

# Запорожский медицинский журнал

Том 19, № 2(101), март–апрель 2017 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. Н.А. Волошин  
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 Анджаяк (Вроцлав, Польша)  
чл.-кор. НАМН Украины, проф. М.А. Андрейчин (Тернополь)  
проф. О.Я. Бабак (Харьков)  
проф. В.И. Бачурин (Запорожье)  
проф. Л.Н. Боярская (Запорожье)  
проф. Маргус Виигимаа (Таллинн, Эстония)  
д-р мед. наук А.В. Возный (Запорожье)  
проф. В.В. Гладышев (Запорожье)  
проф. М.Л. Головаха (Запорожье)  
проф. М.Н. Долженко (Киев)  
проф. Н.Г. Завгородняя (Запорожье)  
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Запорожан (Одесса)  
проф. Луциуш Запрукто (Познань, Польша)  
проф. Марек Зięтек (Вроцлав, Польша)  
д-р фарм. наук А.Г. Каплаушенко (Запорожье)  
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Коваленко (Киев)  
проф. А.А. Козёлкин (Запорожье)  
проф. Н.А. Корж (Харьков)  
чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины О.В. Коркушко (Киев)  
проф. О.В. Крайдашенко (Запорожье)  
проф. Г.А. Леженко (Запорожье)  
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.Н. Лисовой (Харьков)  
проф. Кшиштоф Наркевич (Гданьск, Польша)  
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.З. Нетяженко (Киев)  
проф. Петер Нильссон (Мальмё, Швеция)  
проф. Дженнаро Пагано (Неаполь, Италия)  
доц. О.П. Пахольчук (Запорожье)  
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днепро)  
проф. А.С. Свинцицкий (Киев)  
проф. В.Д. Сыволап (Запорожье)  
акад. НАМН Украины, проф. Ю.И. Фещенко (Киев)  
проф. Генриетта Фаркаш (Будапешт, Венгрия)  
проф. Свапандип Сингх Чимни (Амритсар, Индия)  
проф. Мариуш Циммер (Вроцлав, Польша)  
проф. А.С. Шальмин (Запорожье)  
проф. А.В. Ягенский (Луцк)

## Zaporozhye Medical Journal

Volume 19 No. 2 March–April 2017

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

Submit papers are peer-reviewed

© Запорожский медицинский журнал, 2017

## Editorial Board

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

A.V. Abramov  
N.A. Voloshin  
Yu.Ya. Krut  
I.A. Mazur  
S.N. Nedelskaya  
A.S. Nikonenko  
A.I. Panasenko  
V.N. Klimenko  
S.I. Kovalenko  
V.I. Tumanskiy

## Scientific Editorial Board

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

## Научно-практический журнал Запорожского государственного медицинского университета

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

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

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

Лицензия Creative Commons



Редакция может публиковать материалы, не разделяя мнение автора.

### Рекомендован к печати

Учёным советом ЗГМУ,  
протокол № 10 от 21.03.2017 г.  
Подписан в печать  
22.03.2017 г.

### Редакция:

Начальник редакционно-издательского отдела  
В.Н. Миклашевский  
Литературный редактор  
И.И. Гаркавцева  
Технический редактор  
Ю.В. Полуян

### Адрес редакции и издателя:

Украина, 69035, г. Запорожье,  
пр. Маяковского, 26, ЗГМУ,  
тел./факс: (061) 233-02-34,  
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua  
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. № 3/17.

Mayakovsky Avenue, 26, Zaporizhzhia,  
69035, UKRAINE  
Tel./fax: +38 (061) 233-02-34  
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua  
http://zmj.zsmu.edu.ua

## Оригинальные исследования

### **Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В.**

Вплив ожиріння на показники кардіоваскулярного ремоделювання, мозкового кровотоку та вегетативне забезпечення серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу

### **Василенко А. М.**

Особливості порушень серцевого ритму та провідності в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

### **Візір В. А., Макуріна Г. І.**

Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у хворих на псоріаз

### **Шелест Б. А.**

Взаємозв'язь порушений гормонів жирової ткани и интерлейкинов у больных артеріальною гіпертензією с коморбидної патології

### **Кравчун П. Г., Кадикова О. І., Риндіна Н. Г., Крапівко С. О., Паштіані Р. В.**

Оцінювання генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння

### **Сиволап В. В., Курілець Л. О., Ярош А. О., Потапенко М. С.**

Предиктори затяжного перебігу позалікарняної пневмонії

### **Ільченко А. Б., Яковлева О. О.**

Клініко-демографічні характеристики хворих на госпітальну пневмонію на тлі важкої черепно-мозкової травми

### **Сидорчук А. С., Москалюк В. Д., Баланюк І. В., Сидорчук Л. І.**

Патофізіологія гепатиту С: «випадок–контроль» дослідження клітинної реактивності та рівня адаптаційного напруження у хворих із хронічною HCV-інфекцією на Буковині (Південно-Західний регіон України)

### **Усачова О. В., Рябоконт О. В., Камішний О. М., Задірака Д. А., Пахольчук Т. М., Фірюліна О. М.**

Ентеровірусні інфекції: сучасні клініко-епідеміологічні особливості

### **Філіппова О. Ю.**

Зміни прямих маркерів фіброзу печінки у хворих зі стеатогепатитами неалкогольного та алкогольного генезу на тлі ожиріння та патології біліарного тракту

### **Макарова М. О.**

Особливості хірургічного лікування комбінованих вроджених вад розвитку шлунково-кишкового тракту в новонароджених

### **Перцов В. І., Телушко Я. В., Савченко С. І.**

Досвід лікування хворих на гостру неспецифічну параневмонічну емпієму плеври зі застосуванням торакоскопичних втручань

### **Банадига Н. В.**

Сучасний погляд на сутність дефіцитних станів у дітей раннього віку

### **Лашкул О. С.**

Концепція ранньої реабілітації (fast track) в оперативній гінекології

### **Шевченко А. О.**

Особливості акушерської та перинатальної патології на тлі загрози передчасних пологів

### **Чугунов В. В., Ткаченко О. В., Данілевська Н. В.**

Структура коморбідних психопатологічних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу

## Original research

### **116 Syvolap V. V., Vizir-Tronova O. V.**

The impact of obesity on the parameters of cardiovascular remodeling, cerebral blood flow and autonomic regulation of cardiac rhythm in hypertensive patients

### **124 Vasilenko A. M.**

Features of cardiac rhythm disorders and conduction disturbances in patients with arterial hypertension

### **129 Vizir V. A., Makurina G. I.**

Features of arterial hypertension course in patients with psoriasis

### **135 Shelest B. O.**

Relationship between disorders of adipose tissue hormones and interleukins in patients with hypertension and comorbid pathology

### **139 Kravchun P. G., Kadykova O. I., Ryndina N. G., Krapivko S. O., Pashtiani R. V.**

Assessment of leptin gene (Arg223Gln) genotypes polymorphism in patients with coronary heart disease and obesity

### **143 Syvolap V. V., Kurilets L. O., Yarosh A. O., Potapenko M. S.**

Predictors of a prolonged course of community-acquired pneumonia

### **151 Ilchenko A. B., Yakovleva O. O.**

Clinical and demographic characteristics of patients with nosocomial pneumonia against a background of severe traumatic brain injury

### **156 Sydorчук A. S., Moskaliuk V. D., Balaniuk I. V., Sydorчук L. I.**

Pathophysiology of hepatitis C: case-control study of cell reactivity and adaptation tension level in patients with chronic HCV-infection at Bukovyna (South-Western Ukraine region)

### **162 Usacheva E. V., Ryabokon E. V., Kamyshnyi A. M., Zadiraka D. A., Pakholchuk T. M., Firulina O. M.**

Enteroviral infections: modern clinical, epidemiological features

### **168 Filippova A. Yu.**

Changes in direct markers of liver fibrosis in patients with steatohepatitis non-alcoholic and alcoholic origin on the background of obesity and pathology of the biliary tract

### **172 Makarova M. O.**

Peculiarities of surgical treatment of gastrointestinal tract combined congenital malformations in newborns

### **175 Pertsov V. I., Telushko Ya. V., Savchenko S. I.**

The experience of using thoracoscopic surgery for treatment of patients with acute nonspecific parapneumonic pleural empyema

### **181 Banadyha N. V.**

Contemporary view on the nature of deficient states in early age children

### **186 Lashkul O. S.**

The concept of early rehabilitation (fast track) in operative gynecology

### **190 Shevchenko A. A.**

Obstetrical and perinatal pathology in women with risk of preterm labor

### **195 Chugunov V. V., Tkachenko O. V., Danilevska N. V.**

Structure of comorbid psychopathological disorders in patients with type 2<sup>nd</sup> diabetes mellitus

## Оригинальные исследования

**Литвинюк С. О., Волков К. С., Вольська А. С., Небесна З. М., Крамар С. Б.**

Структурна реорганізація нейроцитів CA1 поля гіпокампа в динаміці після експериментальної термічної травми при застосуванні ліофілізованої ксеношкіри

**Жданова Н. О., Доля Е. І., Волкова О. С., Рябоконт С. М.**

Вивчення антимікробної активності розчину повідон-йоду під впливом лазерного опромінювання *in vitro*

## Обзоры

**Разнатовська О. М., Ясинський Р. М., Конакова О. В., Жан-Люк Берланд, Марі Гуйєр**

Актуальність використання GenoType MTBDRplus для ранньої діагностики мультирезистентних форм туберкульозу

**Андрущак М. О.**

Характеристика опортуністичних інфекцій, що виникають при III–IV стадії у ВІЛ-інфікованих

**Міхєєв А. О.**

Перспективи застосування рослинних олій як протигрибкових засобів

## Original research

**200 Lytvynuk S. O., Volkov K. S., Volska A. S., Nebesna Z. M., Kramar S. B.**

Structural reorganization of neurocytes of CA1 field of hippocampus in dynamic after experimental thermal trauma and application of lyophilized xenograft

**206 Zhdanova N. O., Dolya E. I., Volkova O. S., Ryabokon Ye. M.**

The study of antimicrobial activity of povidone-iodine solution under the influence of laser irradiation *in vitro*

## Review

**210 Raznatovska O. M., Yasynskiy R. M., Konakova O. V., Jean-Luc Berland, Marie Gauthier**

Use of the GenoType MTBDRplus for early diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis

**217 Andrushchak M. O.**

Characteristics of the opportunistic infections in patients with HIV-infection 3-4 stage

**221 Mikheev A. O.**

Prospects of application of vegetable oils as antifungal agents (Literature review)

## Вопросы фармации

**Коломоєць О. С., Воскобойнік О. Ю., Носуленко І. С., Кривошей О. В., Авраменко А. І., Берест Г. Г., Коваленко С. І.**

3'-R-Спіро[циклоалкіл-1(2), (гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино [2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-2-они – перспективний клас сполук з актопротекторною активністю

## Problems of pharmacy

**227 Kolomoets O. S., Voskoboynik O. Yu., Nosulenko I. S., Kryvoshey O. V., Avramenko A. I., Berest G. G., Kovalenko S. I.**

3'-R-Spiro[cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6'-[1,2,4]triazino [2,3-c]quinazoline)-2'(7'H)-2-ones as a perspective class of compounds with actoprotective activity

## Наблюдение из практики

**Сыволап В. Д., Назаренко Е. В., Земляной Я. В.**

Клинический случай разрыва межжелудочковой перегородки у пациента с острым инфарктом миокарда

## Practical observations

**233 Syvolap V. D., Nazarenko O. V., Zemlyaniy Ya. V.**

Clinical case of ventricular septal rupture in patient with acute myocardial infarction

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



WEB OF SCIENCE®

## Вплив ожиріння на показники кардіоваскулярного ремоделювання, мозкового кровотоку та вегетативне забезпечення серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу

В. В. Сиволап, О. В. Візір-Тронова

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Ключові слова:**  
гіпертензія,  
артеріальний  
тиск, ожиріння,  
кардіоваскулярне  
ремоделювання,  
вегетативний  
баланс.

**Запорізький  
медичний  
журнал. – 2017. –  
Т. 19, № 2(101). –  
С. 116–123**

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.  
2017.2.95554

**E-mail:**  
vitaliysyvolap@rambler.ru,  
alenavizir1@gmail.com

**Мета роботи** – оцінити порушення вегетативного балансу, системної, мозкової, внутрішньосерцевої гемодинаміки та з'ясувати особливості перебудови серця, судин у хворих на гіпертонічну хворобу, що асоційована з ожирінням.

**Матеріали та методи.** Обстежили 82 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ожирінням (39 чоловіків, 43 жінки) та 18 пацієнтів (12 чоловіків, 6 жінок), які хворі на ГХ із нормальною вагою тіла. Усім здійснили загальноклінічне обстеження, холтеровське моніторування ЕКГ з аналізом ВСР, ДМАТ, ЕхоКГ і дуплексну імпульсно-хвильову доплерографію екстракраніальних судин.

**Результати.** Хворі на ГХ з ожирінням мають вірогідно більші добові сер. САТ на 9,4 % ( $p=0,036$ ), сер. ДАТ – на 12,1 % ( $p=0,027$ ) та індекс часу гіпертензії – на 83,3 % ( $p=0,012$ ), РЛП у діастолу – на 11,1 % ( $p=0,007$ ), ТМШПд – на 23,7 % ( $p=0,001$ ), ІММЛШ – на 14,3 % ( $p=0,022$ ) та характеризуються зменшенням індексу об'єм–маса ЛШ на 18,8 % ( $p=0,013$ ). У хворих на ГХ з ожирінням спостерігалось вірогідне зниження Vmax у лівій ЗСА на 16,5 % ( $p=0,003$ ) та у правій ЗСА – на 12,6 % ( $p=0,046$ ), V сер. у лівій ЗСА – на 16,8 % ( $p=0,001$ ) та у правій ЗСА – на 14,4 % ( $p=0,009$ ), а також зниження Vmax на 19,1 % ( $p=0,002$ ) та V сер. – на 21,9 % ( $p=0,002$ ) у правій ВСА. Показники Vmax і Vсер. у лівій СМА у хворих на ГХ з ожирінням нижчі на 10,2 ( $p=0,043$ ) та 12,5 % ( $p=0,044$ ), а індекс судинної реактивності, чутливий до гіперкапнії, в лівій СМА виявився нижчим на 14,6 % ( $p=0,015$ ). У хворих на ГХ з ожирінням у лівій ХА лінійна Vmax нижча на 13,9 % ( $p=0,015$ ), а Vсер. – на 14,5 % ( $p=0,013$ ), у правій ХА Vmax була нижча на 17,7 % ( $p=0,011$ ), а Vсер. – на 25,8 % ( $p=0,003$ ). У хворих на ГХ з ожирінням в ОА виявлене зниження Vсер. на 17,3 % ( $p=0,021$ ) та індексу реактивності чутливого до гіперкапнії – на 23,1 % ( $p=0,002$ ). Хворі на ГХ з ожирінням і нормальною вагою тіла не розрізнялись за часовими та спектральними показниками ВСР. Показник LF/HF в обох групах перевищував 2 ум. од.

**Висновки.** Наявність ожиріння у хворих на ГХ супроводжується вірогідно більшими показниками сер. САТ і ДАТ, індексу часу гіпертензії за добу за даними ДМАТ, вірогідним збільшенням у діастолу РЛП, ТМШП, ІММЛШ і зменшенням індексу об'єм – маса лівого шлуночка, зниженням кровотоку в ЗСА, правих ВСА, лівих СМА, обох ХА та ОА, індексу судинної реактивності, чутливого до гіперкапнії, в лівій СМА та ОА. У хворих на ГХ незалежно від ожиріння або нормальної ваги тіла переважає симпатична ланка ВНС.

**Ключевые слова:**  
гипертензия,  
артериальное  
давление,  
ожирение,  
кардиоваскулярное  
ремоделирование,  
вегетативный  
баланс.

**Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2017. –  
Т. 19, № 2(101). –  
С. 116–123**

## Влияние ожирения на показатели кардиоваскулярного ремоделирования, мозгового кровотока и вегетативное обеспечение сердечного ритма у больных гипертонической болезнью

В. В. Сыволап, Е. В. Визир-Тронова

**Цель работы** – оценить нарушения вегетативного баланса, системной, мозговой, внутрисердечной гемодинамики и выявить особенности перестройки сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с ожирением.

**Материалы и методы.** Обследовано 82 больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ожирением (39 мужчин, 43 женщины) и 18 (12 мужчин, 6 женщин) больных ГБ с нормальной массой тела. Всем больным было проведено общеклиническое обследование, холтеровское мониторирование ЭКГ с анализом ВСР, СМАД, ЭхоКГ и дуплексная импульсно-волновая доплерография экстракраниальных сосудов.

**Результаты.** Больные ГБ с ожирением имеют достоверно большие суточные ср. САД на 9,4 % ( $p=0,036$ ), ср. ДАД – на 12,1 % ( $p=0,027$ ) и индекс времени гипертензии – на 83,3 % ( $p=0,012$ ), РЛП в диастолу – на 11,1 % ( $p=0,007$ ), ТМЖПд – на 23,7 % ( $p=0,001$ ), ИММЛЖ – на 14,3 % ( $p=0,022$ ) и характеризуются уменьшением индекса объём–масса ЛЖ на 18,8 % ( $p=0,013$ ). У больных ГБ с ожирением наблюдалось достоверное снижение Vmax в левой ОСА на 16,5 % ( $p=0,003$ ) и в правой ОСА – на 12,6 % ( $p=0,046$ ), Vсер. в левой ОСА – на 16,8 % ( $p=0,001$ ) и в правой ОСА – на 14,4 % ( $p=0,009$ ), а также снижение Vmax на 19,1 % ( $p=0,002$ ) и Vсер. – на 21,9 % ( $p=0,002$ ) в правой ВСА. Показатели Vmax и Vсер. в левой СМА у больных ГБ с ожирением были ниже на 10,2 % ( $p=0,043$ ) и 12,5 % ( $p=0,044$ ), а индекс сосудистой реактивности, чувствительный к гиперкапнии, в левой СМА оказался ниже на 14,6 % ( $p=0,015$ ). У больных ГБ с ожирением в левой ПА линейная Vmax была ниже на 13,9 % ( $p=0,015$ ), Vсер. – на 14,5 % ( $p=0,013$ ), в правой ПА Vmax была ниже на 17,7 % ( $p=0,011$ ), а Vсер. – на 25,8 % ( $p=0,003$ ). У больных ГБ с ожирением в ОА обнаружено снижение Vсер. на 17,3 % ( $p=0,021$ ) и индекса реактивности, чувствительного к гиперкапнии, на 23,1 % ( $p=0,002$ ). Больные ГБ с ожирением и нормальной весом тела не различались по временным и спектральным показателям ВСР. Показатель LF/HF в обеих группах превышал 2 усл. ед.

