. (2008). Dynamic left ventricular outflow tract obstruction evoked by exercise echocardiography: prevalence and predictive factors in a prospective study. *European journal of echocardiography*, 9(5), 665–671. doi: 10.1093/ejehocard/jen070.
- [37] Sineľ'nikov, R. D., Sineľ'nikov, Ya. R., & Sineľ'nikov, A. Ya. (2012). *Atlas anatomii cheloveka [Atlas of human anatomy]*. (Vol. 3). Moscow. [in Russian].

The diagnostic value of three-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiography in patients after myocardial infarction with right ventricle involvement (clinical case)

M. Yu. Kolesnyk

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The inferior myocardial infarctions (MI) of left ventricle (LV) are often complicated with right ventricle (RV) involvement. The traditional echocardiographic parameters lack diagnostic accuracy in assessment of RV function. Speckle tracking echocardiography and three-dimensional echocardiography are promising diagnostic tools in quantification of RV.

The purpose of the study was to present the role of speckle tracking echocardiography and three-dimensional echocardiography in patients after inferior MI with RV involvement.

It was described a clinical case of a 67-year old male after recent inferior MI with RV involvement. The speckle tracking analysis and three-dimensional echocardiography was performed one and six months after coronary event. The initial study revealed decreased longitudinal strain of RV free wall segments, especially in the apical region. The RV global longitudinal strain was -8,8 % (normal range \leq -20 %). The RV end-diastolic volume index was 100.9 ml/m² (normal range $<$ 87 ml/m²) and RV end-systolic volume index was 69.8 ml/m² (normal range $<$ 44 ml/m²), indicating its severe enlargement. The three-dimensional RV ejection fraction (EF) was 31 % (normal range $>$ 45 %). The analysis on the sixth month revealed improvement of RV contractility in all segments with global longitudinal strain of -14.2 %. The RV volumes decreased by 10 % and EF was raised from 31 to 33 %, reflecting positive cardiac remodeling during follow-up period.

Conclusions. Speckle tracking echocardiography and three-dimensional echocardiography provide additional diagnostic information in patients after MI with RV involvement and can be used for patients' follow-up.

Key words:

three-dimensional echocardiography, speckle tracking echocardiography, infarction, right ventricle.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (6), 867–872

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.6.146203

E-mail:
zsmumk@gmail.com

Діагностична цінність тривимірної ехокардіографії та спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів після інфаркту міокарда з залученням правого шлуночка (клінічний випадок)

М. Ю. Колесник

Інфаркти міокарда (ІМ) нижньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) часто ускладнюються ураженням правого шлуночка (ПШ). Стандартним ехокардіографічним показником бракує діагностичної точності в оцінюванні функції ПШ. Спекл-трекінг ехокардіографія та тривимірна ехокардіографія – перспективні діагностичні інструменти для кількісного оцінювання стану ПШ.

Мета роботи – представити роль спекл-трекінг ехокардіографії та тривимірної ехокардіографії у хворих після ІМ нижньої стінки з залученням ПШ.

Описали клінічне спостереження 67-річного чоловіка після недавнього ІМ нижньої локалізації з залученням ПШ. Спекл-трекінг аналіз і тривимірну ехокардіографію виконали через 1 і 6 місяців після коронарної події. Початкове дослідження визначило зниження поздовжнього стрейну вільної стінки ПШ, особливо в апікальній ділянці. Глобальний поздовжній стрейн ПШ становив -8,8 % (норма \leq -20 %). Кінцево-діастолічний індекс ПШ становив 100,9 мл/м² (норма $<$ 87 мл/м²), кінцево-систолічний індекс – 69,8 мл/м², що свідчило про його істотну дилатацію. Тривимірна фракція викиду (ФВ) ПШ дорівнювала 31 % (норма $>$ 45 %). Аналіз через 6 місяців визначив поліпшення скоротливості всіх сегментів ПШ зі значенням глобального поздовжнього стрейну -14,2 %. Об'єми ПШ зменшилися майже на 10 %, а ФВ збільшилася з 31 % до 33 %, показуючи позитивне ремоделювання серця за період спостереження.

Висновки. Спекл-трекінг ехокардіографія та тривимірна ехокардіографія мають додаткову діагностичну інформативність у пацієнтів після перенесеного ІМ із залученням ПШ і можуть бути використані для динамічного спостереження.

Ключові слова:

тривимірна ехокардіографія, спекл-трекінг ехокардіографія, інфаркт міокарда, правий шлуночок.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 867–872

Диагностическая ценность трехмерной эхокардиографии и спекл-трекинг эхокардиографии у пациентов после инфаркта миокарда с вовлечением правого желудочка (клинический случай)

М. Ю. Колесник

Инфаркты миокарда (ИМ) нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) часто осложняются поражением правого желудочка (ПЖ). Стандартным эхокардиографическим показателем не хватает диагностической точности в оценке функции ПЖ. Спекл-трекинг эхокардиография и трехмерная эхокардиография – перспективные диагностические инструменты количественной оценки состояния ПЖ.

Цель работы – представить роль спекл-трекинг эхокардиографии и трехмерной эхокардиографии у больных после ИМ нижней стенки с вовлечением ПЖ.

Ключевые слова:

трехмерная эхокардиография, спекл-трекинг эхокардиография, инфаркт миокарда, правый желудочек.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 867–872

Описано клиническое наблюдение 67-летнего мужчины после недавнего ИМ нижней локализации с вовлечением ПЖ. Спекл-трекинг анализ и трехмерную эхокардиографию проводили через 1 и 6 месяцев после коронарного события. Начальное исследование определило снижение продольного стрейна свободной стенки ПЖ, особенно в апикальной зоне. Глобальный продольный стрейн ПЖ составил -8,8 % (норма ≤ -20 %). Конечнo-диастолический индекс ПЖ составил 100,9 мл/м² (норма < 87 мл/м²), конечнo-систолический индекс – 69,8 мл/м², что свидетельствовало о его значительной дилатации. Трехмерная фракция выброса (ФВ) ПЖ составила 31 % (норма > 45 %). Анализ через 6 месяцев определил улучшение сократимости всех сегментов ПЖ со значением глобального продольного стрейна -14,2 %. Объемы ПЖ уменьшились на 10 %, а ФВ увеличилась с 31 % до 33 %, отражая положительное ремоделирование сердца за период наблюдения.

Выводы. Спекл-трекинг эхокардиография и трехмерная эхокардиография имеют дополнительную диагностическую информативность у пациентов после перенесенного ИМ с вовлечением ПЖ и могут использоваться для динамического наблюдения.

The signs of right ventricle (RV) involvement are present in up to 40 % of patients with inferior myocardial infarction (MI) [1]. However, the diagnosis of right ventricle (RV) infarction is a challenging task. The use of additional right precordial leads (V_3R and V_4R) should be considered to identify concomitant RV infarction according to the 2017 European Society of Cardiology (ESC) guidelines on acute MI in patients presenting with ST-segment elevation [2]. Despite these recommendations, the RV acute ischemia often remains underdiagnosed in a real clinical practice.

Another important issue is the echocardiographic evaluation of RV systolic function. The 2015 guidelines for cardiac chamber quantification by echocardiography suggest using at least one or a combination of several parameters for RV function assessment (Table 1) [3].

Most of these parameters reflect only longitudinal contractility that can lead to inappropriate assessment of RV condition. Moreover, it is impossible to perform volumetric measurements and to calculate ejection fraction (EF) using two-dimensional echocardiography. The explanation is that no geometric assumption can be made for RV due to its complex structure.

Advanced ultrasound techniques might overcome these limitations. It is mentioned in the guidelines, that 3D-echocardiography-derived RV EF should be considered as a method of quantifying RV systolic function in laboratories

with appropriate 3D platforms and experience [3]. Speckle tracking echocardiography might be another useful technique, which allows to quantify global and regional RV contractility.

The purpose

The purpose of the study was to present the role of speckle tracking echocardiography and three-dimensional echocardiography in patient with inferior MI and RV involvement.

Clinical case presentation

67-year old male was admitted to the catheterization laboratory of Zaporizhzhia Regional Center of Cardiovascular Diseases with severe chest pain, lasting for 6 hours. His ECG showed ST elevation in II, III, aVF leads up to 10 mm and $V_3R - V_6R$ right precordial leads up to 4 mm. Urgent coronary angiography revealed proximal right coronary artery occlusion, which was successfully treated with bare metal stent. His past medical history was positive for arterial hypertension and gout for 15 years. The patient was treated with valsartan 160 mg, bisoprolol 5 mg and allopurinol 200 mg before admission.

The early rehabilitation period passed without significant complications. The patient was examined twice – on the first and the sixth month after coronary event in the University Clinic of Zaporizhzhia State Medical University. His clinical condition was stable. The patient didn't suffer from heart attacks. His ECG showed pathological Q-waves in II, III, aVF, V_4R , V_5R and V_6R (Fig. 1).

The conventional echocardiography was performed on Vivid E9 XD Clear (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) equipped with matrix phased array probe M5Sc. The main findings of the examination included increased left ventricle (LV) wall thickness and enlarged left atrium volume index. The LV EF was 52 % by Simpson method. The wall motion abnormalities consisted of basal septal, basal inferior and medium basal hypokinesia. The LV global longitudinal strain was -15.2 % (normal range ≤ -20 %). The basal RV diameter was 5.2 cm (normal range < 4.1 cm) and mid-cavity diameter was 4.9 cm (normal range > 3.5 cm) in RV-focused apical view (Fig. 2). The conventional parameters of RV systolic function revealed preserved tricuspid annulus peak systolic excursion (16 mm) and pulsed tissue Doppler S wave (9 cm/s), whereas fractional area change was decreased (28 %).

The speckle tracking analysis was performed off-line with 2D Strain software on Echopac 113 work station (Gen-

Table 1. Parameters for the echocardiographic assessment of RV function

Parameter, unit	Calculation	Abnormality threshold
TAPSE, mm	Tricuspid annular longitudinal excursion by M-mode (mm), measured between end-diastole and peak systole	< 17 mm
Pulsed tissue Doppler S wave, cm/sec	Peak systolic velocity of tricuspid annulus by pulsed-wave DTI (cm/sec), obtained from the apical approach	< 9.5 cm/sec
Pulsed Doppler RIMP	RIMP (Tei index) by pulsed Doppler: $RIMP = (TCO - ET)/ET$	> 0.43
FAC, %	RV FAC in RV-focused apical four-chamber view: $RV FAC (\%) = 100 \times (EDA - ESA)/EDA$	< 35 %

TAPSE: tricuspid annulus peak systolic excursion; **DTI:** Doppler tissue imaging; **RIMP:** right ventricle index of myocardial performance; **TCO:** tricuspid valve closure-to-opening time; **ET:** ejection time; **FAC:** fraction area change; **EDA:** end-diastolic area; **ESA:** end-systolic area.

Table 2. Segmental values of RV longitudinal strain

Visit	RV free wall			Interventricular septum		
	Basal segment	Medium segment	Apical segment	Basal segment	Medium segment	Apical segment
1 month	-14	-10	-5	3	-10	-11
6 month	-17	-17	-13	-13	-12	-13

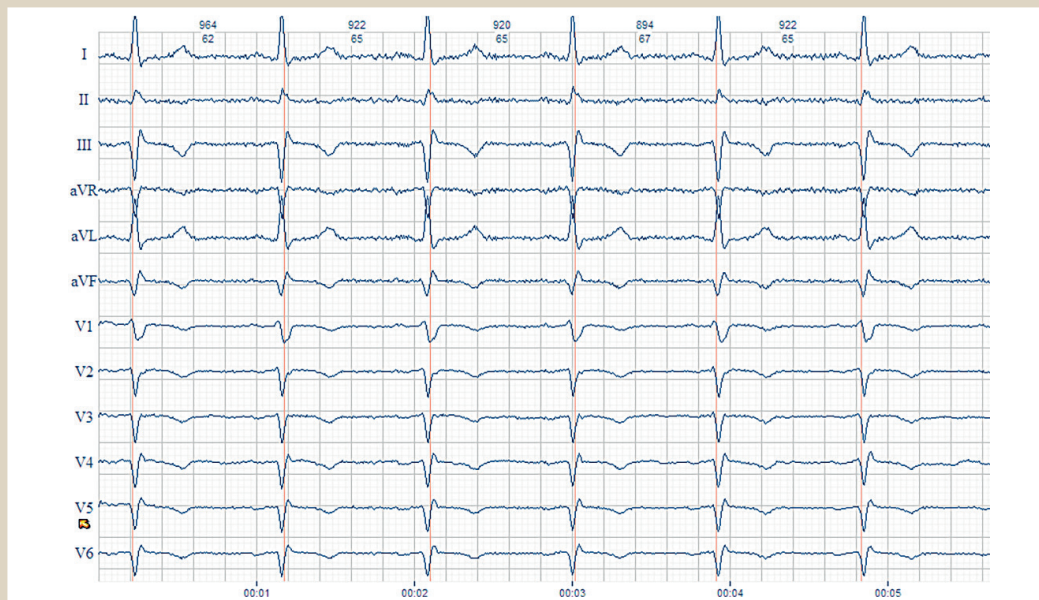


Fig. 1. Surface 12-lead ECG with right precordial leads (V1R-V6R). Description is in the text. Voltage – 10 mm/mV, speed – 50 mm/s.

eral Electric, USA). We used recently published consensus document on standardization of left atrial, right ventricular and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography [4]. This paper suggests using RV focused apical four-chamber view for image acquisition. Global RV longitudinal strain was reported as average of 6 segments of the RV free wall and the interventricular septum (Fig. 3).