**Выводы.** Наличие ожирения у больных ГБ сопровождается достоверно большими показателями среднесуточных САД, ДАД и индекса времени гипертензии по данным СМАД, вероятным увеличением РЛП в диастолу, ТМЖП, ИММЛЖ и уменьшением индекса объём – масса левого желудочка, снижением кровотока в ОСА, правых ВСА, левых СМА, обеих ПА и ОА, индекса сосудистой реактивности, чувствительного к гиперкапнии, в левой СМА и ОА. У больных ГБ независимо от ожирения или нормального веса тела преобладает симпатическое звено ВНС.

## The impact of obesity on the parameters of cardiovascular remodeling, cerebral blood flow and autonomic regulation of cardiac rhythm in hypertensive patients

V. V. Syvolap, O. V. Vizir-Tronova

**Objective.** The aim of this study was to assess autonomic regulation disturbances, disorders of systemic, brain and intra-cardiac hemodynamics and to find out the features of vascular and cardiac remodeling in patients with arterial hypertension associated with obesity.

**Materials and Methods.** The study involved 82 patients with stage II hypertension combined with obesity (39 men and 43 women) and 18 (12 men and 6 women) patients with essential hypertension with normal body weight. All the patients underwent general clinical examination, ECG Holter monitoring with heart rate variability analysis, 24h ABPM, duplex echocardiography and pulsed-wave Doppler of extracranial vessels.

**Results.** Patients with essential hypertension associated with obesity have significantly higher average daily SBP by 9.4 % ( $p=0.036$ ), average DBP by 12.1 % ( $p=0.027$ ) and hypertension time index by 83.3 % ( $p=0.012$ ), diastolic size of LA by 11.1 % ( $p=0.007$ ), IVSTd by 23.7 % ( $p=0.001$ ), LVMI by 14.3 % ( $p=0.022$ ) and reduced volume-mass index of LV by 18.8 % ( $p=0.013$ ). In patients with essential hypertension with obesity we observed a significant decrease in Vmax in the left CCA by 16.5 % ( $p=0.003$ ) and in the right CCA by 12.6 % ( $p=0.046$ ), Vmean in the left CCA by 16.8 % ( $p=0.001$ ) and in the right CCA by 14.4 % ( $p=0.009$ ), reduced Vmax by 19.1 % ( $p=0.002$ ) and Vmean by 21.9 % ( $p=0.002$ ) in the right ICA. Levels of Vmax and Vmean in the left MCA in hypertensive patients with obesity were lower by 10.2 % ( $p=0.043$ ) and 12.5 % ( $p=0.044$ ), while the index of vascular reactivity sensitive to hypercapnia in the left MCA was lower by 14.6 % ( $p=0.015$ ). In overweighted patients with hypertension the linear Vmax in the left VA was lower by 13.9 % ( $p=0.015$ ) and Vmean 14.5 % ( $p=0.013$ ), in the right VA Vmax and Vmean were lower by 17.7 % ( $p=0.011$ ) and 25.8 % ( $p=0.003$ ). In group with hypertension and obesity Vmean in BA showed a reduction by 17.3 % ( $p=0.021$ ), and index of reactivity sensitive to hypercapnia by 23.1 % ( $p=0.002$ ). Hypertensive patients with obesity and with normal body weight did not differ by temporal and spectral parameters of HRV. Index LF/HF in both groups exceeded 2 cu.

**Conclusions.** The presence of obesity in patients with essential hypertension is accompanied by significantly higher average SBP and DBP, daily hypertension time index according to 24h ABPM, a significant increase in diastolic LA size, IVSTd, LVMI and decrease of LV volume-mass index, decreased blood flow in CCA, right ICA, left MCA, both VA and BA, index of vascular reactivity sensitive to hypercapnia in the left MCA and BA. In patients with essential hypertension regardless of whether obese or of normal body weight sympathetic part of the autonomic nervous system prevails.

### Key words:

hypertension, arterial blood pressure, obesity, cardiovascular remodeling, vegetative balance.

Zaporozhye  
medical journal

2017; 19 (2), 116–123

За даними епідеміологічних досліджень, стійке підвищення артеріального тиску (АТ) перебуває в діапазоні 30–45 % загальної популяції, з різким зростанням у міру старіння [2, 13].

Гіпертонічна хвороба (ГХ) на сьогодні є однією з найпоширеніших захворювань людства, що значно ускладнює перебіг більшості серцево-судинних захворювань (ССЗ) і призводить до розвитку кардіоваскулярних ускладнень, інвалідизації, смертності у великої кількості хворих [2]. У світі майже 9,5 мільйона щорічних випадків смерті або 16,5 % зумовлено підвищеним АТ. До цього числа входять 51 % випадків смерті від інсультів та 45 % випадків смерті внаслідок ішемічної хвороби серця [9].

Нині прогнозування ризику вірогідних кардіоваскулярних ускладнень розглядається як обов'язковий компонент курації хворого з АГ. У зв'язку з цим першочерговим завданням слід вважати раннє виявлення та можливу елімінацію основних модифікованих факторів кардіоваскулярного ризику (КВР), які, як відомо, не тільки сприяють маніфестації, прогресуванню гіпертонічної хвороби, але й визначають результат і наявність ускладнень. До факторів, що модифікуються, належать куріння, наявність АГ, порушення ліпідного обміну, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, нераціональне харчування та гіподинамія. Значення перерахованих чинників ризику (ФР) для виникнення кардіоваскулярних подій підтверджується цілою низкою клінічних, епідеміологічних досліджень (INTERHEART, INTERSTROKE) [4].

Зайва вага та ожиріння розглядаються як вагома проблема світового масштабу. За даними ВООЗ, частота ожиріння у світі збільшилась удвічі порівняно з 1980 р. Понад 1,4 млрд дорослого населення в усьому світі мають надмірну МТ або ожиріння, зокрема більше ніж 200 млн

чоловіків і майже 300 млн жінок мають індекс маси тіла (ІМТ), що перевищує 30. У 35 % дорослого населення у віці старше за 20 років відзначається надмірна вага, а в 11 % – ожиріння [26], що фактично завжди супроводжується несприятливими метаболічними ефектами, негативним впливом на АТ, рівні холестерину, тригліцеридів і формуванням резистентності до інсуліну [31].

Епідеміологічними дослідженнями доведений тісний і прямий взаємозв'язок між масою тіла (МТ) і рівнем АТ. Останні результати з NHANES показали: поширеність АГ серед осіб, які страждають на ожиріння, з ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> становить 42,5 % порівняно з 27,8 % для осіб із надмірною вагою (ІМТ – 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>) і 15,3 % для тих, хто має ІМТ <25 кг/м<sup>2</sup> [30].

Проспективні результати двох великих мета-аналізів показали, що показники популяційної смертності та відносні ризику хворих на АГ були найнижчими в осіб з ІМТ у межах 22,5–25 кг/м<sup>2</sup> і прогресивно збільшувались в осіб саме із зайвою вагою [17].

Доказом взаємозв'язку ожиріння та АГ може служити тенденція зниження рівня артеріального тиску в міру нормалізації МТ [32].

У своєму великому мета-аналізі J. E. Neter і співавт. показали, що при зниженні ваги на 5,1 кг середні значення систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) зменшувалися відповідно на 4,4 і 3,6 мм рт. ст. [24].

Що стосується впливу ожиріння та надмірної МТ на процеси кардіального ремоделювання у хворих з АГ, то чималу частину пілотних досліджень, котрі присвячені цьому поєднанню, здійснили 30–40 років тому [14]. Резюмуючи отримані результати, автори дійшли висновку:

ожиріння, супроводжуючись хронічним об'ємним перевантаженням, що зумовлене високим серцевим викидом, призводить до формування ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) і, можливо, сприяє розвитку застійної серцевої недостатності.

Натепер сформовано нову парадигму, що пов'язує надмірну МТ, АГ і структурно-функціональні характеристики ЛШ. Зокрема, ожиріння (внаслідок різних нейрогормональних і метаболічних процесів) може сприяти різним гемодинамічним змінам, які лежать в основі формування характерної серцевої морфології, що призводить до маніфестації дисфункції шлуночків серця. Більшість пацієнтів, які страждають на ожиріння, мають концентричний тип гіпертрофічного ремоделювання ЛШ, збільшення товщини задньої стінки або маси міокарда ЛШ (ММЛШ) щодо розміру порожнини. Це розцінюється як прояв АГ із хронічним перевантаженням тиском, а не об'ємного перевантаження, котре пов'язане з надмірною МТ, що може призвести до порушення діастолічної функції, а у ряді випадків – до субклінічної систолічної дисфункції ЛШ [15].

Головний координатор дослідження MESA E. B. Turkbeу зі співавт. дотримується іншого погляду, вважаючи, що ожиріння призводить до стану хронічного перевантаження об'ємом і супроводжується формуванням ексцентричного типу гіпертрофії ЛШ [29].

Наявність надмірної ваги тіла (ВТ) у хворих з АГ супроводжується різними структурними, функціональними змінами судинної стінки. Зокрема, в роботі А. А. Андреевої та співавт. (2014) відзначена висока частота поєднаних змін брахіоцефальних артерій у вигляді збільшення товщини комплексу інтима-медіа, наявності атеросклеротичних бляшок і деформацій судин, що зумовлені прозапальною імунною активацією [1].

Зважаючи на різноманітність і деяку суперечливість літературних даних про вплив ожиріння на показники кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, актуальність нашого дослідження полягає в комплексному вивченні вегетативного забезпечення, структурно-функціональних характеристик серця та судин у цієї категорії пацієнтів.

## Мета роботи

Оцінити порушення вегетативного балансу, системної, мозкової, внутрішньо-серцевої гемодинаміки та з'ясувати особливості перебудови серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу, що асоційована з надлишковою МТ та ожирінням.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 100 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії. Дослідження погоджене з Комісією з питань біоетики

Запорізького державного медичного університету. До початку дослідження кожен пацієнт виконав процедуру підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Гіпертонічна хвороба II стадії верифікована згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 р.) і рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії ESH/ESC [21].

Залежно від наявності ожиріння всі пацієнти були поділені на дві групи: до групи з ожирінням включили 82 пацієнти, у групу з нормальною вагою ввійшли 18 осіб.

Хворі на ГХ з ожирінням і нормальною вагою тіла зіставні за віком (51,60 ± 9,06 року проти 52,11 ± 11,13 року,  $p=0,834$ ), зростом (170,79 ± 8,59 см проти 173,61 ± 7,91 см,  $p=0,203$ ) та статтю (табл. 1). У хворих на ГХ із надмірною МТ площа поверхні тіла перевищувала на 9,8% ( $p=0,001$ ), ВТ – на 27,6% ( $p=0,001$ ), індекс ВТ – на 32,4% ( $p=0,001$ ), аналогічні показники – у хворих на ГХ з нормальною вагою.

Усім хворим здійснили загально-клінічне обстеження, холтеровське моніторування ЕКГ з аналізом варіабельності серцевого ритму (BCP), добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ), ехокардіографію (ЕхоКГ) і дуплексну імпульсно-хвильову доплерографію екстракраніальних судин.

Стан автономної нервової системи оцінювали на підставі вивчення показників BCP відповідно до міжнародних стандартів Європейського товариства кардіологів та Північноамериканської ради з питань кардіостимуляції та електрофізіології [23]. Використовувалась реєстрація ЕКГ протягом 24 годин за допомогою діагностичної системи CardioLab 2000.

Верифікація добового профілю та рівня АТ виконана методом ДМАТ протягом 24 годин на апараті CardioTens 01 (Meditech, Угорщина) з дальшим комп'ютерним аналізом за допомогою програмного забезпечення Medibase [22].

Кардіогемодинамічні та структурно-функціональні характеристики серця реєструвались за допомогою двомірної ЕхоКГ та імпульсно-хвильової доплерографії за допомогою ультразвукового діагностичного апарату My Lab 50 (Esaote, Італія) за загальноприйнятою методикою [16] у M- і B-режимах ехолокації з парастернальної та апікальної позиції датчиком 2,5 МГц.

Усім хворим здійснили ультразвукове дослідження екстра- та інтракраніальних артерій голови з використанням апарату My Lab 50 (Esaote, Італія) датчиками 7,5 МГц і 2,5 МГц.

Для оцінювання мозкової гемодинаміки застосовували: дуплексне сканування загальних сонних артерій (ЗСА), внутрішніх сонних артерій (ВСА), ультразвукову доплерографію хребетних артерій (ХА) й основних

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ГХ, які мають нормальну та надмірну вагу тіла (M ± SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ із надмірною вагою тіла, n=82	Хворі на ГХ із нормальною вагою тіла, n=18	Вірогідність, p	Δ%
Вік, роки	51,60 ± 9,06	52,11 ± 11,13	0,834	
Зріст, см	170,79 ± 8,59	173,61 ± 7,91	0,203	
Вага, кг	88,85 ± 12,40	69,61 ± 7,68	0,001	+27,6
ІВТ, кг/м <sup>2</sup>	30,51 ± 3,82	23,05 ± 1,53	0,001	+32,4
Площа ПТ, м <sup>2</sup>	2,01 ± 0,17	1,83 ± 0,14	0,001	+9,8

артерій (ОА); транскраніальну доплерографію середніх мозкових артерій (СМА) з кольоровим картуванням. Вимірювався кровоплин по парних артеріях. Ультразвукове дослідження сонних артерій виконували в режимі лінійного В-сканування зондом 7,5 МГц [10, 11].

Навність і ступінь ожиріння визначали на підставі розрахунку ІМТ. Надмірна МТ діагностувалася при ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння – при ІМТ понад 30 кг/м<sup>2</sup> [25].

Статистичне опрацювання матеріалу здійснили за допомогою пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft, США, № АХХR712D833214FAN5). Після перевірки гіпотези про нормальність розподілу змінних (Shapiro–Wilk W test) використовували методи параметричної (t-test для залежних і незалежних змінних, однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, парна кореляція Пірсона) та непараметричної (Wald–Wolfowitz runs test, Kolmogorov–Smirnov two-sample test, Mann–Whitney U test, кореляція Spearman) статистики. Відмінності розглядали як статистично вірогідні при значенні  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Хворі на ГХ з ожирінням і нормальною вагою тіла (табл. 2) не мали вірогідної різниці між показниками офісного вимірювання артеріального тиску: САТ ( $174,23 \pm 19,81$  мм рт. ст. проти  $168,33 \pm 13,28$  мм рт. ст.,  $p = 0,232$ ), ДАТ ( $102,08 \pm 9,58$  мм рт. ст. проти  $98,61 \pm 6,37$  мм рт. ст.,  $p = 0,145$ ), пульсовий АТ ( $72,14 \pm 13,72$  мм рт. ст. проти  $70,28 \pm 12,18$  мм рт. ст.,  $p = 0,595$ ), середній АТ ( $126,13 \pm 12,25$  мм рт. ст. проти  $122,04 \pm 7,44$  мм рт. ст.,  $p = 0,176$ ), ЧСС ( $73,95 \pm 9,30$  уд./хв проти  $72,44 \pm 14,56$  уд./хв,  $p = 0,579$ ).

Водночас, за результатами добового моніторування АТ, хворі на ГХ з ожирінням мали вірогідно більший середній САТ за добу на 9,4 % ( $p = 0,036$ ), середній ДАТ за добу – на 12,1 % ( $p = 0,027$ ), індекс часу гіпертензії за добу – на 83,3 % ( $p = 0,012$ ), ніж аналогічні показники у хворих на ГХ із нормальною вагою тіла. У багатьох перекресних дослідженнях встановлений високий ступінь позитивних кореляцій між АТ і МТ [12]. У скринінговому дослідженні, що здійснене у США, до якого залучено понад 1 млн осіб, відзначено, що в пацієнтів віком 20–39 років, які мали надлишкову МТ, частота виявлення АГ була вдвічі вища, ніж у тій самій віковій групі обстежених із нормальними росто-ваговими показниками. Дані багатфакторного аналізу свідчать: збільшення МТ на 10 кг супроводжується підвищенням САД на 2–3 мм рт. ст. і діастолічного ДАТ – на 1–3 мм рт. ст. [27].

За результатами наших досліджень, хворі на ГХ з ожирінням мали вірогідно більший вміст загального холестерину на 14 % ( $p = 0,017$ ), ніж хворі на ГХ із нормальною вагою тіла. За даними наукової літератури, надмірна ВТ вважається інтегрованим чинником КВР, який посідає центральне місце в патогенетичній концепції поетапного розвитку ФР, тісно пов'язаний із низькою фізичною активністю, дисліпідемією та формуванням толерантності до вуглеводів [3,8]. Фактори КВР, зокрема надмірна ВТ і дисліпідемія, здійснюють значущий вплив на прогресування АГ, розвиток атеросклерозу [5], формування ішемічної хвороби серця та виникнення асоційованих клінічних станів [34].

У дослідженні INTERSTROKE [28] п'ять ФР пов'язують із 80 % мозкових інсультів, це – АГ, куріння, абдомінальне ожиріння, нераціональне харчування та низький рівень фізичної активності. У великому дослідженні INTERHEART було встановлено, що найважливішими факторами є дисліпідемія, паління та цукровий діабет, а також АГ, абдомінальне ожиріння та стрес. Для обох досліджень чинники перераховані в порядку їхньої статистичної значущості.

Аналіз структурно-геометричних і функціональних показників серця у хворих на ГХ з ожирінням і нормальною вагою тіла (табл. 3) не виявив вірогідної різниці між показниками діаметра аорти ( $3,33 \pm 0,42$  см проти  $3,34 \pm 0,40$  см,  $p = 0,881$ ), кінцевого діастолічного розміру ( $4,62 \pm 0,59$  см проти  $4,75 \pm 0,85$  см,  $p = 0,422$ ) та об'єму ( $100,59 \pm 29,81$  мл проти  $109,67 \pm 49,12$  мл,  $p = 0,305$ ), кінцевого систолічного розміру ( $2,88 \pm 0,54$  см проти  $2,82 \pm 0,66$  см,  $p = 0,699$ ) та об'єму ( $33,48 \pm 15,55$  мл проти  $32,69 \pm 19,14$  мл,  $p = 0,852$ ) ЛШ.

Відсутність різниці між показниками систолічного, діастолічного розмірів та об'ємів ЛШ у хворих на ГХ з ожирінням і нормальною вагою тіла зумовила відсутність різниці між показниками фракції викиду ЛШ у досліджуваних групах.

Систолічний і діастолічний розміри лівого передсердя у хворих на ГХ з ожирінням були вірогідно більшими, ніж у хворих на ГХ із нормальною вагою тіла – РЛПд – на 11,1 % ( $p = 0,007$ ), РЛПс – на 13,1 % ( $p = 0,039$ ) відповідно. Однак це не призвело до вірогідної зміни фракції спорожнення лівого передсердя. У хворих на ГХ із нормальною вагою тіла цей показник тільки мав тенденцію до переважання. D. Georgeta та співавт. (2016) звернули увагу на збільшення об'єму та розмірів лівого передсердя у хворих на ГХ із супутнім ожирінням, відзначивши більший відсоток розвитку фібриляції передсердь порівняно з особами, що мають ізольоване підвищення АТ [33].

**Таблиця 2.** Показники офісного вимірювання АТ і ДМАТ у хворих на ГХ із надмірною та нормальною вагою тіла (М ± SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ з ожирінням, n=82	Хворі на ГХ з нормальною вагою тіла, n=18	Вірогідність, p	Δ %
САТ, мм рт. ст.	174,23 ± 19,81	168,33 ± 13,28	0,232	
ДАТ, мм рт. ст.	102,08 ± 9,58	98,61 ± 6,37	0,145	
ПАТ, мм рт. ст.	72,14 ± 13,72	70,28 ± 12,18	0,595	
Сер. АТ, мм рт. ст.	126,13 ± 12,25	122,04 ± 7,44	0,176	
ЧСС, уд./хв	73,95 ± 9,30	72,44 ± 14,56	0,579	
Сер. САТ за добу, мм рт. ст.	142,88 ± 18,45	130,59 ± 17,20	0,036	+9,4
Сер. ДАТ за добу, мм рт. ст.	86,91 ± 13,21	77,52 ± 13,18	0,027	+12,1
Добовий індекс, ум. од.	11,66 ± 8,05	11,16 ± 8,23	0,843	
Індекс часу, %	54,65 ± 31,22	29,81 ± 26,93	0,012	+83,3
Загальний ХЛ, ммоль/л	5,86 ± 1,19	5,14 ± 0,93	0,017	+14,0

Таблиця 3. Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ГХ із надмірною та нормальною вагою тіла

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ з ожирінням, n=82 M±SD	Хворі на ГХ з нормальною вагою тіла, n=18 M±SD	Вірогідність p	Δ%
РЛПд, см	4,00±0,54	3,60±0,64	0,007	+11,1
РЛПс, см	2,94±0,62	2,60±0,67	0,039	+13,1
ФВ, %	67,54±8,69	71,17±8,05	0,106	
ТМШПд, см	1,20±0,28	0,97±0,14	0,001	+23,7
ТМШПс, см	1,68±0,28	1,47±0,23	0,004	+14,3
ІММЛШ-Т, г/м <sup>2</sup>	174,91±43,93	148,34±44,10	0,022	+17,9
ІОМ, ум. од.	0,598±0,184	0,733±0,290	0,013	-18,4
2HD, ум. од.	0,538±0,131	0,453±0,122	0,013	+18,8
VE/VA, ум. од.	1,08±0,37	1,17±0,40	0,313	
Сер. Т ЛА, мм рт. ст.	19,02±9,41	16,49±11,68	0,326	

Таблиця 4. Показники доплерографії судин шиї та голови у хворих на ГХ із надмірною та нормальною вагою тіла (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ з ожирінням, n=82	Хворі на ГХ із нормальною вагою тіла, n=18	Вірогідність, p	Δ%
ЗСА Vmax лів., м/с	2,22±0,54	2,66±0,43	0,003	-16,5
ЗСА Vmax прав., м/с	2,22±0,58	2,54±0,52	0,046	-12,6
ЗСА Vсер. лів., м/с	1,04±0,22	1,25±0,12	0,001	-16,8
ЗСА Vсер. прав., м/с	1,01±0,22	1,18±0,21	0,009	-14,4
BCA Vmax прав., м/с	2,41±0,49	2,98±1,18	0,002	-19,1
BCA Vсер. прав., м/с	1,39±0,34	1,78±0,77	0,002	-21,9
СМА Vmax лів., м/с	63,85±13,36	71,10±10,16	0,043	-10,2
СМА Vсер. лів., м/с	45,14±11,84	51,56±9,29	0,044	-12,5
СМА Vсер. CO <sub>2</sub> лів., ум. од.	51,65±12,80	60,49±7,57	0,015	-14,6
ХА-V з Vmax лів., м/с	40,91±9,10	47,52±12,53	0,015	-13,9
ХА-V з Vmax прав., м/с	40,31±9,64	47,14±10,93	0,013	-14,5
ХА-V з Vсер. лів., м/с	26,66±7,53	32,38±10,01	0,011	-17,7
ХА-V з Vсер. прав., м/с	26,22±8,30	35,33±19,32	0,003	-25,8
ОА Vсер., м/с	31,32±9,83	37,74±10,74	0,021	-17,3
ОА Vсер. CO <sub>2</sub> , ум. од.	34,75±11,83	45,21±13,71	0,002	-23,1

Хворі на ГХ із ожирінням і нормальною вагою тіла не мали вірогідної різниці між показниками діастолічної (1,23±0,22 см проти 1,12±0,29 см, p=0,056) і систолічної (1,68±0,25 см проти 1,60±0,29 см, p=0,255) товщини задньої стінки лівого шлуночка.

Суттєво більшу товщину міжшлуночкової перетинки мали хворі на ГХ з ожирінням. Діастолічний розмір ТМШП на 23,7% (p=0,001) і систолічний розмір ТМШП на 14,3% (p=0,004) був більшим, ніж у хворих на ГХ із нормальною вагою тіла. Відносна товщина стінки лівого шлуночка також була вірогідно більшою на 18,8% (p=0,013) у хворих на ГХ з ожирінням.

Оскільки хворі на ГХ з ожирінням і нормальною вагою тіла мали зіставні показники об'ємів лівого шлуночка, а індекс маси міокарда вірогідно переважав у хворих з ожирінням, то й показник індекс об'єм-маса ЛШ був суттєво на 18,4% (p=0,013) меншим у хворих на ГХ з ожирінням.

Аналіз показників діастолічної функції лівого шлуночка, незважаючи на вірогідну перевагу ММЛШ у хворих на ГХ з ожирінням, не виявив вірогідної різниці між ІVRT (0,105±0,131 с проти 0,081±0,013 с, p=0,436), DT (0,158±0,034 с проти 0,176±0,046 с, p=0,055).

Лінійні та інтегральні швидкості раннього наповнення лівого шлуночка та систоли лівого передсердя також були зіставні у групах хворих на ГХ з ожирінням і нормальною вагою тіла.

Середній тиск у легеневій артерії мав тільки тенденцію до збільшення у хворих на ГХ з ожирінням (19,02±9,41 мм рт. ст. проти 16,49±11,68 мм рт. ст., p=0,326).

Отже, структурно-геометрична перебудова серця у хворих на ГХ з ожирінням характеризується вірогідним збільшенням розмірів лівого передсердя, товщини міжшлуночкової перетинки, індексу ММЛШ, зменшенням індексу об'єм-маса лівого шлуночка. Відзначені вище зміни не супроводжуються порушенням систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка, зростанням діастолічного внутрішньо-міокардіального напруження та легеневої гіпертензії.

Оцінювання мозкового кровотоку у хворих на ГХ з ожирінням і нормальною вагою тіла виконане за показниками доплерографії судин шиї та голови (табл. 4).

У хворих на ГХ з ожирінням спостерігалось вірогідне зниження максимальної лінійної швидкості кровотоку (Vmax) у лівій ЗСА на 16,5% (p=0,003) та у правій ЗСА – на 12,6% (p=0,046), середньої лінійної швидкості кровотоку (Vсер.) у лівій ЗСА на 16,8% (p=0,001) і у правій ЗСА – на 14,4% (p=0,009) порівняно з аналогічними показниками у хворих на ГХ із нормальною вагою тіла. Індекси судинного опору та систоло-діастолічні індекси в загальних сонних артеріях з обох сторін у хворих на ГХ з ожирінням і нормальною вагою тіла не мали вірогідної різниці.

Також у хворих на ГХ з ожирінням спостерігалось зниження у правій ВСА Vmax на 19,1% (p=0,002) та Vсер. на 21,9% (p=0,002) порівняно з цими показниками у хворих на ГХ із нормальною вагою тіла.

За показниками Vmax та Vсер, у лівій ВСА, індексів опору та систоло-діастолічних індексів у внутрішніх сонних артеріях з обох сторін групи хворих були зістав-

ні. Групи хворих також не розрізнялись за показниками реактивності внутрішніх сонних артерій.

Показники  $V_{\max}$  і  $V_{\text{сер.}}$  у лівій СМА у хворих на ГХ з ожирінням були нижчі на 10,2% ( $p=0,043$ ) та 12,5% ( $p=0,044$ ) за аналогічні показники у хворих на ГХ із нормальною вагою тіла відповідно. У правій СМА показники  $V_{\max}$  і  $V_{\text{сер.}}$  не мали вірогідної різниці у групах, що досліджували.

За індексами судинного опору та систоло-діастолічними індексами у СМА з обох боків групи хворих на ГХ з ожирінням і нормальною ВТ не розрізнялись.

У хворих на ГХ з ожирінням індекс судинної реактивності, чутливий до гіперкапнії, в лівій СМА виявився нижчим на 14,6% ( $p=0,015$ ) за аналогічний показник у хворих на ГХ із нормальною вагою тіла.

Кровотік у ХА також виявився нижчим у хворих на ГХ з ожирінням. Так, у лівій ХА  $V_{\max}$  була нижча на 13,9% ( $p=0,015$ ),  $V_{\text{сер.}}$  – на 14,5% ( $p=0,013$ ), у правій ХА  $V_{\max}$  була нижча на 17,7% ( $p=0,011$ ),  $V_{\text{сер.}}$  – на 25,8% ( $p=0,003$ ) за аналогічні показники у хворих на ГХ із нормальною вагою тіла.

За індексами судинного опору та систоло-діастолічними індексами в обох ХА групи хворих на ГХ з ожирінням і нормальною вагою тіла статистично не розрізнялись.

У хворих на ГХ з ожирінням в ОА виявили зниження  $V_{\text{сер.}}$  на 17,3% ( $p=0,021$ ) та індексу реактивності, чутливого до гіперкапнії, – на 23,1% ( $p=0,002$ ) порівняно з аналогічними показниками у хворих на ГХ із нормальною вагою тіла.

$V_{\max}$ , індекс судинного опору, систоло-діастолічний індекс, індекс судинної реактивності, чутливий до гіпоксії, в ОА статистично не розрізнялись у групах, що досліджували.

Останнім часом з'явилися роботи, котрі присвячені дослідженню порушення функції ендотелію при ожирінні, що супроводжується вірогідними змінами ендотеліо-залежної вазодилатації брахіальних артерій [7].

Однією з вірогідних причин порушення вазомоторної функції ендотелію в пацієнтів із надмірною ВТ можна вважати ригідність судин, більш виражену за наявності ожиріння [18].

В оглядних хворих відзначається підвищення показників, які характеризують судинну жорсткість [19].

Отже, у хворих на ГХ з ожирінням спостерігається зниження кровотоку в загальних сонних, правих внутрішніх сонних, лівих СМА, обох ХА та ОА, про що свідчить зниження  $V_{\max}$  та  $V_{\text{сер.}}$  у цих басейнах. Зниження індексу судинної реактивності, чутливого до гіперкапнії, в лівій СМА та ОА притаманне хворим на ГХ з ожирінням.

Аналіз вегетативного балансу у хворих на ГХ з ожирінням і нормальною вагою тіла наведений у таблиці 5.

Хворі на ГХ з ожирінням і нормальною вагою тіла не розрізнялись за часовими, спектральними показниками ВСР, тобто групи були зіставні за станом вегетативної нервової системи. Оскільки показник LF/HF в обох групах перевищував 2 ум. од., то можна стверджувати: у хворих на ГХ незалежно від наявності ожиріння або нормальної ваги тіла переважає симпатична ланка ВНС. З погляду Т. М. Василькової та співавт., ожиріння сприяє розвитку судинного спазму, проліферації гладком'язових клітин судин, гіпертрофії судинної стінки, що призводить до активації сим-

**Таблиця 5.** Часові та спектральні показники ВСР у хворих на ГХ із надмірною та нормальною вагою тіла ( $M \pm SD$ )

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ з ожирінням, n=82	Хворі на ГХ із нормальною вагою тіла, n=18	Вірогідність, p
HR	69,94 ± 10,23	69,71 ± 13,37	0,935
pNN50	8,25 ± 14,13	10,82 ± 12,88	0,490
rMSSD	33,04 ± 34,43	34,49 ± 25,11	0,870
In	406,28 ± 429,76	346,88 ± 332,69	0,592
Total power	1956 ± 3530	2119 ± 2237	0,855
VLF	816 ± 1303	974 ± 1177	0,647
LF	486 ± 686	582 ± 668	0,600
LF norm	58,84 ± 19,67	55,88 ± 25,02	0,591
HF	536 ± 1362	499 ± 611	0,913
HF norm	37,33 ± 15,68	39,71 ± 20,25	0,589
LF/HF	2,19 ± 1,73	3,33 ± 5,00	0,098

пато-адреналової системи, прогресування ендотеліальної дисфункції, підвищення тону судин і формування АГ [6].

## Висновки

1. За даними ДМАТ, хворі на ГХ із надмірною вагою тіла мають вірогідно більший середній САТ за добу на 9,4% ( $p=0,036$ ), середній ДАТ за добу – на 12,1% ( $p=0,027$ ), індекс часу гіпертензії за добу – на 83,3% ( $p=0,012$ ), ніж аналогічні показники у хворих на ГХ із нормальною вагою тіла. За офісними показниками АТ групи не розрізнялись.

2. Структурно-геометрична перебудова серця у хворих на ГХ із надмірною вагою тіла характеризується вірогідним збільшенням розмірів лівого передсердя в діастолу на 11,1% ( $p=0,007$ ), товщини міжшлуночкової перетинки в діастолу – на 23,7% ( $p=0,001$ ), індексу маси міокарда лівого шлуночка – на 14,3% ( $p=0,022$ ) та зменшенням індексу об'єму – маса лівого шлуночка на 18,8% ( $p=0,013$ ) порівняно з хворими на ГХ із нормальною вагою тіла. Структурні зміни серця на тлі надмірної ваги тіла у хворих на ГХ не супроводжуються поглибленням порушень систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, зростанням внутрішньо-міокардіального напруження та легеневої гіпертензії, що робить їх за структурно-геометричними та функціональними показниками серця зіставними з хворими на ГХ із нормальною вагою тіла.

3. У хворих на ГХ із надмірною вагою тіла порівняно з хворими на ГХ із нормальною вагою тіла спостерігається зниження кровотоку в загальних сонних, правих внутрішніх сонних, лівих середніх мозкових, обох хребтових та основній артерії, про що свідчить зниження максимальних та середніх лінійних швидкостей кровотоку в цих басейнах. Зниження індексу судинної реактивності, чутливого до гіперкапнії, в лівій середній мозковій та основній артерії є у хворих на ГХ із надмірною вагою тіла.

4. У хворих на ГХ незалежно від надмірної або нормальної ваги тіла переважає симпатична ланка ВНС. За всіма показниками, що відбивають стан вегетативного балансу, хворі на ГХ із надмірною та нормальною вагою тіла зіставні.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується вивчення впливу дисліпидемії на мозкову та внутрішньо-серцеву гемодинаміку, ремоделювання серця та судин, стан вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу.

## Список літератури

- [1] Андреева А.А. Взаимосвязь ремоделирования сосудов и маркеров иммунного воспаления у пациентов с гипертонической болезнью на фоне абдоминального ожирения / А.А. Андреева, В.В. Школьник, Н.В. Ярмыш // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. – 2014. – №4. – Вып. 25. – С. 35–40.
- [2] Дорогой А.П. Термін виконання «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» закінчився, проблеми залишилися. Що далі? / А.П. Дорогой // Артериальная гипертензия. – 2011. – №3(17). – С. 29–56.
- [3] Коваленко В.Н. Анализ эффективности амбулаторного лечения больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией в Украине / В.Н. Коваленко, М.И. Лутай // Евразийский кардиологический журнал. – 2012. – №2. – С. 17–29.
- [4] Лутай М.И. Стратификация кардиоваскулярного риска: современные подходы к определению и оценке / М.И. Лутай // Здоров'я України. – 2015. – №3. – С. 12–13.
- [5] Павлова О.С. Современные возможности эффективной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией / О.С. Павлова // Медицинские новости. – 2012. – №1. – С. 62–68.
- [6] Роль ожирения в формировании сердечно-сосудистой патологии / Т.Н. Василькова, Т.Б. Баклаева, С.И. Матаев, Ю.А. Рыбина // Практическая медицина. – 2013. – № 7(76). – С. 117–122.
- [7] Сухонос В.А. Структурно-функциональное состояние магистральных сосудов и показателей клинико-лабораторного статуса у больных гипертонической болезнью с различной массой тела / В.А. Сухонос // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2013. – Т. 1. – №2. – С. 209–213.
- [8] Чинники, які впливають на контроль артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від віку / Г.Д. Радченко, Т.Г. Слащева, Ю.М. Сиренко, Л.О. Муштенко // Український кардіологічний журнал. – 2015. – №5. – С. 19–30.
- [9] A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S.S. Lim, T. Vos, A.D. Flaxman et al. // Lancet. – 2012. – Vol. 380(9859). – P. 2224–2260.
- [10] Aaslid R. Cerebral hemodynamics / R. Aaslid // Transcranial Doppler / eds. D.W. Newell, R. Aaslid. – N.Y.: Raven Press, 1992. – P. 500.
- [11] Aaslid R. Non-invasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries / R. Aaslid, T.M. Markwalder, H. Normes // J. Neurosurg. – 1982. – Vol. 57(6). – P. 769–774.
- [12] Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk / P. Després, I. Lemieux, J. Bergeron et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – Vol. 28(6). – P. 1039–1049.
- [13] 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R.H. Eckel, J.M. Jakicic, J.D. Ard et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63. – №25. – P. 2960–84.
- [14] Alexander J.K. Chronic heart disease due to obesity / J.K. Alexander // J. Chronic. Dis. – 1965. – Vol. 18(9). – P. 895–898.
- [15] Alpert M.A. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function / M.A. Alpert, J. Omran, B.P. Bostick // Curr. Obes. Rep. – 2016. – Vol. 5(4). – P. 424–434.
- [16] Asmi M.H. A practical guide to echocardiography / M.H. Asmi, M.J. Walsh. – London: Chapman & Hall Medical, 1995. – 260 p.
- [17] Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories: A Systematic Review and Meta-analysis / K.M. Flegal, B.K. Kit, H. Orpana, B.I. Graubard // JAMA. – 2013. – Vol. 309(1). – P. 71–82.
- [18] Cardiorenal the syndrome as predictor remodeling of vessels at sick of the arterial hypertension / Г.А. Грицаенко, Л.Н. Хусаинова, И.Г. Беляева, Л.Н. Мингазетдинова // Modern problems of science and education. – 2010. – №3. – P. 37–43.
- [19] DeMarco V.G. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity / V.G. DeMarco, A.R. Arora, J.R. Sowers // Nat. Rev. Endocrinol. – 2014. – Vol. 10. – P. 364–376.
- [20] Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Öunpuu, T. Dans et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – №9438. – P. 937–952.
- [21] 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, et al. // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31(7). – P. 1281–1357.
- [22] European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou et al. // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31(9). – P. 1731–1768.
- [23] Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.
- [24] Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials / J.E. Neter, B.E. Stam, F.J. Kok et al. // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 878–884.
- [25] Must A. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht<sup>2</sup>) and triceps skinfold thickness / A. Must, G.E. Dallal, W.H. Dietz // Am. J. Clin. Nutr. – 1991. – Vol. 53(4). – P. 839–846.
- [26] Obesity: A Practical Guide / eds. Shamim I Ahmad, Syed Khalid Imam. – Springer International Publishing, 2016. – 361 p.
- [27] Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity (Geneva, 3-5 June 1997). – Geneva: WHO, 1998. – 276 p.
- [28] Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study / M.J. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu et al. // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – №9735. – P. 112–123.
- [29] The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / E.B. Turkbey, R.L. McClelland, R.A. Kronmal et al. // J. Am. Coll. Cardiol. Img. – 2010. – Vol. 3. – P. 266–274.
- [30] The reliability of in-home measures of height and weight in large cohort studies: Evidence from Add Health / J.M. Hussey, Q.C. Nguyen, E.A. Whitsel et al. // Demographic Res. – 2015. – Vol. 32(1). – P. 1081–1098.
- [31] Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants / M. Di Cesare, J. Bentham, G. Stevens, et al. // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – №10026. – P. 1377–1396.
- [32] Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications / Romero, R., Bonet, J., de la Sierra, A., Aguilera, M. T. // Blood Press. – 2007. – Vol. 16. – P. 347–353.
- [33] Vaidean G.D. Magnani Atrial electrocardiography in obesity and hypertension: Clinical insights from the Polish-Norwegian Study (PONS) / G.D. Vaidean, M. Manczuk, J.W. Magnani // Obesity. – 2016. – Vol. 24. – issue 12. – P. 2608–2614.
- [34] Weber M.A. The Evolving Clinical Management of Hypertension / M.A. Weber // J. Clin. Hypertens. – 2014. – Vol. 16. – P. 917–924.