The segmental values of RV free wall longitudinal strain were decreased, especially in the apical region (Table 2). The apical segment of the interventricular septum had positive strain, reflecting pathological systolic elongation due to tethering effect of the adjustment segments. The RV global longitudinal strain was -8.8% (normal range $\leq -20\%$). The strain analysis on the sixth month revealed improvement in the RV contractility in all segments with calculated global

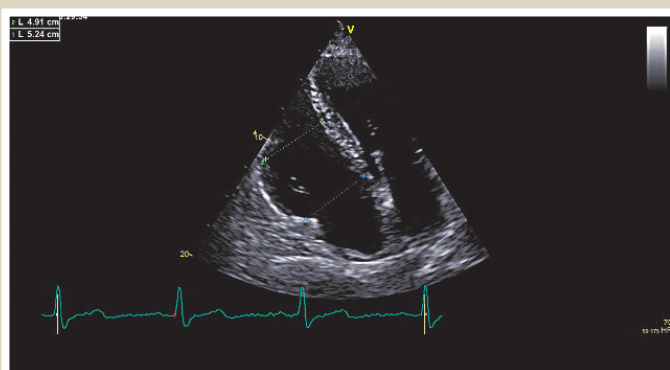


Fig. 2. The RV-focused apical view, end-diastolic frame. Two-dimensional standard echocardiography, gray scale mode.

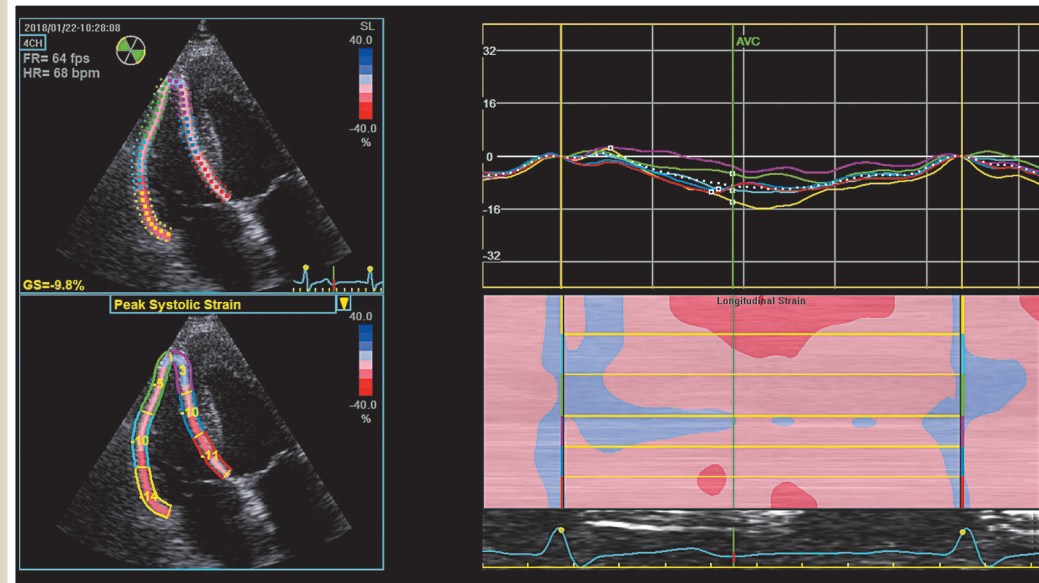


Fig. 3. The RV longitudinal strain analysis (the first month after MI).

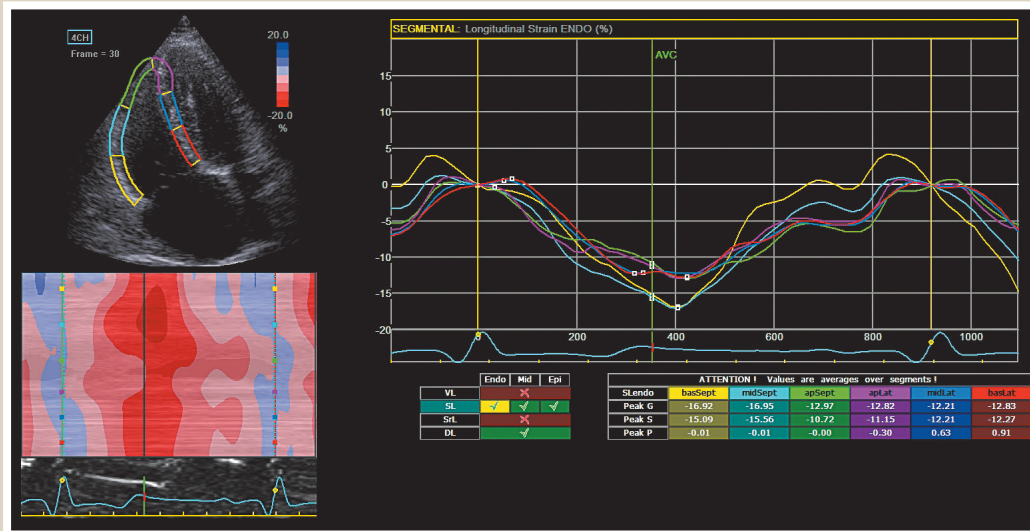


Fig. 4. The RV longitudinal strain analysis (the sixth month after MI).

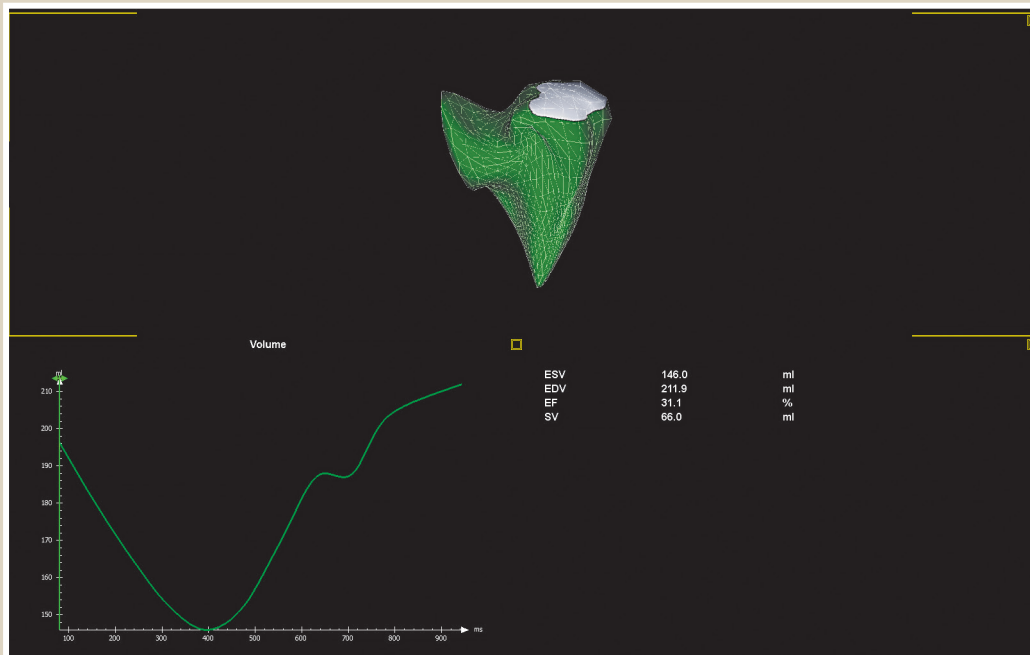


Fig. 5. The generated 3D surface model of the RV, end-diastolic frame (upper panel). The volume loop during the whole cardiac cycle (lower left panel). The calculated RV volumes, SV and EF.

ESV: end-systolic volume;
EDV: end-diastolic volume;
EF: ejection fraction,
SV: stroke volume.

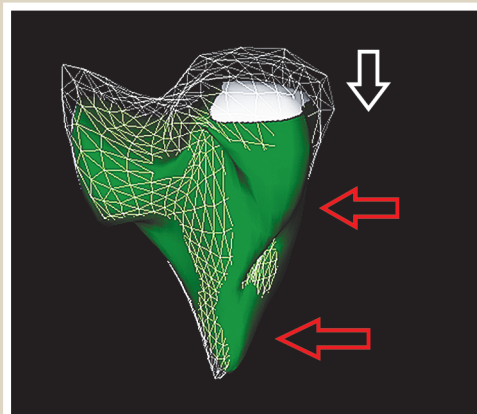


Fig. 6. The generated 3D surface model of the RV, end-systolic frame. The fish-net white contour indicates end-diastolic frame. The longitudinal contractility remains preserved (white arrow), whereas radial contraction of RV free wall is severely decreased (red arrows).

longitudinal strain of -14.2% (normal range $\leq -20\%$) (Fig. 4).

Six-beat full-volume 3D data set was obtained during breathhold using Vivid E9 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) equipped with 4V probe. The calculation of RV volumes and EF was performed off-line using 4D RV-Function 1.2 software package (TomTec Imaging Systems GmbH, Germany). The RV endocardium was manually traced in four-chamber, sagittal (short-axis), and coronal planes, at end-diastole and end-systole. The alignment of the three planes required manipulation by slicing, rotating, and angulating in any of these three displayed orthogonal planes using a combination of software controls. Manual corrections of the RV contours were performed. The trabecular layer of the RV wall, papillary muscles, and moderator band were included in the RV cavity [5].

The RV end-diastolic and end-systolic volumes were 211.9 and 146 ml, respectively (Fig. 5). It is recommended to use parameters, indexed to body surface area (BSA) [3]. The RV end-diastolic volume index was 100.9 ml/m² (normal range <87 ml/m²) and RV end-systolic volume index was 69.8 ml/m² (normal range <44 ml/m²), indicating its enlargement. The RV EF was 31 %. Roughly, an RV EF of <45 % usually reflects abnormal RV systolic function, though some laboratories use age- and gender-specific values.

The analysis of generated 3D surface model revealed that longitudinal contractility was preserved, so the reduction in RV EF was mainly influenced by radial component of contractility (Fig. 6). The RV end-diastolic volume index decreased to 91.3 ml/m² and RV end-systolic volume index to 61.1 ml/m² with calculated EF about 33 % during the follow-up period. It indicates some degree of RV recovery after myocardial infarction. It's worth mentioning, that both speckle tracking and three-dimensional echocardiography demonstrated these positive trends of RV remodeling.

Discussion

The RV infarction is often underdiagnosed despite its frequent association with inferior-wall MI [6]. The presence of RV involvement leads to unfavorable prognosis. Recent meta-analysis compared the in-hospital mortality in patients with RV involvement in fibrinolytic and mechanical reperfusion era [7]. It was shown that the presence of the RV infarction leads to 3-fold higher risk of mortality despite new reperfusion technologies.

The two-dimensional echocardiography has some important limitations in the assessment of RV [8]. This cardiac chamber has a unique crescent shape and no geometrical assumption can be made. Therefore, it is impossible to calculate RV volumes using Simpson method. RV consists of three parts (inflow tract, apex and outflow tract), which can never be visualized in the same acoustic plane. There are several parameters for RV systolic function evaluation and there is no agreement, which of them is preferable.

Obviously, echocardiography should not delay the invasive treatment in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation. However, echocardiographic evaluation should be done in early perspective after primary percutaneous intervention. Speckle tracking echocardiography is a new promising technique, which might improve quantification of RV. Some studies confirmed the prognostic importance of this technology in patient with RV infarction. Particularly, Park S. J. et al. (2015) showed that RV global longitudinal strain had better sensitivity and specificity in prediction of major adverse cardiac events, than TAPSE and FAC [9]. Patients with strain value $\geq -15.5\%$ showed significantly lower 5-year survival rate. In the recent study RV free wall longitudinal strain $\geq -22\%$ was an important predictor of malignant arrhythmias independent of LV function in patients after acute MI [10].

Three-dimensional echocardiography could be another important diagnostic tool for RV assessment. It is the only technique, besides magnetic resonance imaging, which allows to calculate RV volumes and EF. There is a lack of prospective data confirming the prognostic role of this diagnostic modality. However, the previous studies with cardiac magnetic resonance estimated that RVEF <40 %

was strongly associated with mortality [11, 12]. Considering good agreement between two methods, 3D echocardiography may potentially become the first-choice diagnostic tool for assessment of RV volumes and EF [5].

To sum up, the main finding of presented clinical case is significant RV injury in patient with inferior MI, despite preserved LV EF, which was diagnosed by new ultrasound imaging modalities. Speckle tracking echocardiography and three-dimensional echocardiography improve diagnostic accuracy in field of quantitative assessment of the RV ischemic damage.

Conclusions

The standard echocardiographic parameters of the RV quantification lack diagnostic accuracy in patients after MI with the RV involvement. Speckle tracking echocardiography and three-dimensional echocardiography provide additional diagnostic and prognostic information in patients after acute myocardial ischemia with the RV involvement. These diagnostic modalities can be used for patients' follow-up to assess cardiac remodeling process.