## References

- [1] Andrieva, A. O., Shkolnik, V. V., & Yarmish, N. V. (2014) Vzaimosvyaz' remodelirovaniya sosudov i markerov immunnogo vospaleniya u pacientov s gipertonicheskoy bolezn'yu na fone abdominal'nogo ozhireniya [The relationship of vascular remodeling and markers of immune inflammation in patients with essential hypertension combined with abdominal obesity]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmatsiya*, 4(25), 35–40. [in Russian].
- [2] Dorohoi, A. (2011). Termin vykonannya "Programy profilaktyky i likuvannya arterial'noi gipertenzii v Ukraini" zakinchysya, problemy zalyshylysia. Shcho dali? [Deadline "Programme of prevention and treatment of hypertension in Ukraine" is over, the problem remained. What's next?]. *Arterial'naya gipertenziya*, 3(17), 29–56. [in Ukrainian].
- [3] Kovalenko, V. N. & Lutai, M. I. (2012). Analiz e'fektivnosti ambulatornogo lecheniya bol'nykh IBS v sochetanii s arterial'noy gipertenziej v Ukraine [Treatment effectiveness analysis of outpatients with arterial hypertension plus coronary heart disease in Ukraine]. *Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal*, 2, 17–29. [in Russian].
- [4] Lutaj, M. I. (2015). Stratifikatsiya kardiovaskulyarnogo riska: sroverennye podkhody k opredeleniyu i ocenke [Stratification of cardiovascular risk: current approaches to defining and evaluating]. *Zdorovia Ukrainy*, 3, 12–13. [in Ukrainian].
- [5] Paulava, V. S. (2012). Sroverennyye vozmozhnosti e'fektivnoy serdechno-sosudistoy profilaktiki u pacientov s arterial'noy gipertenziej i dislipidemiej [Actual possibilities of effective cardiovascular prevention in patients with arterial hypertension and dyslipidaemia]. *Medycinskie novosti*, 1, 62–68. [in Russian].
- [6] Vasilkova, T. N., Baklaeva, T. B., Mataev, S. I., & Rybina, Yu. A. (2013). Rol' ozhireniya v formirovani i serdechno-sosudistoy patologii [Significance of obesity in cardiovascular pathology]. *Prakticheskaja medicina*, 7(76), 117–122. [in Russian].
- [7] Suhonos, V. A. (2013). Strukturno-funktsional'noe sostoyanie magistral'nykh sosudov i pokazatelej kliniko-laboratornogo statusa u bol'nykh gipertonicheskoy bolezn'yu s razlichnoy massoj tela [Structural and functional state of the trunk vessels and indicators of clinical and laboratory status in hypertensive patients with different body mass]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen*, 1(2), 209–213. [in Ukrainian].
- [8] Radchenko, G. D., Slashcheva, T. G., Sirenko, Yu. M., & Mushtenko, L. O. (2015). Chynnyky, yaki vplyvaiut na kontrol arterial'nogo tysku u khvorykh na arterialnu hipertenziyu zalezno vid viku [Factors influencing blood pressure control in hypertensive patients depending on age]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 5, 19–30. [in Ukrainian].

- [9] Lim S, S., Vos, T., Flaxman, A., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., et al. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2224–2260. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
- [10] Aaslid, R. (1992). *Cerebral hemodynamics. Transcranial Doppler*. D.W. Newell, R. Aaslid (Eds.). New York: Raven Press.
- [11] Aaslid, R., Markwalder, T., & Nornes, H. (1982). Non-invasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *Journal of Neurosurgery*, 57(6), 769–774. doi: 10.3171/jns.1982.57.6.0769.
- [12] Despres, J., Lemieux, I., Bergeron, J., Pibarot, P., Mathieu, P., Larose, E., et al. (2008). Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(6), 1039–1049. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.159228.
- [13] Eckel, R. H., Jakicic, J. M., Ard, J. D., de Jesus, J. M., Houston Miller, N., Hubbard, V. S., et al. (2014). 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 63(25), 2960–2984. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.003.
- [14] Alexander, J. (1965). Chronic heart disease due to obesity. *Journal of Chronic Diseases*, 18(9), 895–898.
- [15] Alpert, M., Omran, J., & Bostick, B. (2016). Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Current Obesity Reports*, 5(4), 424–434. doi: 10.1007/s13679-016-0235-6.
- [16] Asmi, M., & Walsh, M. (1995). *A practical guide to echocardiography*. London: Chapman & Hall Medical.
- [17] Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H., & Graubard, B. I. (2013). Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories. *JAMA*, 309(1), 71–82. doi: 10.1001/jama.2012.113905.
- [18] Gracaenko, G. A., Khusainova, L. N., Belyaeva, I. G., & Mingazetdinova, L. N. (2010). Cardioresenal the syndrome as predictor remodeling of vessels at sick of the arterial hypertension. *Modern problems of science and education*, 3, 37–43.
- [19] DeMarco, V., Aroor, A., & Sowers, J. (2014). The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(6), 364–376. doi: 10.1038/nrendo.2014.44.
- [20] Yusuf, S., Hawken, S., Öunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., et al. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*, 364(9438), 937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- [21] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., et al. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*, 31(7), 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- [22] O'Brien, E., Parati, G., Stergiou, G., Asmar, R., Bellin, L., Bilo, G., et al. (2013) European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens*, 31(9), 1731–1768. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
- [23] (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 93, 1043–1065. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043.
- [24] Neter, J. E., Stam, B. E., Kok, F. J., Grobbee, D. E., & Geleijnse, J. M. (2003). Influence of Weight Reduction on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension*, 42(5), 878–884. doi: 10.1161/01.HYP.0000094221.86888.AE.
- [25] Must, A., Dallal, G., & Dietz, W. (1991). Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht<sup>2</sup>) and triceps skinfold thickness. *Am. J. Clin. Nutr.*, 53(4), 839–846.
- [26] Ahmad, S., & Imam, S. (Eds.) (2016). *Obesity: A Practical Guide*. Springer International Publishing.
- [27] (1998). *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity*. Geneva.
- [28] O'Donnell, M., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Chin, S. L., Rao-Melacini, P., et al. (2010). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*, 376(9735), 112–123. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
- [29] Turkbey, E., McClelland, R., Kronmal, R., Burke, G. L., Bild, D. E., Tracy, R. P., et al. (2010). The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*, 3, 266–274. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.10.012.
- [30] Hussey, J., Nguyen, Q., Whitsel, E., Richardson, L., Halpern, C., Gordon-Larsen, et al. (2015). The reliability of in-home measures of height and weight in large cohort studies. *Demographic Research*, 32(1), 1081–1098. doi: 10.4054/DemRes.2015.32.39.
- [31] Di Cesare, M., Bentham, J., Stevens, G., Zhou, B., Danaei, G., Lu, Y., et al. (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *The Lancet*, 387(10026), 1377–1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
- [32] Romero, R., Bonet, J., de la Sierra, A., & Aguilera, M. T. (2007). Undiagnosed obesity in hypertension: Clinical and therapeutic implications. *Blood Pressure*, 16(6), 347–353. doi: 10.1080/08037050701715117.
- [33] Vaidean, G., Manczuk, M., & Magnani, J. (2016). Atrial electrocardiography in obesity and hypertension: Clinical insights from the Polish-Norwegian Study (PONS). *Obesity*, 24(12), 2608–2614. doi: 10.1002/oby.21678.
- [34] Weber, M. (2014). The Evolving Clinical Management of Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 16(12), 917–924. doi: 10.1111/jch.12444.

#### Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Візір-Тронова О. В., аспірант каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### Сведения об авторах:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Визир-Тронова О. В., аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### Information about authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Propedeutics to Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Vizir-Tronova O. V., MD, Postgraduate, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 01.02.2017

Після доопрацювання / Revised: 08.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 22.02.2017

# Features of cardiac rhythm disorders and conduction disturbances in patients with arterial hypertension

A. M. Vasylenko

State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro, Ukraine

## Key words:

hypertension, arrhythmia, cardiac complexes, premature, atrial fibrillation.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (2), 124–128

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95557

E-mail: 606@dsm.a.dp.ua

**Objective** – to study features of cardiac rhythm disorders and conduction disturbances in patients with arterial hypertension.

**Methods of the study.** Under our observation there were 110 patients with first-third degree hypertension stage II, aged 38 to 72 years (mean age –  $50.63 \pm 1.34$  years). The gender distribution of patients was as follows: 61 female (55%) and 49 male patients (45%). The control group comprised 30 healthy individuals, of whom 13 were male and 17 female (43% and 57% respectively) and whose mean age was  $49.75 \pm 1.83$  years. Cardiac arrhythmias and conduction disorders were detected by means of Holter ECG. Statistical analysis was carried out on a personal computer, using such programs as Excel-7.0 (Microsoft Corp., USA) and Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., License number AXXR712D833214FAN5) through parametric and nonparametric methods.

**Results.** Cardiac arrhythmias were found in 71 (65%) patients with arterial hypertension and were characterized by the presence of supraventricular extrasystole in 43 (39%) patients and paroxysmal atrial fibrillation in 10 (9%) patients. Ventricular extrasystole and episodes of unstable ventricular tachycardia were diagnosed in 13 (12%) and 5 (5%) patients, respectively. In hypertensive patients supraventricular arrhythmias were detected in 2.8 times more likely ( $p < 0.01$ ), and single ventricular premature beats – 6.2 times more likely ( $p < 0.01$ ) than the control group. It was found that in patients with moderate and severe hypertension observed a statistically significant increase in the number of single supraventricular and ventricular premature beats – 21.5% ( $p < 0.05$ ) and 29.6% ( $p < 0.05$ ) respectively, compared with the subgroup of mild hypertension.

**Conclusions.** Patients with arterial hypertension are characterized by a wide range of supraventricular and ventricular arrhythmias, namely extrasystole, atrial fibrillation, ventricular tachycardia.

## Ключові слова:

гіпертензія, аритмія, екстрасистола, фібриляція передсердь.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 124–128

## Особливості порушень серцевого ритму та провідності в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

A. M. Василенко

**Мета роботи** – вивчити особливості порушень серцевого ритму та провідності у хворих з артеріальною гіпертензією.

**Матеріали та методи.** Під нашим наглядом перебували 110 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з 1–3 ступенем артеріальної гіпертензії віком від 38 до 72 років (середній вік –  $50,63 \pm 1,34$  року). За гендерною ознакою пацієнти розподілились так: 61 жінка (55%) і 49 хворих чоловіки (45%). Контрольну групу становили 30 здорових осіб, з них 13 були чоловічої та 17 жіночої статі (43 та 57% відповідно); середній вік –  $49,75 \pm 1,83$  року. Для виключення ішемічної хвороби серця всім пацієнтам виконували тести з фізичним навантаженням (велоергометрія, тредміл). Порушення серцевого ритму та провідності виявлялись шляхом холтеровського монітування ЕКГ. Статистичний аналіз здійснили на персональному комп'ютері за допомогою таких програм, як Excel-7.0 (Microsoft Corp., США) та Statistica® для Windows 6.0 (StatSoft Inc., ліцензія № AXXR712D833214FAN5) параметричними та непараметричними методами.

**Результати.** Порушення серцевого ритму виявлені в 71 (65%) хворого з артеріальною гіпертензією та характеризувались наявністю суправентрикулярної екстрасистоїї у 43 (39%) хворих і пароксизмальної фібриляції передсердь у 10 (9%) пацієнтів. Шлуночкова екстрасистоїї та епізоди нестабільної шлуночкової тахікардії діагностувалися у 13 (12%) і 5 (5%) хворих відповідно. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією надшлуночкової аритмії та поодинокі вентрикулярні екстрасистоїї спостерігалися у 2,8 раза ( $p < 0,01$ ) та в 6,2 раза ( $p < 0,01$ ) відповідно частіше порівняно з контрольною групою. Встановлено, що в пацієнтів із помірною та тяжкою артеріальною гіпертензією спостерігалось статистично значуще збільшення кількості одиничних як надшлуночкових, так і шлуночкових передчасних скорочень – на 21,5% ( $p < 0,05$ ) та 29,6% ( $p < 0,05$ ) відповідно порівняно з підгрупою з артеріальною гіпертензією I ступеня.

**Висновки.** Пацієнти з артеріальною гіпертензією характеризуються широким спектром надшлуночкових і шлуночкових аритмій, а саме: екстрасистоїї, фібриляцією передсердь, шлуночковою тахікардією.

## Ключевые слова:

гипертензия, аритмия, экстрасистола, фибрилляция предсердий.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 124–128

## Особенности нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с артериальной гипертензией

A. M. Василенко

**Цель работы** – изучить особенности нарушений сердечного ритма и проводимости у больных с артериальной гипертензией.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 110 больных с гипертонической болезнью II стадии, 1–3 степенью артериальной гипертензии, в возрасте от 38 до 72 лет (средний возраст –  $50,63 \pm 1,34$  года). По гендерному признаку пациенты распределились следующим образом: 61 женщина (55%) и 49 больных мужского пола (45%). Контрольную группу составили 30 здоровых человек, из которых 13 были мужского и 17 женского пола (43% и 57%

соответственно); средний возраст –  $49,75 \pm 1,83$  года. Для исключения ишемической болезни сердца всем пациентам проводились тесты с физической нагрузкой (велоэргометрия, тредмил). Нарушения сердечного ритма и проводимости выявлялись путём проведения холтеровского мониторирования ЭКГ. Статистический анализ проводился на персональном компьютере с помощью таких программ, как Excel-7.0 (Microsoft Corp., США) и Statistica® для Windows 6.0 (StatSoft Inc., лицензия № AXXR712D833214FAN5) параметрическими и непараметрическими методами.

**Результаты.** Нарушения сердечного ритма были обнаружены у 71 (65 %) больного с артериальной гипертензией и характеризовались наличием суправентрикулярной экстрасистолии у 43 (39 %) больных и пароксизмальной фибрилляции предсердий у 10 (9 %) пациентов. Желудочковая экстрасистолия и эпизоды нестабильной желудочковой тахикардии диагностировались у 13 (12 %) и 5 (5 %) больных соответственно. У пациентов с артериальной гипертензией наджелудочковые аритмии и единичные вентрикулярные преждевременные сокращения наблюдались в 2,8 ( $p < 0,01$ ) и в 6,2 раза ( $p < 0,01$ ) соответственно чаще по сравнению с контрольной группой. Было установлено, что у пациентов с умеренной и тяжёлой артериальной гипертензией наблюдалось статистически значимое увеличение числа как единичных наджелудочковых, так и изолированных желудочковых экстрасистол – на 21,5 % ( $p < 0,05$ ) и 29,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с подгруппой больных с артериальной гипертензией I степени.

**Выводы.** Пациенты с артериальной гипертензией характеризуются широким спектром наджелудочковых и желудочковых аритмий, а именно: экстрасистолией, фибрилляцией предсердий, желудочковой тахикардией.

Among cardiovascular diseases the rate of prevalence of all forms of arterial hypertension (AH) in adults in Ukraine is almost 56 % [1]. According to official statistics of the Ministry of Health of Ukraine the number of registered cases is more than 12.5 million, representing 32.2 % of the adult population. Hypertension is regarded as a leading risk factor for cardiac and cerebrovascular disease that significantly affects the after-effects and results in the death rate of 88 % from cardiovascular diseases [2].

Activation of neurohumoral pressure systems and left ventricle remodeling can lead to the development of a wide range of cardiac arrhythmias, and even to sudden arrhythmogenic death [3]. Improved technology in the study of bioelectric activity of the myocardium allows to record manifestations of electrical inhomogeneity of the myocardium as predictors of clinically manifested arrhythmias, even in the absence of clinical symptoms. Hypertension induced cardiac remodeling plays a primary role in the development of electrical inhomogeneity of the myocardium and is clinically manifested in a wide range of supraventricular and ventricular arrhythmias, namely extrasystole, atrial fibrillation (AF), ventricular tachycardia and sudden arrhythmogenic death etc. [4].

In the mechanism of development of supraventricular arrhythmias in AH an important role is particularly played by the presence of myocardial feedback that leads to a change in electrical processes to mechanical stimuli. Mechanical factors that modulate cardiac electrical activity are myocardial stretch and/or change of contractile capacity of the myocardium caused by increased pressure in the left atrium and left ventricle. Cell sensitivity to stretch increases proportionally to the degree of hypertrophy, reaching its maximum values in ventricular hypertrophy. It is considered as proved that any mechanical cardiac changes, such as, by instance, increased intracardiac pressure, result in cardiac electrical activity modulation. This effect is realized at the cellular level and implies that cardiac muscle stretch leads to initial rapid repolarization of the action potential, emergence of postdepolarization that grows into the extra action potential and induces occurrence of arrhythmias [5].

Extrasystole or atrial tachycardia, or atrial trepidation, are manifestations of atrial electrical inhomogeneity, as myocardial pathological condition characterized by a change in its electrophysiological properties and the formation of arrhythmogenic substrate [6]. Numerous studies involving both animals and humans have shown comparable results concerning structural and electrical remodeling of the atrium in

hypertension. There were unchanged, increased or reduced to normal dispersion effective refractory periods [7] found in the atria of patients with AH. Other electrical changes in the atria associated with hypertension include conduction with high heterogeneity [8], increased electrogram fractionation [9] and increased dominant frequency. Thus, in a mice model of salt-induced AH, conduction velocity remained unchanged due to hypertensive remodeling [10].

There have been distinguished several main stages in the formation of myocardial electrical instability of left atrium: 1) rapid electrophysiological remodeling that occurs within seconds or minutes against the background of cardiac arrhythmias (extrasystole, paroxysmal supraventricular tachycardia); 2) slow electrical remodeling, which develops during the days or weeks and is characterized by a shift in bioelectric constants of cardiomyocytes. Electrical remodeling contributes to the development and maintenance of cardiac arrhythmias [11].

At the structural level AH led to increased atrial fibrosis and myocytes hypertrophy, which can explain the electrical changes as delayed or high conduction in homogeneities, electrogram fractionation. Refractory atrial variability can be explained by differences in the study models and methods of measurement (*in-vivo* versus *in-vitro*), but the results of observations consisting in increased atrial fibrosis and further changes of its conduction were universal [12].

At present AH is regarded as decisive, independent, potentially reversible risk factor for AF, as confirmed in several large clinical trials: STOP-2, CAPPP, LIFE [13]. Framingham study demonstrated that increased systolic and pulse blood pressure are associated with the development of AF [14].

At present it is admitted that concomitant risk factors determine the development and nature of progression of AF in hypertension. In particular, it is proved that the aging and AH lead to increased thromboembolic events in patients with AF, although pathophysiologic impact or interaction of each factor need further study.

Thus, AH induced cardiac remodeling, consisting of left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic dysfunction, left ventricular enlargement and hyperfunction, plays a pivotal role in the development of electrical inhomogeneity of the myocardium, clinically manifested through supraventricular and ventricular arrhythmias. High frequency and gradation of ventricular extrasystole, combined with the presence of hypertrophy, are major predictors of death in hypertension. Regression of left ventricular hypertrophy under the influence

of a controlled prolonged antihypertensive treatment is accompanied by a decrease in atrial and ventricular ectopy.

Today there is a lack of evidence from international randomized multicentre research study of cardiac rhythm disorders and conduction disturbances in patients with AH.

**Objective:** to study features of cardiac rhythm disorders and conduction disturbances in patients with arterial hypertension.

### Methods of the study

Under our observation there were 110 patients with first-third degree hypertension stage II (established according to classification by International Society of Hypertension, European Society of Cardiology and European Society of Hypertension), aged 38 to 72 years (mean age –  $50.63 \pm 1.34$  years) were included. The gender distribution of patients was as follows: 61 female (55 %) and 49 male patients (45 %). The control group comprised 30 healthy individuals, of whom 13 were male and 17 female (43 % and 57 % respectively) and whose mean age was  $49.75 \pm 1.83$  years.

Inclusion criteria were the presence of stage 2 hypertension, age over 18 years, voluntary written consent for participation in this study. Criteria of exclusion were as follows: secondary arterial hypertension, acute cerebrovascular accidents and syncope during 12 months prior to randomization, coronary heart disease, artificial pacemaker, atrial fibrillation, sinuauricular or atrioventricular block II–III degree, congestive heart failure (III, IV FC by NYHA), cardiomyopathy, congenital and acquired heart disease, peptic ulcer of stomach and duodenum, diabetes mellitus, hypothyroidism and other endocrine diseases, acute stage of chronic inflammatory diseases, cancer.

Analyzing the history of hypertension duration, it should be noted that the number of patients with disease duration of more than 10 years was 67 examinees (61 %) and less than 10 years – 43 patients (39 %). Analysis of the data demonstrated that among the patients with AH grade 1 was observed in 44 patients (40 %), grade 2 was registered in 48 examinees (44 %) and grade 3 – only in 18 patients (16 %).

In all patients tests with physical exercise (bicycle ergometry, treadmill) were performed in order to exclude coronary artery disease.

Cardiac arrhythmias and conduction disorders were detected by means of Holter ECG. Patients followed the usual daily regimen. The duration of monitoring was 24 hours. Throughout the study patient kept so-called patient diary to compare the registered ECG records and patient's actions at this point, and changes to the way the patient feels.

Statistical analysis was carried out on a personal computer, using such programs as Excel-7.0 (Microsoft Corp., USA) and Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., License number AXXR712D833214FAN5) through parametric and nonparametric methods. Data are presented as mean and standard deviation (SD) on condition of the normal distribution. Statistically significant differences between the studied indicators were accepted by significance value  $p$  that was not exceeding 0.05.

### Results and discussion

According to V. I. Bobrov et al. 2009 about 200 supraventricular and 200 ventricular extrasystoles per day are consid-

ered a statistical norm of premature cardiac contractions during the daily ECG monitoring [15].

Cardiac arrhythmias was found in 71 (65 %) patients with AH and characterized by the presence of supraventricular extrasystole in 43 (39 %) patients and paroxysmal atrial fibrillation in 10 (9 %) patients. Ventricular extrasystole and episodes of unstable ventricular tachycardia were diagnosed in 13 (12 %) and 5 (5 %) patients, respectively. As for the rest of cases the mean number of supraventricular and ventricular extrasystoles was below the statistical norm.

The number of supraventricular and ventricular extrasystole in controls was characterized by clinically insignificant values of 11 (37 %) and 8 (27 %) cases respectively. There were no found episodes of unstable ventricular tachycardia, atrial fibrillation and conduction disturbances in control group.

Thus, 10 (9 %) patients with AH showed 1 paroxysm of AF each. The disease duration distribution of patients with this arrhythmia was as follows: 6 patients were with duration of AH more than 10 years, 4 patients – less than 10 years. In addition mild hypertension was observed in 2 patients, moderate hypertension was diagnosed in 3 patients, III degree hypertension – in the rest of cases.

Increased atrial fibrosis as a universal morphological manifestation is probably the final phase of restructure, which affects the stability of AF. Several pathophysiological signaling pathways are involved in a variety of structural heart disease and cause the manifestation of hypertrophy and fibrosis. Recent preclinical studies focused on the role of inflammation in hypertensive atrial remodeling, which had not previously been subject to detailed review. A large animal “one-kidney, one-clip” hypertensive model demonstrated an increased infiltration of inflammatory cells on condition of short-term hypertension and its statistically significant correlation with the atrial conductivity disorders, possible development of AF. Kume et al. 2011 confirmed the involvement of pro-fibrotic inflammatory mechanisms on the example of pressure overload models in small animals [16]. These data are confirmed by clinical studies that detected an association between the high level of C-reactive protein and increased risk of arrhythmias aggravated by AF in hypertension. Besides, they confirm the involvement of CD-68-positive macrophages found in atrial endocardium to active inflammation and immune response. These macrophages probably trigger atrial fibrosis by generating reactive oxygen species, release of cytokines, growth factors, pro-fibrotic enzymes [17].

In group patients with AH among conduction disorders 6 examinees had atrioventricular block stage I. However, 4 patients with this type of heart block were with disease duration of more than 10 years and hypertension II–III degree; 2 of examined patients were with disease duration of less than 10 years and with mild hypertension.

The literature lacks data on the prevalence of conduction disorders in patients with AH. So, Uhm J.S. in his work showed that among 3816 patients with hypertension the number of patients with atrioventricular block stage 1 was 14.3 %. It was demonstrated that atrioventricular block stage 1 is an independent factor in the future development of AF and left ventricle dysfunction in these patients [18]. Iskenderov B.G. et al. studied the frequency and nature of heart block in patients with essential hypertension with different clinical and pathogenetic variants of the disease.

The authors draw the conclusion that in the general group of patients conduction disorders were observed in 55.3 % of cases. Intraventricular conduction disorders were more typical for the hyperhydration variant of essential hypertension, atrioventricular block on various stages – for hyperreninemic. Calcium-dependent variant of the disease was characterized by the cardiac conduction disorders mentioned above [19].

Quantitative analysis of the structure of cardiac arrhythmias (Table 1) was conducted only in patients with AH and clinically significant arrhythmias (61 of 110). As a comparison, the control group data, where a clinically significant arrhythmia was not observed.

Thus, the data analysis demonstrated that in patients with essential hypertension, unlike the controls, both supraventricular and ventricular cardiac arrhythmias with clinical significance are observed and amounted to 6 % and 10 % respectively. In hypertensive patients supraventricular arrhythmias were detected in 2.8 times more likely ( $p < 0.01$ ), and single ventricular premature beats – 6.2 times more likely ( $p < 0.01$ ) than the control group.

Regarding the correlation between the presence of supraventricular and ventricular arrhythmias and hypertension there is no consensus found. Thus, the study by Conen D. et al. demonstrated no statistically significant connection between the frequency of supraventricular extrasystole and hypertension [20]. Ofoma U. et al. found that ventricular and supraventricular arrhythmias occurred in 4.9 % and 5.5 % of patients respectively. In addition, significant association between the mean number of ventricular extrasystole and hypertension was established ( $p < 0.05$ ) [21]. Published data indicate the occurrence of ventricular arrhythmias in 15 % of patients with hypertension [22] that does not contradict the results.

It is known that the disease contributes to myocardial electric heterogeneity, which, in turn, is one of the main risk factors of ventricular extrasystole. Among the potentially fatal complications of hypertension paroxysmal ventricular tachycardia and sudden arrhythmic death have been confirmed in recent years and verified in 16.2 % and 4.2 % of cases respectively [23].

Quantitative analysis of the structure of cardiac arrhythmias depending on the degree of hypertension (Table 2) also was conducted only in patients with AH and clinically significant arrhythmias (61 of 110). As a comparison, the control group data, where a clinically significant arrhythmia was not observed. Thus, it was found that in patients with

**Table 1.** Quantitative characteristics of cardiac arrhythmias

The type of arrhythmias	Controls	Patients with arterial hypertension (n=61)
Supraventricular arrhythmias	114.92 ± 14.3	325.26 ± 18.9*
Single ventricular extrasystole	40.84 ± 9.7	249.89 ± 17.7*
Polymorphic ventricular extrasystole	-	37.50 ± 11.3
Pair ventricular extrasystole	-	19.53 ± 6.6
The episodes of ventricular tachycardia	-	3.14 ± 1.2

\*: Significant differences from the controls ( $p < 0.01$ ).

moderate and severe hypertension observed a statistically significant increase in the number of single supraventricular and ventricular premature beats – 21.5 % ( $p < 0.05$ ) and 29.6 % ( $p < 0.05$ ) respectively, compared with the subgroup of mild hypertension. However, in the analyzed subgroups did not reveal significant differences in the number of registered paired and polymorphic ventricular premature beats.

Quantitative analysis of the structure of cardiac arrhythmias depending on the duration of hypertension (Table 3) also was conducted only in patients with AH and clinically significant arrhythmias (61 of 110). As a comparison, the control group data, where a clinically significant arrhythmia was not observed.

Thus, in subgroup of patients with AH duration more than 10 years was detected a statistically significant increase in the number of single supraventricular and ventricular premature beats – 23.7 % ( $p < 0.05$ ) and 26.1 % ( $p < 0.05$ ) respectively, also a statistically significant increased frequency of pair ventricular extrasystole (in 2.9 times) compared with the subgroup of patients with AH duration less than 10 years. However, did not reveal significant differences in the number of polymorphic ventricular premature beats between subgroups of hypertensive patients.

## Conclusions

1. Patients with arterial hypertension are characterized by a wide range of supraventricular and ventricular arrhythmias, namely extrasystole, atrial fibrillation, ventricular tachycardia.

2. In hypertensive patients supraventricular arrhythmias were detected in 2.8 times more likely ( $p < 0.01$ ), and single ventricular premature beats – 6.2 times more likely ( $p < 0.01$ ) than in the control group.

**Table 2.** Quantification of cardiac arrhythmias in patients with essential hypertension depending on severity of the disease

The type of arrhythmias	Controls	Patients with I degree AH (n=26)	Patients with II-III degree AH (n=35)
Supraventricular arrhythmias	114.92 ± 14.3	268.35 ± 16.4*	325.96 ± 21.0**
Single ventricular extrasystole	40.84 ± 9.7	223.25 ± 14.2*	289.47 ± 19.3**
Polymorphic ventricular extrasystole	-	32.71 ± 15.9	50.85 ± 14.8
Pair ventricular extrasystole	-	14.87 ± 6.1	21.08 ± 7.1

\*: Significant differences from the controls ( $p < 0.01$ ); \*\*: Significant differences from the subgroup of patients with mild hypertension ( $p < 0.05$ ).

**Table 3.** Quantification of cardiac arrhythmias in patients with essential hypertension depending on duration of the disease

The type of arrhythmias	Controls	Patients with AH duration less than 10 years (n=23)	Patients with AH duration more than 10 years (n=38)
Supraventricular arrhythmias	114.92 ± 14.3	254.88 ± 17.2*	314.43 ± 19.9**
Single ventricular extrasystole	40.84 ± 9.7	218.93 ± 12.7*	275.06 ± 16.1**
Polymorphic ventricular extrasystole	-	26.34 ± 11.4	38.59 ± 13.7
Pair ventricular extrasystole	-	9.19 ± 4.8	27.12 ± 6.6*

\*: Significant differences from the controls ( $p < 0.01$ ); \*\*: Significant differences from the subgroup of patients with less than 10 years hypertension ( $p < 0.05$ ).

3. The duration and severity of hypertension significantly increase the detection rate of supraventricular, single and paired ventricular premature beats.

The prospect of further scientific research in this direction is to study the best ways of pharmacological therapy of cardiac arrhythmias in patients with hypertension.

## References

- [1] Kovalenko, V. M., & Kornatskyi, V. M. (Eds.) (2016). *Problemy zdorovia i medychnoi dopomohy ta model pokrashchennia v suchasnykh umovakh: posibnyk [Problems of health and medical care and improved model in modern conditions]*. Kyiv: Gordon. [in Ukrainian].
- [2] Kovalenko, V. M., & Kornatskyi, V. M. (Eds.) (2013). *Rehionalni medyko-sotsialni problemy khvorob systemy krovoobihu : analychno-statystychnyi posibnyk [Regional medical and social problems of cardiovascular diseases: analytical and statistical manual]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [3] Yiu, K. H., & Tse, H. F. (2008). Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *J. Hum. Hypertens*, 22(6), 380–388. doi: 10.1038/jhh.2008.10.
- [4] Vester, E. G. (2008). Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *Dtsch. Med. Wochenschr*, 133(8), 261–265.
- [5] Kondratiuk, V. Ye. (2009). Statevi vidminnosti strukturno-funktsionalnoho stanu sertsia ta sudyn, systemnoi ta intrakardialnoi hemodynamiky, bioelektrychnoi aktyvnosti i homohennosti miokarda u patsientiv z hipertoničnoiu khvoroboiu [Sex differences in structural and functional condition of the heart and vascular system and intracardial hemodynamics and bioelectric activity of homogeneity infarction in hypertensive patients]. *Krovoobih ta hemostaz*, 1–2, 54–61. [in Ukrainian].
- [6] Cosio, F. G. (2007). A peek at AF myocardial substrate through the signal-averaged ECG? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 18(6), 939–941. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00920.x.
- [7] Lau, D. H., Mackenzie, L., Kelly, D. J., Psaltis, P. J., Worthington, M., Rajendram, A., et al. (2010). Short term hypertension is associated with the development of atrial fibrillation substrate: A study in an ovine hypertensive model. *Heart Rhythm*, 7, 396–404. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.11.031.
- [8] Kistler, P. M., Sanders, P., Dodic, M., Spence, S. J., Samuel, C. S., Zhao, C., et al. (2006). Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: implications for development of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.*, 27, 3045–3056. doi: 10.1093/eurheartj/ehl360.
- [9] Lau, D. H., Mackenzie, L., Kelly, D. J., Psaltis, P. J., Brooks, A. G., Worthington, M., et al. (2010). Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model. *Heart Rhythm*, 7, 1282–1290. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.05.010.
- [10] Lader, J. M., Vasquez, C., Bao, L., Maass, K., Qu, J., Kefalogianni, E., et al. (2011). Remodeling of atrial ATP-sensitive K(+) channels in a model of salt-induced elevated blood pressure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 301, 964–974. doi: 10.1152/ajpheart.00410.2011.
- [11] Aidietis, A. Laucevicus, A., & Mariniscis, G. (2007). Hypertension and cardiac arrhythmias. *Curr. Pharm. Des.*, 13(25), 2545–2555.
- [12] Choisy, S. C., Arberry, L. A., Hancox, J. C., & James, A. F. (2007). Increased susceptibility to atrial tachyarrhythmia in spontaneously hypertensive rat hearts. *Hypertension*, 49, 498–505. doi: 10.1161/01.HYP.0000257123.95372.ab.
- [13] (2010). 2011 ACCF / AHA / HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 Guideline) *J. Am. Coll. Cardiol.*, 57(2), 223–242.
- [14] Mitchell, G. F., Vasani, R. S., Keyes, M. J., Parise, H., Wang, T. J., Larson, M. G., et al. (2007). Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *J. Am. Med. Assoc.*, 297(7), 709–715. doi: 10.1001/jama.297.7.709.
- [15] Bobrov, V. A., & Davydova, I. V. (2009). E'kstrasistoliiya: klinicheskoe znachenie, diagnostika i lechenie [Extrasystole: clinical significance, diagnosis and treatment]. *Novosti medicyny i farmacii*, 22(302), 12–16. [in Ukrainian].
- [16] Kume, O., Takahashi, N., Wakisaka, O., Nagano-Torigoe, Y., Teshima, Y., Nakagawa, M., et al. (2011). Pioglitazone attenuates inflammatory atrial fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation induced by pressure overload in rats. *Heart Rhythm*, 8, 278–285. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.10.029.
- [17] Friedrichs, K., Klinke, A., & Baldus, S. (2011). Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. *Trends Mol. Med.*, 17, 556–563. doi: 10.1016/j.molmed.2011.05.007.
- [18] Uhm, J. S., Shim, J., & Wi, J. (2014). First-degree atrioventricular block is associated with advanced atrioventricular block, atrial fibrillation and left ventricular dysfunction in patients with hypertension. *J. Hypertens.*, 32(5), 1115–1120. doi: 10.1097/HJH.000000000000113.
- [19] Iskenderov, B. G., Vakina, T. N., & Shibayeva, T. M. (2004) Chastota i kharakter narushenij ritma i provodimosti serdca u bol'nykh s razlichnymi kliniko-patogeneticheskimi variantami gipertonicheskoi bolezni [The incidence and pattern of cardiac rhythm and conduction disturbances in patients with different clinical and pathogenetic types of hypertensive disease]. *Klinicheskaya medicina*, 82(8), 21–24. [in Russian].
- [20] Conen, D., Adam, M., Roche, F., Barthelemy, J. C., Felber Dietrich, D., Imboden, M., et al. (2012). Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors. *Circulation*, 126(19), 2302–2308. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112300.
- [21] Ofoma, U., He, F., Shaffer, M. L., Naccarelli, G. V., & Liao, D. (2012). Premature cardiac contractions and risk of incident ischemic stroke. *J. Am. Heart Assoc.*, 1(5), e002519. doi: 10.1161/JAHA.112.002519.
- [22] Golicyn, S. P. (2008). Grani pol'zy i riska v lechenii zheludochkovykh narushenij ritma serdca [Facets of the benefits and risks in the treatment of ventricular cardiac arrhythmias]. *Vestnik aritmologii*, 21, 30–42. [in Russian].
- [23] Streitner, F., Kuschyk, J., Veltmann, C., Brueckmann, M., Streitner, I., Brade, J., et al. (2007). Prospective study of interleukin-6 and the risk of malignant ventricular tachyarrhythmia in ICD-recipients.