Prospects for further research. It is planned to work out the criteria of positive and negative remodeling of the RV after MI using speckle tracking echocardiography and three-dimensional echocardiography.

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

Information about author:

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про автора:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 16.08.2018

Після доопрацювання / Revised: 27.08.2018

Прийнято до друку / Accepted: 05.09.2018

References

- [1] Namana, V., Gupta, S. S., Abbasi, A. A., Raheja, H., Shani, J., & Hollander, G. (2018). Right ventricular infarction. *Cardiovasc Revasc Med*, 19(1), 43–50. doi: 10.1016/j.carrev.2017.07.009.
- [2] Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., et al. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 39(2), 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- [3] Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, 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. *J Am Soc Echocardiogr*, 28(1), 1–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

- [4] Badano, L. P., Kolas, T. J., Muraru, D., Abraham, T. P., Aurigemma, G., Edvardsen, T., et al. (2018). Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 19(6), 591–600. doi: 10.1093/ehjci/jev042.
- [5] Muraru, D., Spadotto, V., Cecchetto, A., Romeo, G., Aruta, P., Ermacora, D., et al. (2016). New speckle-tracking algorithm for right ventricular volume analysis from three-dimensional echocardiographic data sets: validation with cardiac magnetic resonance and comparison with the previous analysis tool. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17(11), 1279–1289. doi.org/10.1093/ehjci/jev309.
- [6] Ondrus, T., Kanovsky, J., Novotny, T., Andrsova, I., Spinar, J., & Kala, P. (2013). Right ventricular myocardial infarction: From pathophysiology to prognosis. *Exp Clin Cardiol*, 18(1), 27–30.
- [7] Inohara, T., Kohsaka, S., Fukuda, K., & Menon, V. (2013). The challenges in the management of right ventricular infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2(3), 226–234. doi: 10.1177/2048872613490122.
- [8] Smolarek, D., Gruchala, M., & Sobiczewski, W. (2017). Echocardiographic evaluation of right ventricular systolic function: The traditional and innovative approach. *Cardiol J*, 24(5), 563–572. doi: 10.5603/CJ.a2017.0051.
- [9] Park, S. J., Park, J. H., Lee, H. S., Kim, M. S., Park, Y. K., Park, Y., et al. (2015). Impaired RV global longitudinal strain is associated with poor long-term clinical outcomes in patients with acute inferior STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging*, 8(2), 161–169. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.10.011.
- [10] Risum, N., Valeur, N., Søgaard, P., Hassager, C., Køber, L., & Ersbøll, M. (2018). Right ventricular function assessed by 2D strain analysis predicts ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients after acute myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 19(7), 800–807. doi: 10.1093/ehjci/jex184.
- [11] Larose, E., Ganz, P., Reynolds, H. G., Dorbala, S., Di Carli, M. F., Brown, K. A., et al. (2007). Right ventricular dysfunction assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts poor prognosis late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 49(8), 855–862. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.056.
- [12] Miszalski-Jamka, T., Klimeczek, P., Tomala, M., Krupiński, M., Zawadowski, G., & Noeltling, J. (2010). Extent of RV dysfunction and myocardial infarction assessed by CMR are independent outcome predictors early after STEMI treated with primary angioplasty. *JACC Cardiovasc Imaging*, 3(12), 1237–1246. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.09.018.

Эмболия легочной артерии инородными телами. Случай из практики

Н. В. Рудик¹, И. В. Рудик²

¹ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины», ²КУ «6 городская клиническая больница», г. Запорожье, Украина

Проблема тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) сохраняет высокую степень актуальности, так как остается сложной клинической проблемой, несмотря на современные методы диагностики и лечения. По данным ВОЗ, ТЭЛА признана одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире и занимает третье место после ишемической болезни сердца и инсульта. Эмболия легочной артерии не всегда является следствием эмболии тромботическими массами. Существует и нетромботическая легочная эмболия (НТЭЛА), определяющаяся как эмболизация легочных артерий различными типами клеток (адипоцитами, амниотическими, трофобластическими или опухолевыми), септическими эмболами, грибами, инородными телами или воздухом/газами.

Цель работы – повысить осведомленность врачей о проблеме нетромботической эмболии легочной артерии.

Приведен клинический случай эмболии легочной артерии инородными телами – спиралями, установленными в левой семенной вене, для коррекции варикоцеле. Несмотря на значительную площадь поражения, признаков легочной гипертензии обнаружено не было.

Выводы. Стремительно развивающиеся возможности современной интервенционной медицины требуют от врача осведомленности и осторожности в отношении развития НТЭЛА. Компьютерная томография с внутривенным усилением является основным методом диагностики как ТЭЛА, так и нетромботической эмболии легочной артерии.

Ключевые слова:

тромбоз легочной артерии, нетромботическая легочная эмболия, инородные тела, компьютерно-томографическая ангиография.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 873–876

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146784

E-mail: rudik.nikolay@ukr.net

Емболія легеневої артерії чужорідними тілами. Випадок із практики

М. В. Рудік, І. В. Рудік

Проблема тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) зберігає актуальність, оскільки залишається складною клінічною проблемою, незважаючи на сучасні методи діагностики та лікування. За даними ВООЗ, ТЕЛА є одним із найбільш поширених серцево-судинних захворювань у світі й посідає третє місце після ішемічної хвороби серця та інсульту. Емболія легеневої артерії не завжди є наслідком емболії тромботичними масами. Є і нетромботична легенева емболія (НТЕЛА), що визначається як емболізація легеневих артерій різними типами клітин (адипоцитами, амніотичними, трофобластичними або пухлинними), септичними емболами, грибами, сторонніми предметами або повітрям/газами.

Мета роботи – підвищити рівень обізнаності лікарів щодо питання про нетромботичну емболію легеневої артерії сторонніми тілами.

Описали клінічний випадок емболії легеневої артерії чужорідними тілами – спіралями, встановленими в лівій сім'яній вені, для корекції варикоцеле. Незважаючи на чималу площу ураження, не виявили ознаки легеневої гіпертензії.

Висновки. Можливості сучасної інтервенційної медицини, що стрімко розвиваються, потребують від лікаря обізнаності та осторожності щодо розвитку НТЕЛА. Комп'ютерна томографія з внутрішньовенним підсиленням є основним методом діагностики як ТЕЛА, так і нетромботичної емболії легеневої артерії.

Ключові слова:

тромбоемболія легеневої артерії, нетромботична легенева емболія, стороннє тіло, комп'ютерно-томографічна ангиографія.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 873–876

Pulmonary embolism by foreign bodies: a case report

M. V. Rudik, I. V. Rudik

The problem of pulmonary thromboembolism (PTE) continues to be highly relevant, as it remains a complex clinical problem today, in spite of modern diagnostic and treatment methods. According to WHO, PTE is recognized as one of the most common cardiovascular diseases in the world and ranks third after coronary heart disease and brain stroke. Embolism to the pulmonary artery is not always caused by thrombotic masses. There is also a non-thrombotic pulmonary embolism (NTPE), which is defined as embolization to the pulmonary arteries by different types of cells (adipocytes, amniotic, trophoblastic or tumor), fungi, septic and foreign material or air / gases. In our article, the clinical case of embolism to the pulmonary artery by foreign bodies – coils placed in the left spermatic vein for varicocele correction is presented. Despite the significant lesion area, signs of pulmonary hypertension were not revealed.

Conclusions. The rapidly evolving potential of modern interventional medicine requires a doctor to be aware and alert as for a NTPE development. Computed tomographic angiopulmonography with the aid of intravenous contrast enhancement is the main diagnostic method for pulmonary thromboembolism as well as for non-thrombotic pulmonary embolism.

Key words:

pulmonary thromboembolism, nonthrombotic pulmonary embolism, foreign bodies, computed tomography angiography.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (6), 873–876

Проблема тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) сохраняет актуальность, так как остается сложной клинической проблемой, несмотря на современные методы диагностики и лечения. По данным ВОЗ, ТЭЛА признана одним из наиболее распростра-

ненных сердечно-сосудистых заболеваний в мире и занимает третье место после ишемической болезни сердца и инсульта. Эпидемиологию ТЭЛА проследить достаточно сложно, поскольку эта патология может оставаться бессимптомной или диагностироваться

случайно. В некоторых ситуациях первым ее проявлением является развитие внезапной смерти. Предположительная частота ТЭЛА в Украине составляет около 50 000, летальных исходов – более 10 000 в год [1]. Без соответствующего лечения летальность при данной патологии, часто совершенно неожиданная и драматическая, достигает 30 % [2,3].

Эмболия легочной артерии не всегда является следствием эмболии тромботическими массами. Существует и нетромботическая легочная эмболия (НТЭЛА), определяющаяся как эмболизация легочных артерий различными типами клеток (адипоцитами, амниотическими, трофобластическими или опухолевыми), септическими эмболами, грибами, инородными телами или воздухом/газами. НТЭЛА может быть острой и хронической. Последняя, в свою очередь, может привести к формированию хронической легочной гипертензии.

В связи с недостаточной изученностью и относительно редкой диагностикой, нетромботическая легочная эмболия представляет собой серьезную диагностическую проблему, так как сопровождается нехарактерными и нетипичными клиническими проявлениями, которые зачастую недооценивают. Они варьируют от крайне тяжелых состояний (острый респираторный дистресс-синдром) до субклинических.

Как правило, ключевую роль в верификации диагноза играют патологоанатомические исследования, реже диагноз устанавливают прижизненно при изучении материала, полученного из легочной артерии во время эмболэктомии/тромбэндартерэктомии, или бронхоальвеолярной лаважной жидкости.

Современная медицина ознаменовалась резким ростом интервенционных технологий, что привело к появлению и увеличению частоты эмболии легочной артерии инородными телами (силикон, обломки катетеров, проводники, кава-фильтры, спирали для эмболизации и компоненты эндоваскулярных стентов, цементирующие вещества, применяемые при вертебропластике) [4–6].

Цель работы

Повысить осведомленность врачей о проблеме нетромботической эмболии легочной артерии.

Приводим клинический случай эмболии легочной артерии инородными телами

Больной П., дата рождения 1940 г., госпитализирован в кардиохирургическое отделение КУ ЗОКБ ЗОС 28.04.17 г. с жалобами на периодические «давящие», «пекущие» боли за грудиной, иррадиирующие в шею, левую руку, межлопаточную область, одышку при минимальной физической нагрузке, повышение артериального давления до 170/100 мм рт. ст., общую слабость. В анамнезе – ангинозные боли с 2014 г. Наблюдался у кардиолога по месту жительства с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения 2 ФК и гипертоническая болезнь 2 ст. С начала апреля 2017 г. отмечал ухудшение состояния, связанное со снижением толерантности к физической нагрузке, прогрессированием ангинозных болей и одышки. С 18.04.17 г. по 27.04.17 г. находился на стационарном лечении в кардиологическом отделении КУ ГKB №7, откуда по причине отсутствия положительной динамики на фоне проводимой терапии переведен в кардиохирургическое отделение КУ ЗОКБ ЗОС для дообследования и лечения.

Диагноз при поступлении в ЗОКБ: ИБС: прогрессирующая стенокардия, полная блокада правой ножки пучка Гиса. СН I ст. 1 ФК. ГБ 3 ст.

Результаты селективной коронарографии (05.05.17): тип кровоснабжения смешанный, ствол левой коронарной артерии не изменен, передняя межжелудочковая артерия с максимальным стенозом 95 % в проксимальной и средней трети, огибающая артерия со стенозом 99 % в устье и 95 % в средней трети, первая ветвь тупого края со стенозом 96 % в проксимальной части, правая коронарная артерия со стенозом 50 % в проксимальной части и 95 % в средней трети, правая позвоночная артерия со стенозом в устье 95 %.

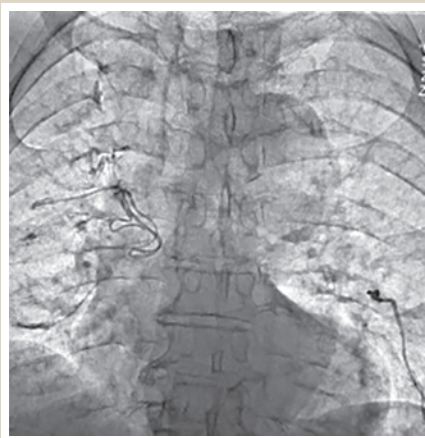


Рис. 1. Фрагмент рентгенограммы органов грудной полости пациента П., 1940 г. р. перед проведением селективной коронарографии. Множество R-контрастных инородных тел в паренхиме легких.