## Information about author:

Vasylenko A. M., MD, PhD, Professor, Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro, Ukraine.

## Відомості про автора:

Василенко А. М., д-р мед. наук, професор, каф. терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна.

## Сведения об авторе:

Василенко А. М., д-р мед. наук, профессор, каф. терапии, кардиологии и семейной медицины ФПО, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро, Украина.

## Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 02.02.2017

Після доопрацювання / Revised: 08.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 01.03.2017

# Features of arterial hypertension course in patients with psoriasis

V. A. Vizir, G. I. Makurina

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Risk of cardiovascular and cerebrovascular events development in psoriasis patients is higher than in population as a whole. Combination of arterial hypertension and psoriasis is widespread and understudied state, thus the **objective** of our work was to reveal features of this comorbid pathology formation and course.

**Material and Methods.** For the implementation of the set task specific features of clinical picture of arterial hypertension (presented by essential hypertension) and psoriasis were studied. Two groups of patients included 47 persons suffering from essential hypertension and 98 persons suffering from psoriasis and essential hypertension simultaneously. Dermatoses course severity was estimated clinically using PASI index, 24-hour blood pressure index was determined by means of 24-hour blood pressure monitoring. Levels of cytokines, cortisol, and insulin were determined by immunoenzymatic methods.

**Results.** As the result it was revealed that patients with comorbid pathology have severe and moderate degree of arterial hypertension more often than in case of arterial hypertension without dermatosis (95 % vs. 85 %). In this group of patients the specific feature of blood pressure circadian rhythm was revealed in form of its insufficient decrease in the evening and at night (non-dipper and night-peaker groups); total number of such patients made 63.64 %. Levels of cytokines (IL- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) in the group with comorbid pathology greatly exceed the similar indices of patients without dermatosis. This fact can be explained by available severe form of psoriasis (exudative, arthropica) with expressed systemic inflammatory reactions. Interleukins levels critically increased in patients with the 3 degree of arterial hypertension in case of combined pathology. It has been found that duration of disease especially in case of psoriasis and arterial hypertension severe form combination had negative influence on adaptive mechanisms. This fact was confirmed by considerable decreasing in cortisol level (difference made 39.74 % in favor of patients with the 1–2 degree of arterial hypertension) and increasing of insulin in blood (difference made 31.91 % in favor of patients with the 1–2 degree of hypertension in case of comorbid pathology).

**Conclusions.** Thus, psoriasis and arterial hypertension combination creates conditions for the systemic inflammatory process formation with prominent clinical manifestations of both dermatosis and hypertension, specific features of blood pressure circadian rhythm, chronic stress and decompensation formation in case of long course of disease and hypertension severe form development.

**Key words:**

arterial hypertension, essential hypertension, psoriasis.

Zaporozhye medical journal

2017; 19 (2), 129–134

**DOI:**

10.14739/2310-1210.2017.2.95559

**E-mail:**

makurina.g@yandex.ua

## Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у хворих на псоріаз

V. A. Vizir, G. I. Makurina

Ризик розвитку кардіоваскулярних і цереброваскулярних подій у пацієнтів із псоріазом вищий, ніж у популяції загалом. Комбінація артеріальної гіпертензії та псоріазу є широко поширеним, але недостатньо вивченим станом.

**Мета роботи** – виявлення особливостей формування та перебігу цієї коморбідної патології.

**Матеріали та методи.** Для виконання завдання вивчали особливості клініки артеріальної гіпертензії, котра була представлена гіпертонічною хворобою, та псоріазу у двох групах пацієнтів: 47 осіб, які страждають на гіпертонічну хворобу, та 98 – на псоріаз і гіпертонічну хворобу водночас. Тяжкість перебігу дерматозу оцінювали на підставі клініки, застосовуючи індекс PASI, добовий індекс артеріального тиску визначали за допомогою добового моніторингу артеріального тиску, рівні цитокінів, кортизолу, інсуліну визначали імуноферментними методами.

**Результати.** Виявлено, що в пацієнтів із коморбідною патологією тяжкий і середньотяжкий ступінь артеріальної гіпертензії трапляється частіше, ніж при артеріальній гіпертензії без дерматозу (95 % проти 85 %). У цій самій групі хворих виявлена особливість циркадного ритму артеріального тиску у вигляді недостатнього його зниження у вечірні й нічні години (групи non-dipper і night-peaker), загальна кількість таких пацієнтів становила 63,64 %. Рівні цитокінів (IL- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, ФНП- $\alpha$ ) у групі з коморбідною патологією значно перевищують аналогічні показники пацієнтів без дерматозу, що можна пояснити наявністю в них тяжких форм псоріазу (ексудативного, артропатичного) з вираженими системними запальними реакціями. Рівні інтерлейкінів критично зростають у пацієнтів із третім ступенем артеріальної гіпертензії при поєднаній патології. Виявили, що тривалість захворювання, особливо при поєднанні псоріазу з артеріальною гіпертензією, та наявність тяжкого ступеня гіпертензії негативно впливають на адаптаційні механізми, що підтверджується істотним зниженням рівня кортизолу (різниця становила 39,74 % на користь пацієнтів із 1–2 ступенями артеріальної гіпертензії) та підвищенням інсуліну у крові (різниця в 31,91 % на користь хворих із 1–2 ступенями гіпертензії при коморбідній патології).

**Висновки.** Отже, поєднання псоріазу та артеріальної гіпертензії створює умови для формування системного запального процесу з яскравішими клінічними проявами як дерматозу, так і гіпертензії, особливостями циркадного ритму артеріального тиску, формуванням картини хронічного стресу та розвитком декомпенсації під час тривалого перебігу захворювання, розвитку важкого ступеня гіпертензії.

**Ключові слова:**

артеріальна гіпертензія, гіпертонічна хвороба, псоріаз.

Запорізький

медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 129–134

## Особенности течения артериальной гипертонии у больных псориазом

V. A. Vizir, G. I. Makurina

Риск развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий у пациентов с псориазом выше, чем в популяции в целом. Комбинация артериальной гипертонии и псориаза – широко распространенное, но недостаточно изученное состояние.

**Цель работы** – выявление особенностей формирования и течения этой коморбидной патологии.

**Ключевые слова:**

артериальная гипертония, гипертоническая болезнь, псориаз.

**Материалы и методы.** Для выполнения поставленной задачи изучали особенности клиники артериальной гипертензии, представленной гипертонической болезнью, и псориаза у двух групп пациентов: 47 человек, страдающих гипертонической болезнью, и 98 – псориазом и гипертонической болезнью одновременно. Тяжесть течения дерматоза оценивали клинически, используя индекс PASI, суточный индекс артериального давления определяли с помощью суточного мониторирования артериального давления, уровни цитокинов, кортизола, инсулина определялись иммуноферментными методами.

**Результаты.** В результате выявлено, что у пациентов с коморбидной патологией тяжёлая и среднетяжёлая степени артериальной гипертензии встречаются чаще, чем при артериальной гипертензии без дерматоза (95 % против 85 %). В этой же группе больных выявлена особенность циркадного ритма артериального давления в виде недостаточного его снижения в вечерние и ночные часы (группы non-dipper и night-peaker), общее количество таких пациентов составило 63,64 %. Уровни цитокинов (ИЛ- $\beta$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) в группе с коморбидной патологией значительно превышают аналогичные показатели пациентов без дерматоза, что можно объяснить наличием у них тяжёлых форм псориаза (экссудативного, артропатического) с выраженными системными воспалительными реакциями. Уровни интерлейкинов критически возрастают у пациентов с 3 степенью артериальной гипертензии при сочетанной патологии. Выявлено, что продолжительность заболевания, особенно при сочетании псориаза и артериальной гипертензии, и наличие тяжёлой степени гипертензии негативно влияют на адаптационные механизмы, что подтверждается существенным снижением уровня кортизола (разница составляла 39,74 % в пользу пациентов с 1–2 степенями артериальной гипертензии) и повышением инсулина в крови (разница в 31,91 % в пользу больных с 1–2 степенями гипертензии при коморбидной патологии).

**Выводы.** Таким образом, сочетание псориаза и артериальной гипертензии создаёт условия для формирования системного воспалительного процесса с более яркими клиническими проявлениями как дерматоза, так и гипертензии, особенностями циркадного ритма артериального давления, формированием картины хронического стресса и развитием декомпенсации при длительном течении заболевания, развитии тяжёлой степени гипертензии.

According to the data of many studies patients with psoriasis (Ps) have increased risk of vascular pathology development which includes ischemic heart disease, arterial hypertension (AH) as well as metabolic syndrome, obesity and type 2 diabetes mellitus [1–3].

AH is widespread among patients with psoriasis and is observed almost in every third patient. Besides it has been shown that later patients with psoriasis and concomitant AH will have the increased risk of more severe AH development which will be controlled insufficiently and require more aggressive antihypertensive therapy. Even at the early stages of psoriatic process development the certain deviations in cardiovascular system activity such as tachycardia, bradycardia, dullness of heart tones, systolic murmur on the top, displacement of cardiac borders due to ventricular hypertrophy and dilatation are revealed [4–9]. It is shown that in case of psoriasis the cardiovascular disorders become apparent in form of myocardiodystrophy, myocardiofibrosis, non-rheumatic myocarditis, mitral valve defects without disorders of systemic circulation. Deviations of electric axis, signs of ciliary arrhythmia, ventricular hypertrophy and myocardial hypoxia are detected during electrocardiographic examination in some patients. Impairment of coronary circulation and decrease of myocardium contractile properties which are probably connected with lipid metabolism disorders and early development of atherosclerotic process are often registered among psoriasis patients [10]. The dependence between changes in cardiovascular system and severity of dermatosis course was detected. Cardiovascular pathology is observed by 43 % more often in patients with severe forms of Ps, in particular with psoriatic arthritis, the cerebrovascular pathology is observed by 22 % more often in comparison with population in a whole [11].

Existing consensus as to comorbid conditions of psoriasis patients are recommended to be sent to specialist for early AH diagnostics in patients with psoriasis if the average value of two following measurements of blood pressure (BP) is as follows: systolic blood pressure (SBP) is  $>140$  mm Hg and/or diastolic blood pressure (DBP) is  $>90$  mm Hg [12]. In spite of the fact that BP measurement in a hospital is the main diagnostic method but it is not always absolutely

informative. BP measurement by means of 24-hour blood pressure monitoring (24-hour BPM) permits to ensure assessment of BP profile within 24 hours and identify the patients who need therapeutic correction. Earlier with the help of functional diagnostic methods it has been revealed that Ps patients had specific features of AH course in form of insufficient decrease of BP level at night [13]. Previous similar studies have not been carried out among the patients with combined pathology i. e. Ps and AH. Combination of these two nosologies is not ordinary sum of two diagnoses it is specific category of patients who require individual approach to their management. Remarkable fact is that prescription of antihypertensive therapy for psoriasis patients has its own specific features. There are many observations that demonstrate Ps exacerbation due to intake of  $\beta$ -adrenoreceptor blockers and/or ACE inhibitors. That's why psoriasis patient management guidelines have no recommendation as to prescription of these groups of drugs. The mechanisms of their effect have not been clarified up to now but this fact is the evidence of undoubted pathogenetic connection between these two diseases.

As to the other mechanisms of psoriasis combined with arterial hypertension formation they are not studied to the full extent. There are some works which deal with issues of psoriasis formation and specific features of its course in combination with essential hypertension, but significance of hypertension and its specific features for this category of patients has not been illustrated earlier. This fact stipulates relevance of our work.

## Objective of the work

To study clinical features of arterial hypertension combined with psoriasis, to determine mechanisms of this comorbid condition formation.

## Materials and Methods

Complex (general clinical, laboratory and special instrument) examination of patients simultaneously suffering from psoriasis and arterial hypertension (presented only by essential

hypertension of II degree) and being treated in department of Zaporizhzhia Regional Dermatovenerologic Clinical Dispensary of Zaporizhzhia Region Council in 2014–2016 and patients suffering from essential hypertension and being treated in department of Zaporizhzhia Municipal Hospital No. 7 was performed for achieving the target goal.

According to the study objective and tasks the examined persons were divided into the following groups:

the 1<sup>st</sup> group (EH) – is the patients with essential hypertension (EH) – 47 persons;

the 2<sup>nd</sup> group (EH+Ps) – is the patients with psoriasis and essential hypertension – 98 persons.

Only patients with EH of the 2<sup>nd</sup> degree were included into the research. Diagnosis was made based on Unified clinical protocol of the primary, urgent and secondary (special) medical aid “Arterial hypertension” (Order No. 384 of the Ministry of Healthcare of Ukraine of 24.05.2012) and recommendations of European society of hypertension ESH/ESC 2013 [14].

Psoriasis diagnosis was identified based on typical clinical picture of dermatosis and, if it was necessary, additional laboratory and instrumental methods of diagnostics (Unified clinical protocol of the medical aid “Psoriasis including psoriatic arthropathies”, Order No. 762 of the Ministry of Healthcare of Ukraine of 20.11.2015) [15].

Prior to beginning of the study all patients were acquainted with objective, methodological features of study procedures in full scope. Informative consent application form for participation in the present study was signed by the patients personally and voluntarily.

General clinical examination was carried out according to protocols for patients' with arterial hypertension and psoriasis management (Unified clinical protocol of the medical aid for cases of arterial hypertension, Order No. 384 of the Ministry of Healthcare of Ukraine of 24.05.2012 and Unified clinical protocol of the medical aid “Psoriasis including psoriatic arthropathies”, Order No. 762 of the Ministry of Healthcare of Ukraine of 20.11.2015). Complaints of patients were collected, the case histories were obtained, data of objective examination (including dermatological examination with determination of Psoriasis Activity and Severity Index (PASI)) and data of laboratory, general clinical, biochemical, immunological and instrumental examinations were analyzed. EH patients as well as patients with combination of EH+Ps were divided according to the arterial hypertension degree (classification ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension) under data of BP measurement in the hospital:

– the 1 degree of AH – BPs: 140–159 mm Hg, BPd: 90–99 mm Hg;

– the 2 degree of AH – BPs: 160–179 mm Hg, BPd: 100–109 mm Hg;

– the 3 degree of AH – BPs:  $\geq 180$  mm Hg, BPd:  $\geq 110$  mm Hg.

24-hour blood pressure monitoring was made by means of ABPM-04 system (Hungary). Using this device it is possible to measure BP by oscillometric method and save BP and heart rate values during 24 hours and also to perform automatic analysis of study results and calculate derived values, generate summary protocols (in form of Tables), absolute values of graphics of BP 24-hour profile and heart rate in Medibase program. Within 24 hours during

BP monitoring and electrocardiographic examination all patients kept diaries where time of physical, emotional, mental load, any subjective changes and complaints (headache, pains or other sensations in heart area etc.), time of eating, drinking, smoking, waking up in the morning and bedtime, sleep quality, fact and time of waking up at night, time of medicines taking and their names were registered. BP registration in active period (wakeful state) (6–22 h) was made every 15 minutes and in passive period (sleeping time) (22–6 h) – every 30 minutes. After assessment of the standard indexes of 24-hour BPM and depending on the value of 24-hour index the following groups of patients were identified:

Dipper – were persons with sufficient decrease of BP in passive period (24-hour index made 10–20 %);

Non-dipper – were persons with insufficient decrease of BP in passive period (24-hour index made 0–10 %);

Over-dipper – were persons with excessive decrease of BP in passive period (24-hour index made more than 20 %);

Night-peaker – were persons with night hypertension whose BP indices in passive period were higher than in active period (24-hour index made less than 0 %).

Blood sampling for immunoenzymatic analyses was made in the morning in the fasting state between 8.00 and 9.00 a.m. from the cubital vein. Becton Dickinson Vacutainers Systems were used for blood sampling in order to perform laboratory analysis. Vials with separating gel were used for obtaining the blood serum. Blood sampling and further treatments were performed in accordance with the manufacturer's instructions. All EIA procedures were performed using the flatbed semi-automatic Digiscan SA 400 immunoenzymatic analyzer of Asys Hitech (Austria, serial No. 70384) in Central Scientific and Research Laboratory of Zaporizhzhia State Medical University.