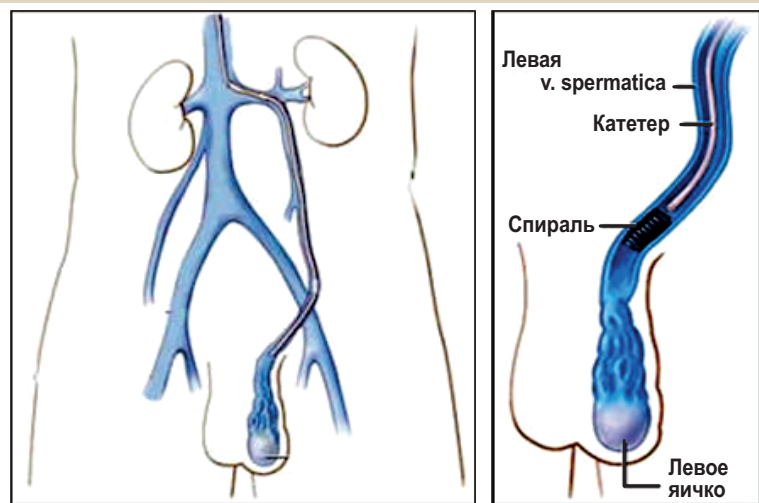


Рис. 2. Техника выполнения эмболизации левой семенной вены.

Кроме того, в ходе селективной коронарографии установлено наличие множества R-контрастных инородных тел в паренхиме легких (*рис. 1*).

При дополнительном опросе пациента выяснили, что в анамнезе (около 30 лет назад) имеет место операция по поводу варикоцеле левого яичка. Существуют хирургические и консервативные способы коррекции варикозного расширения семенной вены и вен семенного канатика. Один из консервативных подходов к лечению варикоцеле – рентгенографическая эмболизация левой семенной вены. Она представляет собой пункцию бедренной вены с проведением ангиографического зонда через нижнюю полую вену, левую почечную вену в левую семенную [7]. Эндоваскулярная окклюзия семенной вены выполняется с использованием склерозирующих препаратов или эмболизирующих спиралей (*рис. 2, 3*).

Для уточнения характера поражения легких пациенту назначена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки с контрастным усилением. Исследование проведено с использованием 4-срезового спирального компьютерного томографа Toshiba Asteion Super 4 Edition. Для проведения КТ использовали контрастный препарат Ультравист-300 («Bayer», ФРГ), который вводили болюсно в кубитальную вену с помощью автоматического инжектора со скоростью 3 мл/с.

В ходе обследования обнаружены инородные тела металлической плотности в ветвях легочной артерии (*рис. 4*). Несмотря на значительную площадь поражения, признаки легочной гипертензии не обнаружены. Результаты, представленные в *таблице 1*, демонстрируют отсутствие у пациента острой или хронической легочной гипертензии, что подтверждается данными, полученными в ходе ультразвукового исследования сердца (*табл. 2*). Клиническая картина ангинозных болей и одышки – следствие тяжелого коронарного атеросклероза, по поводу которого больному проведено аортокоронарное шунтирование (15.05.17 г.).

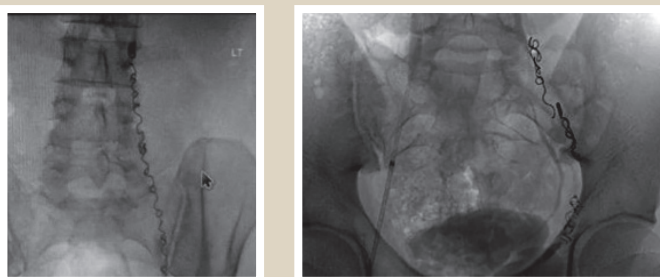


Рис. 3. В левой семенной вене установлены спирали.

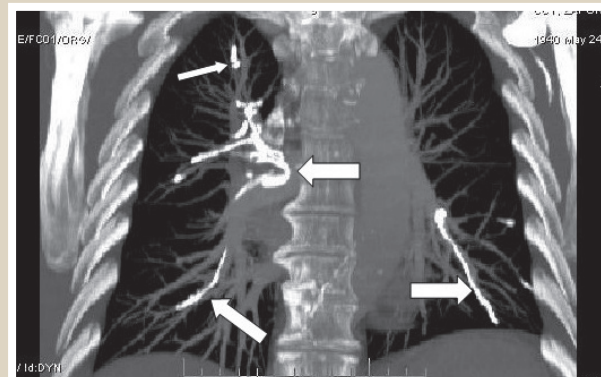
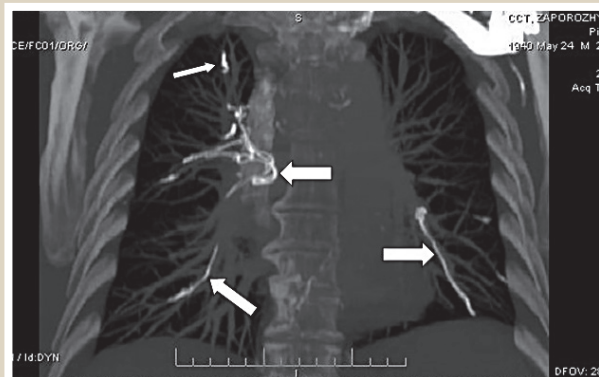
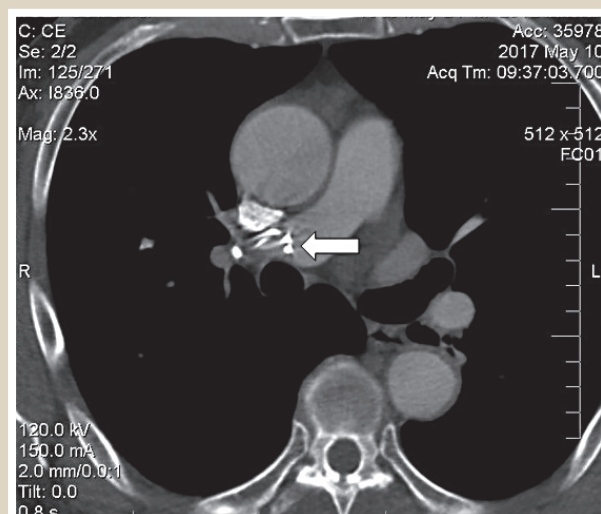
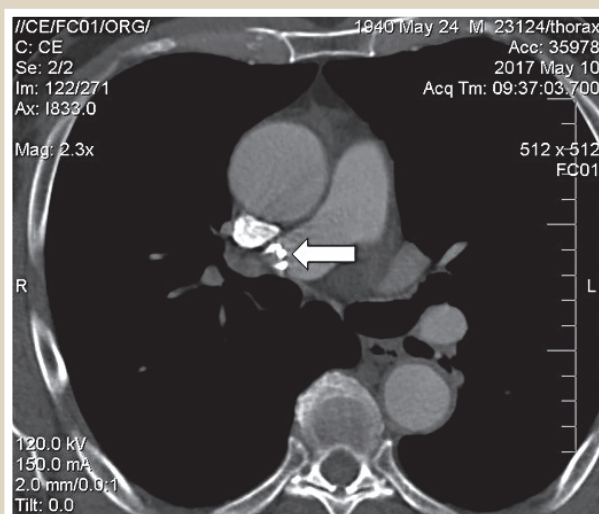


Рис. 4. Множество рентгенконтрастных инородных тел металлической плотности (спирали) в просвете ветвей правой и левой легочной артерий (стрелки).