Studied values were presented in form: selective average value  $\pm$  standard error of the average meaning. Normality of distribution was estimated under criteria of Kolmogorov-Smirnov (D), Lilliefors and Shapiro-Wilk (W). In case if the distribution differed from the normal one or analysis of order constants Mann-Whitney U was used for two unbounded sampling for more samplings Kruskal-Wallis H criterion with further comparison under Games-Howell. Results of the study were processed with application of statistical package of license program Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., No. AXXR712D833214FAN5) in Medical Informatics Department of Zaporizhzhia State Medical University and also by means of SPSS 16.0, Microsoft Excel 2010. Results are presented in form: average value  $\pm$  standard error of representation of the average value. Differences at level of significance of  $<0.05$  were considered valid.

## Results and Discussion

We analyzed clinical and epidemiological indices in the studied groups. Average age of patients suffering from EH made  $54.3 \pm 4.7$  year; age of patients with combined pathology was equal to  $52.1 \pm 4.2$  year. Ratio of men and women in both groups was statistically equivalent as well as the social status.

Psoriasis form is the sign of disease activity. Generally psoriasis vulgaris plaque type prevails in population, approximately 1/3 part of patients has more severe disease

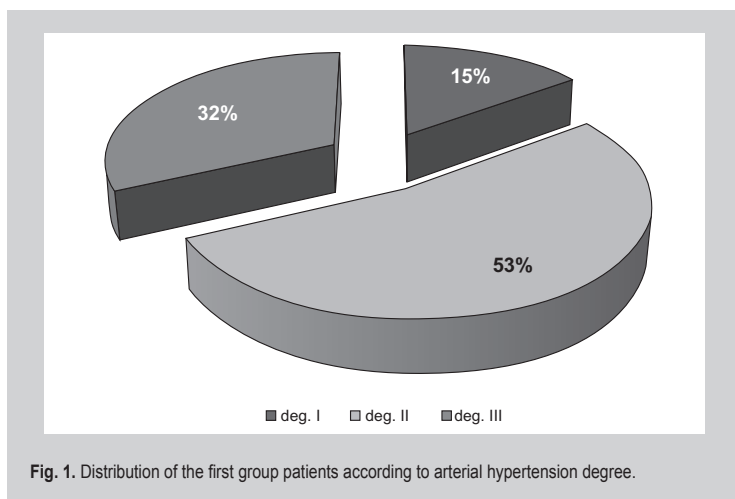
**Table 1.** Distribution of patients according to level of blood pressure night decrease

Group	Men		Women	
	Absolute quantity, n	%	Absolute quantity, n	%
dipper	6	35.29	5	31.25
non-dipper	7	41.18	7	43.75
over-dipper	–	–	1	6.25
night-peaker	4	23.53	3	18.75

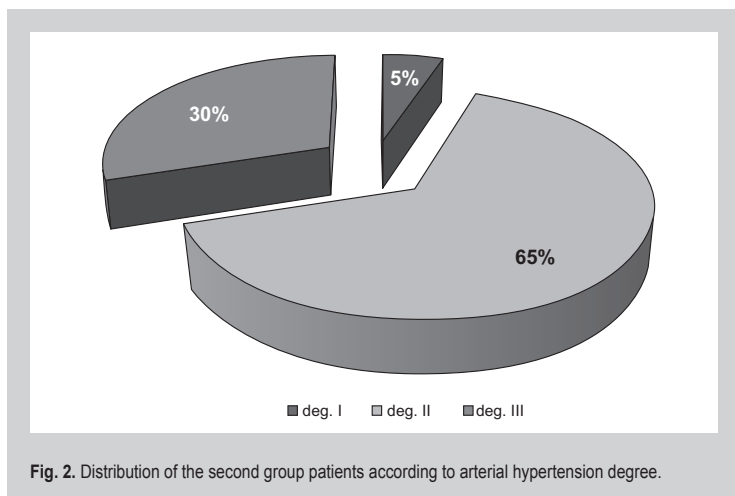
**Table 2.** Values of cytokines concentration in examined persons depending on duration of EH, M±m (95 %-confidence interval)

Indices, measurement units	Categories of patients		Value of differences between groups, Δ %
	EH duration up to 5 years	EH duration of more than 5 years	
<b>Patients with EH</b>			
IL-1β, pg/ml	0.07±0.01 (0.05–0.08)	0.08±0.01 (0.06–0.09)	14.29 %
IL-1α, pg/ml	0.33±0.04 (0.24–0.41)	0.41±0.07 (0.28–0.54)	24.24 %
IL-6, pg/ml	0.79±0.15 (0.6–1.18)	0.89±0.14 (0.62–1.17)	12.66 %
TNF-α, pg/ml	9.95±0.45 (9.05–10.85)	13.63±0.53 (12.56–14.69)*	36.98 %
<b>Patients suffering from EH combined with Ps</b>			
IL-1β, pg/ml	0.23±0.08 (0.07–0.39)	0.62±0.18 (0.27–0.98)*	169.57 %
IL-1α, pg/ml	0.97±0.06 (0.88–1.12)	1.9±0.53 (0.83–2.96)*	95.88 %
IL-6, pg/ml	4.5±0.6 (4.01–5.2)	5.76±0.55 (4.06–7.46)	28.00 %
TNF-α, pg/ml	20.45±0.84 (18.77–22.12)	87.6±43.69 (0.22–174.98)*	328.36 %

\*: p is <0.05 in comparison with group of patients with disease duration up to 5 years.



**Fig. 1.** Distribution of the first group patients according to arterial hypertension degree.



**Fig. 2.** Distribution of the second group patients according to arterial hypertension degree.

forms. During studying of psoriasis forms another situation was revealed in patients with EH+Ps: 58 patients suffered from severe forms of psoriasis with PASI index >30, it made 59%. Pathological process on the skin was presented by more edematous, infiltrate widespread papules, plaques on the surface of which not only typical silver and white furfures but serosanguineous crusts were identified. The disease often was persistent, therapy-resistant and recurrent. Besides the certain gender differences were observed, thus men had exudative form of psoriasis plaque type more often and women had psoriasis arthropica.

Fig. 1 and 2 show the distribution of patients of the 1 and the 2 groups according to arterial hypertension degree. The first group comprised 7 patients with the first degree of AH (15%), 25 patients with the second degree of AH (53%) and 15 patients with the third degree of AH (32%). In the second group hypertension severity was more obvious because there was registered higher specific weight of patients with the 2 and the 3 degree of AH, thus patients with the 1 degree were 5 persons (5%), the 2 degree – 64 (65%), the 3 degree – 29 persons (30%).

In examining the level of blood pressure night decrease by method of 24-hour monitoring of EH+Ps patients group we received the following results (Table 1).

Generally 33 patients including 17 men and 16 women had 24-hour blood pressure monitoring. According to results of this examination it was revealed that majority of patients simultaneously suffering from Ps and EH had disorder of blood pressure circadian rhythm in form of insufficient blood pressure decrease in the evening and at night (non-dipper and night-peaker groups), their total quantity made 63.64% (21 cases). Insufficient decrease of the blood pressure at night is usually accompanied with frequent target organ affections such as myocardial hypertrophy, cardiac decompensation, renal failure, retinopathy, glomerular sclerosis [16]. Obtained results motivated us to pay attention on time of antihypertensive drugs prescription for patients with psoriasis and EH because maintaining of BP normal level particularly at night is required for these patients. To this end they were proposed to intake one of antihypertensive drugs in the evening.

Dynamics of cytokines level in examined persons depending on duration of EH is shown in the Table 2.

According to the Table 2 data the highest values of cytokines were registered in group EH+Ps with longer AH history. Generally the inflammatory process was more obvious in the group of patients with comorbid pathology. The fact was that clinically psoriasis in these patients was not presented by ordinary and the most widespread form of dermatosis, such as psoriasis vulgaris plaque type, but more severe long-lasting form, such as exudative psoriasis, which is accompanied with high values of PASI index (32.1±2.9 in the present group), and psoriasis arthropica. Hence the high values of interlinks are absolutely unexplained in this group. In the arterial hypertension group and the combined pathology group increase in the studied indices over time indicates the importance of disease duration, need of more thorough monitoring of patients with increase of disease duration. It should be noted that among all studied interlinks the most labile one was TNF-α in both groups. This fact should be considered in creating of prognostic models for this category of patients.

Values of cytokines concentration of examined persons depending on arterial hypertension degree are shown in the *Table 3*.

Representative and statistically important results were obtained by us while comparing values of inflammatory cytokines concentration in groups of patients with different arterial hypertension degree; the 3 degree of AH was always accompanied with statistical reliable and significant increase in inflammatory marker indices with considerable difference comparing to indices of similar markers of patients groups with the 1–2 degree of AH.

Patients with EH of the 3 degree of AH demonstrated the excess of IL-1 $\beta$  indices by 414.29 % ( $p < 0.05$ ), IL-1 $\alpha$  by 200.00 % ( $p < 0.05$ ), IL-6 by 174.26 % ( $p < 0.05$ ) and TNF- $\alpha$  by 321.62 % ( $p < 0.05$ ) in comparison with groups of patients who suffered from essential hypertension with the 1–2 degree of AH.

If patients had comorbid pathology of EH and Ps with the 3 degree of AH, IL-1 $\beta$  exceeded the similar inflammatory marker of the 2 group persons with 1–2 degree of AH by 1820.00 % ( $p < 0.05$ ), IL-1 $\alpha$  by 209.57 % ( $p < 0.05$ ), IL-6 by 89.95 % ( $p < 0.05$ ) and TNF- $\alpha$  by 367.13 % ( $p < 0.05$ ) respectively. Thus, the tendency similar to the previous comparison groups was demonstrated.

Since the majority of both patients groups the stress factor was one of the most significant causative factors which starts and maintains the disease, we have studied cortisol and insulin levels in both groups of patients. Analysis of studied indices level of the examined persons depending on EH duration is shown in *Table 4*.

If the patients had essential hypertension the statistically significant differences relative to the chronic stress marker such as cortisol were not revealed for patients with different duration of disease. If duration of EH was more than 5 years the level of cortisol in patients was higher by 2.77 % in comparison with patients who suffered from EH within period up to 5 years. At the same time comorbid pathology promoted decrease of cortisol level in patients with disease duration of more than 5 years and difference made 17.12 % ( $p < 0.05$ ) in favour of patients who suffered from EH and Ps within less than 5 years. It can be the evidence of organism mobilizing resources depletion in case of combined pathology and organism stress limiting systems functional decompensation with increase in disease duration comparing to the patients without combined pathology.

As regards the key marker of organism carbohydrate metabolism state such as insulin: it increased by 23.13 % ( $p < 0.05$ ) in case of longer EH comparing to patients who suffered from EH within period of less than 5 years. In case of available double pathology such as EH+Ps we have not revealed statistically significant differences depending on duration of disease course and 4.68 % difference in favour of patients with EH duration up to 5 years is not considerable. Hence disease duration in patients with combined pathology doesn't influence the insulin plasma level while EH is accompanied with increased in insulin production in case of longer disease course.

Values of insulin and cortisol concentration indices in examined persons depending on arterial hypertension degree are presented in the *Table 5*.

If the patients had only essential hypertension the statistically significant differences relative to the chronic stress

**Table 3.** Values of cytokines concentration of examined persons depending on arterial hypertension degree,  $M \pm m$  (95 % - confidence interval)

Indices, measurement units	Categories of patients	
	1–2 degree of AH	3 degree of AH
IL-1 $\beta$ , pg/ml	0.07 $\pm$ 0.01 (0.06–0.09)	0.36 $\pm$ 0.08 (0.19–0.53)*
IL-1 $\alpha$ , pg/ml	0.37 $\pm$ 0.04 (0.29–0.46)	1.11 $\pm$ 0.24 (0.62–1.59)*
IL-6, pg/ml	1.01 $\pm$ 0.13 (0.74–1.25)	2.77 $\pm$ 0.54 (1.69–3.86)*
TNF- $\alpha$ , pg/ml	11.01 $\pm$ 0.47 (10.07–11.94)	46.42 $\pm$ 18.45 (9.53–83.31)*
IL-1 $\beta$ , pg/ml	0.05 $\pm$ 0.01 (0.02–0.09)	0.96 $\pm$ 0.17 (0.22–0.89)*
IL-1 $\alpha$ , pg/ml	0.94 $\pm$ 0.07 (0.8–1.08)	2.91 $\pm$ 0.53 (0.85–3.97)*
IL-6, pg/ml	3.68 $\pm$ 1.47 (0.74–6.62)	6.99 $\pm$ 0.95 (4.09–7.89)*
TNF- $\alpha$ , pg/ml	20.87 $\pm$ 1.58 (17.71–24.03)	97.49 $\pm$ 13.7 (31.5–164.89)*

\*:  $p$  is  $< 0.05$  in comparison with group of patients with 1–2 degree of AH.

**Table 4.** Cortisol and insulin levels of examined persons depending on EH,  $M \pm m$  (95 % - confidence interval)

Indices, measurement units	Categories of patients	
	Duration of EH up to 5 years	Duration of EH of more than 5 years
Cortisol, $\mu$ g/dl	6.13 $\pm$ 1.97 (2.18–10.08)	6.3 $\pm$ 1.38 (3.54–9.06)
Insulin, U/ml	21.75 $\pm$ 2.11 (17.52–25.97)	26.78 $\pm$ 1.99 (18.8–34.76)*
Cortisol, $\mu$ g/dl	22.95 $\pm$ 1.32 (20.31–25.58)	19.02 $\pm$ 0.98 (17.06–20.98)*
Insulin, U/ml	8.77 $\pm$ 0.84 (7.08–10.45)	8.36 $\pm$ 1.79 (4.78–11.95)

\*:  $p$  is  $< 0.05$  in comparison with group of patients with disease duration up to 5 years.

**Table 5.** Insulin and cortisol levels in examined persons depending on arterial hypertension degree,  $M \pm m$  (95 % - confidence interval)

Indices, measurement units	Categories of patients		Value of differences between groups, $\Delta$ %
	the 1–2 degree of AH	the 3 degree of AH	
<b>Patients with EH</b>			
Cortisol, $\mu$ g/dl	21.63 $\pm$ 1.09 (19.44–23.82)	19.81 $\pm$ 1.31 (17.18–22.43)	-8.41 %
Insulin, U/ml	8.68 $\pm$ 1.09 (6.51–10.85)	8.33 $\pm$ 1.65 (5.02–11.63)	-4.03 %
<b>Patients suffering from Ps combined with EH</b>			
Cortisol, $\mu$ g/dl	9.36 $\pm$ 2.36 (8.64–10.08)	5.64 $\pm$ 1.31 (3.03–8.25)	-39.74 %
Insulin, U/ml	34.6 $\pm$ 16.09 (2.41–6.79)	23.56 $\pm$ 3.3 (16.96–30.16)	-31.91 %

\*:  $p$  is  $< 0.05$  in comparison with group of patients with the 1–2 degree of AH.

marker such as cortisol have not been revealed in patients with different disease degree. In case of the 1–2 degree of AH cortisol level of these patients was higher by 8.41 % comparing to the patients with the 3 degree of AH. At the same time the comorbid pathology promoted considerable decrease of cortisol level in persons with the 3 degree of AH and difference made 39.74 % in favour of patients with the 1–2 degree of AH. This fact can be the evidence of organism mobilizing resources depletion in case of combined pathology and organism stress limiting systems functional decompensation. Thus, patients simultaneously suffering from EH and Ps don't have strong potential for chronic stress resistance and their behaviour as well as therapeutic correction should consider this factor.

With regard to the key marker of organism carbohydrate metabolism state such as insulin, it has been found statistically insignificant and unreliable increase by 4.03 % in case of AH the 1–2 degree comparing to persons with the 3 degree of AH. In case of available comorbid pathology such as EH+Ps we have identified difference in 31.91 % in favour of patients with the 1–2 degree of AH. Consequently in patients with combined pathology arterial hypertension degree

effects the insulin plasma level while in case of isolated form of EH the significant differences depending on AH degree have not been found. This fact draws our attention exactly to this category of patients and requires more thorough supervision over them.

## Conclusions

1. Among patients with combined pathology it is registered more cases with moderate and severe degree of arterial hypertension (85 % in group of EH and 95 % in group of EH+Ps) and greater number of severe psoriasis (59 %) relative to population in a whole. This fact is consistent with the information in literature as to the parallel development of cardiovascular events and severity of psoriasis.

2. During study of blood pressure circadian rhythm it was revealed that majority of patients simultaneously suffering from EH and Ps had disorders in form of insufficient decrease of blood pressure in the evening and in the night (non-dipper and night-peaker groups); their total quantity made 63.64 %. We suppose that it is the basic reason for obligatory blood pressure control for this category of patients, twice per 24 hours, and solving the problem of the time for antihypertensive drugs prescription.

3. It has been revealed the cytokine levels indicating more intensive systemic inflammatory process. In case of combined pathology the cytokine levels in several times exceeded comparing to arterial hypertension group (from 3.88 during studying of IL-1 $\alpha$  levels up to 6.11 of IL-6). Levels of interlinks critically increased in patients with the 3 degree of arterial hypertension in case of comorbid pathology.

4. It has been found that comorbid pathology with disease duration of more than 5 years promoted significant decrease of cortisol level in persons with the 3 degree of AH (difference made 39.74 % in superior of patients with the 1–2 degree of AH) and increase of plasma insulin (difference made 31.91 % with the 1–2 degree of AH patients prevalence). It can be the evidence of organism mobilizing resources depletion in case of combined pathology and organism stress limiting systems functional decompensation.

**Perspectives of further scientific researches:** study of endothelial dysfunction state in patients with comorbid pathology.