Таблица 1. КТ-показатели сердца и магистральных сосудов

Показатель, единицы измерения	Результат	Норма
Диаметр ствола легочной артерии, мм	23	<29,5
Диаметр правой легочной артерии, мм	22	20–23
Диаметр левой легочной артерии, мм	20	18–21
Диаметр аорты, мм	38	<32
Диаметр бронхиальных артерий, мм	1,2	<1,5
Диаметр нижней полой вены, мм	27	22–28
Диаметр верхней полой вены, мм	20	16–23
Поперечный размер правого желудочка, мм	35	<45
Поперечный размер левого желудочка, мм	35	<55
Отношение правого желудочка к левому	1,0	<1,0
Толщина стенки правого желудочка, мм	2,0	<3,0

Таблица 2. Показатели эхокардиоскопии

Показатель, единицы измерения	Результат	Норма
Левое предсердие (поперечный размер), мм	38	<40
Правое предсердие (поперечный размер), мм	32	25–41
Аорта, мм	24	<35
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	30	23–38
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	12	<12
Толщина межжелудочковой перегородки ЛЖ, мм	16	<9
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	48	36–55
ФВ (Teich), %	68	>55
Правый желудочек, мм	28	<28
Стенка правого желудочка, мм	2,1	<2,0
Среднее давление в ЛА, мм рт.ст.	18	<18

На митральном клапане регургитация 1 степени. Диастолическая дисфункция левого желудочка 1 типа. В плевральных полостях с обеих сторон в синусах небольшое количество жидкости.

Выводы

Стремительно развивающиеся возможности современной интервенционной медицины требуют от врача осведомленности и осторожности в отношении развития НТЭЛА. КТ с внутривенным усилением – основной метод диагностики как ТЭЛА, так и нетромботической эмболии легочной артерии.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Рудик Н. В., ассистент каф. лучевой диагностики, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Рудик И. В., канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением, КУ «6 городская клиническая больница», г. Запорожье, Украина.

Відомості про авторів:

Рудік М. В., асистент каф. променевої діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Рудік І. В., канд. мед. наук, зав. пульмонологічного відділення, КУ «6 міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя, Україна.

Information about authors:

Rudik M. V., MD, Assistant of the X-ray Department, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine".

Rudik I. V., MD, PhD, Head of the Pulmonology Department, Zaporizhzhia, Municipal Institution "City Clinical Hospital No. 6", Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 13.03.2018

Після доопрацювання / Revised: 19.03.2018

Прийнято до друку / Accepted: 28.03.2018

Список литературы

- [1] Тромбоземболия легочной артерии: основные сведения и собственные наблюдения / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Е.В. Ещенко, и др. // Серце і судини. – 2013 – №1(41). – С. 120–123.
- [2] CT Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism / Castañer Eva, Gallardo Xavier, Ballesteros Eva, et al. // RadioGraphics. – 2009. – Vol. 29. – P. 31–53.
- [3] Тромбоземболия легочной артерии (Обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению, 2014) / Н.Т. Ватутин, Е.В. Склянная, Е.В. Ещенко, и др. // Практична ангіологія. – 2015. – №1(68). – С. 5–18.
- [4] Діагностика та лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії / А.Н. Пархоменко, К.М. Амосова, Г.В. Дзяк та ін. // Український кардіологічний журнал. – 2016. – Додаток 2. – С. 4–51.
- [5] Nonthrombotic pulmonary embolism / P.G. Jorens, E. Van Marck, A. Snoeckx, P.M. Parizel // Eur.Respir. J. – 2009. – Vol. 34. – Issue 2. – P. 452–474.
- [6] Нетромботическая эмболия легочной артерии полиметилметакрилатом / А.В. Кастарнов, А.А. Юдин, П.С. Рогаткин, и др. // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – №3. – С. 73–77.
- [7] Муслимов Ш. Варикоцеле: результаты применения разных методов лечения / Ш. Муслимов, А. Богданова, Э. Дадашев // Врач. – 2011. – №11. – С. 56–60.

References

- [1] Vatutin, N. T., Kalinkina, N. V., Yeshchenko, Ye. V., Kostogryz, V. B., & Kasem, S. S. (2013). Tromboemboliya legochnoj arterii: osnovnye svedeniya i sobstvennye nablyudeniya [Thromboembolism of the pulmonary artery: basic information and personal observations]. *Sertse i sudyny*, 1(41), 120–123. [in Russian].
- [2] Castañer, E., Gallardo, X., Ballesteros, E., Andreu, M., Pallardó, Y., Mata, J., & Riera, L., et al. (2009). CT Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism. *RadioGraphics*, 29, 31–53.
- [3] Vatutin, N. T., Sklyannaya, Ye. V., Yeshchenko, Ye. V., Degtereva, A. E., Kravchenko, A. V., Kartamyshova, Ye. V., et al. (2014). Tromboemboliya legochnoj arterii (Obzor rekomendacij Evropejskogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu, 2014) [Thromboembolism of the pulmonary artery (Review of the recommendations of the European Society of Cardiology for Diagnosis and Treatment, 2014)]. *Praktychna anhiolohiia*, 1(68), 5–18. [in Russian].
- [4] Parkhomenko, O. M., Amosova, K. M., Dziak, H. V., Kovalenko, V. M., Netiazhenko, V. Z., Todurov, B. M., et al. (2016). Diahnostyka ta likuvannia hostroї tromboembotii lehenevoi arterii [Diagnosis and treatment of acute pulmonary artery thromboembolism]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 2, 4–51. [in Ukrainian].
- [5] Jorens, P. G., Van Marck, E., Snoeckx, A., & Parizel, P. M. (2009). Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.*, 34(2), 452–74. doi: 10.1183/09031936.00141708.
- [6] Kastarnov, A. V., Yudin, A. L., Rogatkin, P. S., Orlova, L. G., Sekirskaya, G. V., & Khurkhurova, N. V. (2016). Netromboticheskaya emboliya legochnoj arterii polimetilmetakrilatom [Nonthrombotic embolism of pulmonary artery by polymethylmethacrylate]. *Lučevaya diagnostika i terapiya*, 3, 73–77. [in Russian].
- [7] Muslimov, Sh., Bogdanov, A., & Dadashev, E. (2011). Varikocele: rezul'taty primeneniya raznykh metodov lecheniya [Varicocele: results of using various treatments]. *Vrach*, 11, 56–60. [in Russian].