## References

- [1] Syzon, O. O., & Stepanenko, V. I. (2014) Kontrol za rozvytkom ta perebihom suputnoi patolohii u khvorykh na artropatychnyi psoriaz [Control for development and course of concomitant pathology in patients with psoriasis arthropica]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 2(53), 13–24. [in Ukrainian].
- [2] Kvershi, A. A., Choy, Kh. K., Setti, A. P., & Kurhan, G. S. (2010) Psoriaz i risk razvitiya diabetu i gipertenzii [Psoriasis and risk of diabetes and hypertension development]. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*, 12, 765. [in Russian].
- [3] Boehncke, W. H., Boehncke, S., Tobin, A. M., & Kirby, B. (2011) The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular. *Exp. Dermatol*, 20, 303–307. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
- [4] Dovzhanskiy, S. I., & Uts, S. R. (1992) *Psoriaz ili psoriaticheskaya bolezn'. [Psoriasis or psoriatic disease]. Saratov*. [in Russian].
- [5] Herédi, E., Végh, J., Pogácsás, L., Gáspár, K., Varga, J., Kincse, G., et al. (2016) Subclinical cardiovascular disease and its improvement after long-term TNF- $\alpha$  inhibitor therapy in severe psoriatic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 9. doi: 10.1111/jdv.13649.
- [6] Horreau, C., Poupard, C., Brenaut, E., Barnetche, T., Misery, L., Cribier, B., et al. (2013) Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 3, 12–29. doi: 10.1111/jdv.12163.
- [7] McDonald, I., Connolly, M., & Tobin, A. M. (2012) Review of psoriasis, a known risk factor for cardiovascular disease and its impact on folate and homocysteine metabolism. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012, 965385. doi: 10.1155/2012/965385.
- [8] Shrivastava, V. K., Londhe, N. D., Sonawane, R. S., & Suri, J. S. (2015) Exploring the color feature power for psoriasis risk stratification and classification: A data mining paradigm. *Comput Biol Med.*, 65, 54–68. doi: 10.1016/j.combiomed.2015.07.021.
- [9] Stern, R. (2010) Psoriasis is not usefull independent risk factor for cardiovascular disease. *J.I.D.*, 130, 917–919. doi: 10.1038/jid.2009.446.
- [10] Cyganok, S. S. (1997) Cerebrokardial' nye narusheniya i ikh korrekciya u bol'nykh psoriazom [Cerebrocardial disorders and their correction in psoriasis patients]. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2, 27–30. [in Russian].
- [11] Polachek, A., Touma, Z., Anderson, M., & Eder, L. (2017) Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients with Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 69(1), 67–74. doi: 10.1002/acr.22926.
- [12] Daudén, E., Castañeda, S., Suárez, C., García-Campayo, J., Blasco, A. J., Aguilar, M. D., et al. (2013) Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *JEADV*, 27, 1387–1404. doi: 10.1111/jdv.12024.
- [13] Ragozin, R. O. (2014) Biologicheskie ritmy arterial' nogo davleniya u bol'nykh psoriazom [Biological blood pressure rhythm in psoriasis persons]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 12, 1–4. [in Russian].
- [14] (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *J. Hypertens*, 31(7), 1281–1357.
- [15] (2016) *Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi, tretynnoi medychnoi dopomohy "Psorias, vkluchaiuchy psoriatichni artropatii". [Unified clinical protocol of the primary, secondary and tertiary medical aid "Psoriasis including psoriatic arthropathies"]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [16] Sirenko, Yu. M. (2011) *Hipertonichna khvoroba i arterialni hipertenzii. [Essential hypertension and arterial hypertension]*. Donetsk. [in Ukrainian].

## Information about authors:

Vizir V. A., MD, PhD, DSci, Professor, Vice-rector for educational work, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Makurina G. I., MD, PhD, Associate Professor, Department of Dermatovenerology and Cosmetology with the Course of Dermatovenerology and Aesthetic Medicine of the Post-graduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Відомості про авторів:

Візір В. А., д-р мед. наук, професор, проректор із навчально-виховної роботи, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Макуріна Г. І., канд. мед. наук, доцент каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Визир В. А., д-р мед. наук, профессор, проректор по учебно-воспитательной работе, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Макуріна Г. И., канд. мед. наук, доцент каф. дерматовенерологии и косметологии с курсом дерматовенерологии и эстетической медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 14.02.2017

Після доопрацювання / Revised: 27.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 01.03.2017

## Взаимосвязь нарушений гормонов жировой ткани и интерлейкинов у больных артериальной гипертензией с коморбидной патологией

Б. А. Шелест

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

**Цель работы** – повышение эффективности диагностики артериальной гипертензии (АГ) с коморбидной патологией (сахарный диабет (СД) и ожирение) путём изучения гормонов жировой ткани (лептин и адипонектин) и маркеров воспаления интерлейкинов 6 и 10.

**Материалы и методы.** Обследовано 195 больных АГ, которые были разделены на 2 группы. Первую составили 96 пациентов с АГ I стадии, куда вошли больные с изолированной АГ – 21, с АГ и СД – 27, с АГ и ожирением – 25 и с АГ, СД и ожирением – 23 больных. Во вторую группу вошли 99 пациентов с диагностированной АГ II стадии, которые были разделены на 4 подгруппы: 1 составили 23 пациента с изолированной АГ, 2 – 24 больных АГ с СД, 3 – 27 пациентов с ожирением и 4 – 25 больных АГ с СД и ожирением. В исследование были включены также 20 человек без признаков АГ, СД и ожирения в качестве контрольной группы. Исследуемые показатели определяли иммуноферментным методом.

**Результаты.** Исследованием установлено, что у больных АГ при изолированном течении и в сочетании с СД повышен уровень лептина и снижен уровень адипонектина, и только при сочетании с ожирением и при коморбидной патологии с ожирением и СД они достигали достоверности. Уровни интерлейкинов 6 и 10 у больных изолированной АГ и при сочетании с СД повышены в сравнении с контрольной группой и только при сочетании с ожирением и в коморбидности с СД и ожирением такое повышение было достоверным. Достоверных отличий исследуемых показателей между стадиями артериальной гипертензии не установлено.

**Выводы.** Изучение лептина и адипонектина, а также маркеров воспаления интерлейкинов 6 и 10 способствует улучшению диагностики артериальной гипертензии с коморбидной патологией (сахарным диабетом и ожирением).

**Ключевые слова:**

артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, интерлейкины, адипонектин.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 135–138

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95560

E-mail: shelestb@ua.fm

## Взаємозв'язок порушень гормонів жирової тканини та інтерлейкінів у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідною патологією

Б. О. Шелест

**Мета роботи** – підвищення ефективності діагностики артеріальної гіпертензії (АГ) із коморбідною патологією (цукровий діабет (ЦД) та ожиріння) шляхом вивчення гормонів жирової тканини (лептину та адипонектину) та маркерів запалення інтерлейкінів 6 і 10.

**Матеріали та методи.** Обстежили 195 хворих на АГ, яких поділили на 2 групи. Першу становили 96 пацієнтів з АГ I стадії, до неї ввійшли хворі з ізольованою АГ – 21, з АГ і ЦД – 27, з АГ та ожирінням – 25 і з АГ, ЦД та ожирінням – 23 хворі. У другу групу ввійшли 99 пацієнтів із діагностованою АГ II стадії, які були поділені на 4 підгрупи: 1 підгрупу становили 23 пацієнти з ізольованою АГ, 2 – 24 хворі на АГ із ЦД, 3 – 27 пацієнтів з ожирінням і 4 – 25 хворих на АГ із ЦД та ожирінням. До контрольної групи включили 20 осіб без ознак АГ, ЦД та ожиріння. Досліджувані показники визначали імуноферментним методом.

**Результати.** Встановлено, що у хворих на АГ при ізольованому перебігу та в поєднанні з ЦД був підвищений рівень лептину та знижений рівень адипонектину, й тільки при поєднанні з ожирінням і при коморбідній патології з ожирінням і ЦД вони досягали вірогідності. Рівні інтерлейкінів 6 і 10 у хворих на ізольовану АГ і при поєднанні з ЦД були підвищені порівняно з контрольною групою, тільки при поєднанні з ожирінням і в коморбідності з ЦД та ожирінням таке підвищення було вірогідним. Вірогідних відмінностей досліджуваних показників між стадіями артеріальної гіпертензії не встановлено.

**Висновки.** Вивчення лептину та адипонектину, а також маркерів запалення інтерлейкінів 6 і 10 сприяє поліпшенню діагностики артеріальної гіпертензії з коморбідною патологією (цукровий діабет та ожиріння).

**Ключові слова:**

артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет, інтерлейкіни, адипонектин.

Запорожський медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 135–138

## Relationship between disorders of adipose tissue hormones and interleukins in patients with hypertension and comorbid pathology

B. O. Shelest

**The purpose of research** – was to improve the efficiency of diagnostics of arterial hypertension (AH) with comorbid disorders (diabetes mellitus (DM) and obesity) by studying hormones of adipose tissue (leptin and adiponectin) and the inflammatory markers – interleukin 6 and 10.

**Material and methods.** The study involved 195 hypertensive patients, who were divided into 2 groups. 1st group consisted of 96 patients with stage I hypertension, which included patients with isolated AH – 21 patients with hypertension and diabetes – 27 patients with hypertension and obesity, and 25 patients with hypertension, diabetes and obesity of 23 patients. 99 patients, who had been diagnosed with hypertension stage II, were included into the II-nd group. The 2<sup>nd</sup> group was divided into 4 subgroups: the 1st subgroup consisted of 23 patients with isolated AH, 2nd – 24 hypertensive patients with diabetes, 3rd – 27 patients with obesity and 4th – 25 hypertensive patients with diabetes and obesity. The study also included 20 people with no signs of hypertension, diabetes and obesity as a control group. The test parameters were determined by ELISA.

**Key words:**

hypertension, obesity, diabetes mellitus, interleukins, adiponectin.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (2), 135–138

**Results.** It was founded that leptin level were increased and adiponectin level was decreased in hypertensive patients with or without combination with diabetes, and only when combined both with obesity and diabetes, patients have achieved credibility. Interleukin 6 and 10 levels were increased in patients with isolated hypertension and in conjunction with DM in comparison with the control group. This increase was significant only in combination with obesity and both with diabetes and obesity. Any significant differences were not established in studied parameters between the stages of hypertension.

**Conclusions.** Leptin and adiponectin level detection, as well as inflammatory markers – interleukin 6 and 10, help to improve diagnosis of hypertension with comorbid pathologies (diabetes and obesity).

Формирование ожирения сопровождается нарушением белково-липидного обмена [1]. При ожирении усиливается развитие гиперлипидемии, кетогенеза, развивается метаболический ацидоз, что способствует риску развития раннего атеросклероза и патологии сердечно-сосудистой системы.

Наибольшие изменения происходят в жировой ткани, которая обладает ауто-, эндо- и паракринными функциями. Она является важным эндокринным органом и вырабатывает гормоноподобные вещества, адипокины и различные медиаторы. Одним из гормонов, которому на сегодня уделяется много внимания, является лептин (leptos – тонкий), открытый в 1994 году. Связываясь с рецепторами гипоталамуса, лимбической системой, лептин угнетает аппетит и, соответственно, ведёт к уменьшению потребления пищи (он информирует центральную нервную систему о состоянии энергетического статуса) [2]. Этот гормон повышает чувствительность мышц и жировой ткани к инсулину и ограничивает накопление жира (тесно коррелирует с массой жировой ткани – повышение секреции лептина способствует повышению массы тела). Этим он влияет на развитие атеросклероза, фактором риска которого является ожирение [3].

Изучение физиологии и патофизиологии лептина расширяет наши знания о механизмах, регулирующих массу тела и обмен энергии, нейроэндокринную функцию. Понимание этих механизмов будет способствовать новым подходам к лечению и профилактике ожирения, так как предыдущие многолетние исследования не дали желаемых результатов. Да, они расширили наши знания по механизмам поддержания энергетического гомеостаза и лептина, однако много вопросов остаётся нерешёнными. Это вынуждает пересмотреть методы традиционной диагностики с учётом новых сведений, в частности, о лептине, о значении которого накоплены убедительные данные.

Поскольку ожирение значительно ухудшает прогноз, способствует прогрессированию сосудистых изменений и развитию сахарного диабета, является фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ), то определение влияния ожирения и сахарного диабета (СД) на звено патогенеза воспаления у больных артериальной гипертензией имеет большое значение.

Связь между ожирением и артериальной гипертензией рассматривается как причинно-следственные отношения через потенциальную двустороннюю взаимосвязь между повышенным артериальным давлением (АД) и ожирением [4].

О роли воспаления в этих процессах свидетельствует повышение иммунокомпетентных клеток, факторов роста и хемоадгезивных молекул, медиаторов воспаления и особенно интерлейкинов (ИЛ) [4]. Последние представляют собой сигнальные полипептидные молекулы иммунной системы, которые синтезируются клетками

только при наличии патогенного агента в организме. Это способствует развитию иммунной реакции, которая охраняет постоянство внутренней среды организма от всего генетически чужеродного [5].

### Цель работы

Повышение эффективности диагностики у больных артериальной гипертензией с коморбидной патологией на основе углублённого изучения нарушений гормонов жировой ткани и интерлейкинов.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 195 больных АГ, которые были разделены на 2 группы. Первую составили 96 пациентов с АГ I стадии, куда вошли больные с изолированной АГ – 21, с АГ и СД – 27, с АГ и ожирением – 25 и с АГ, СД и ожирением – 23 больных. Во вторую группу (сравнения) вошли 99 пациентов с диагностированной АГ II стадии, которые были разделены на 4 подгруппы: 1 составили 23 пациента с изолированной АГ, 2 – 24 больных АГ с СД, 3 – 27 пациентов с ожирением и 4 – 25 больных АГ с СД и ожирением. Средний возраст обследованных –  $62,7 \pm 6,4$  года (от 45 до 74 лет). Средние значения систолического артериального давления (САД) у обследованных больных составляли ( $166,2 \pm 5,6$  мм рт. ст.), а среднее диастолическое артериальное давление (ДАД) –  $97,3 \pm 2,6$  мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) равнялась  $86,7 \pm 2,4$  удара в 1 мин. Хроническая сердечная недостаточность была не выше IIА степени. Контрольную группу составили 20 человек без АГ, СД и ожирения (средний возраст –  $52,4 \pm 5,4$  года, от 40 до 59 лет). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести клинического состояния, сопутствующей патологии.

Критерием включения больных в исследование – наличие у них клинических признаков АГ, подтверждённых данными дополнительных методов обследования. Клинический диагноз устанавливали на основании жалоб больного, анамнеза заболевания, данных объективного обследования. Диагноз верифицировали с использованием лабораторно-инструментальных методов согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества (2012–2013). Из инструментальных методов применяли электрокардиографию в 12 стандартных отведениях в положении лёжа после 5 минут отдыха; трансторакальную эхокардиографию (аппарат «Philips HD11XE», США, по общепризнанной методике эхо-импульсным методом с частотой ультразвука 7,5 МГц).

Для исследования сывороточных концентраций интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) использовали иммуноферментные наборы («Протеиновый контур», СПб, РФ) для количественного определения интерлейкинов, пользуясь инструкцией производителя. Уровень лептина в сыво-

ротке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реагентов «Leptin (Sandwich) ELISA» (DRG Instruments GmbH, ФРГ). Определение уровня адипонектина проводили иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы Assay Max Human Adiponectin ELISA Kit производства фирмы «ASSAYPRO» (США) на иммуноферментном анализаторе «Lablina-90» (Австрия).

Из исследования были исключены пациенты с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунными и ревматологическими заболеваниями, больные АГ с уровнем ФВ < 50 %, анемией, почечной недостаточностью, эпизодами острой сердечной недостаточности, острым коронарным синдромом в течение предыдущих 3 месяцев, нарушениями ритма и проводимости, хроническими обструктивными заболеваниями лёгких, окклюзионными заболеваниями сосудов нижних конечностей.

Массу тела оценивали по индексу массы тела (ИМТ), рекомендуемому ВОЗ. Оптимальным считался ИМТ в пределах 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>. Критерием избыточной массы был ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> и ожирения – более 30,0 кг/м<sup>2</sup>. Антропометрический показатель у больных – индекс массы тела – равнялся 30,6 ± 1,4 кг/м<sup>2</sup>, что свидетельствует о первой стадии ожирения. Кроме массы тела и роста в расчёт брались соотношение объёма талии к объёму бёдер, устанавливали тип распределения жировой клетчатки: висцеральный тип считался у женщин при ОТ/ОБ > 0,85; у мужчин – ОТ/ОБ > 1,0.

Работа проведена в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 18.03.1986), положений Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, директивы Совета Европейского экономического сообщества по защите позвоночных животных (Страсбург, 24.11.1986), устава Украинской ассоциации по биоэтике и нормами GCP (1992), согласно требованиям и нормам ИПН GCP (2002), типовым положениям по вопросам этики МЗ Украины № 66 от 13.02.2006. Все пациенты выразили информированное согласие на участие в исследовании и были полностью осведомлены о методах и объёме исследования.

Поскольку распределение количественных показателей во всех сравниваемых группах было приближено к нормальному, нами применены параметрические методы. Критической величиной уровня значимости  $\alpha$  выбрана 0,05. Во время выборочного анализа качественные и количественные показатели оценивали с помощью абсолютных и относительных (в процентах)

частот, центральную закономерность и вариабельность количественных показателей вычисляли приведением среднего арифметического значения ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $m$ ), результаты представляли в виде выражения:  $M \pm m$ . Статистическую гипотезу об отсутствии различий между двумя сравнимыми группами проверяли с использованием подходящего варианта критерия Стьюдента (для зависимых или независимых выборок). Математические расчёты проводились в Statsoft Statistica 6,0.

## Результаты и их обсуждение

В проведённом исследовании у больных артериальной гипертензией I и II стадий уровень провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 (табл. 1) оказался достоверно выше ( $p > 0,1$ ), чем в контрольной группе. Такое повышение наблюдалось и при сочетании артериальной гипертензии с сахарным диабетом. В группе больных при сочетании АГ с ожирением и в сочетании АГ с ожирением и сахарным диабетом повышение ИЛ-6 и ИЛ-10 было достоверным ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о наличии субклинического воспаления у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением. При сочетании с сахарным диабетом также есть повышение ИЛ-6 и ИЛ-10, не достигающее порога статистической достоверности. Очевидно, такой процесс можно рассматривать как следствие ожирения, сопровождающегося действием промежуточных токсических веществ, продуктов метаболизма жирных кислот и пролиферацией клеток макрофагального типа в жировой ткани [5,6].

У больных сахарным диабетом при его сочетании с артериальной гипертензией уровень глюкозы был существенно повышен во всех группах ( $p < 0,05$ ).

В группе больных изолированной артериальной гипертензией уровень лептина у больных обеих стадий АГ был заметно выше контрольной группы, но не достигал порога достоверности (табл. 1). При сочетании АГ с сахарным диабетом при обеих стадиях лептин также повышался, и только при сочетании АГ с ожирением и в группе коморбидной патологии с ожирением и сахарным диабетом такое повышение было достоверным ( $p < 0,05$ ).

Анализ исследования адипонектина показал тенденцию к снижению его концентрации у больных изолированной артериальной гипертензией и в группе при сочетании её с сахарным диабетом по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,1$ ). При сочетанном течении артериальной гипертензии с ожирением и в группе с коморбидной патологией АГ с ожирением и сахарным диабетом было отчётливое снижение адипонектина в

**Таблица 1.** Гормоны жировой ткани и интерлейкины у больных АГ с коморбидной патологией ( $M \pm m$ )

Группы больных, показатели	Контрольная группа, n=20	АГ	АГ+СД	АГ+ожирение	АГ+СД+ожирение
АГ I ст. Лептин нг/мл	5,58 ± 0,27	6,12 ± 0,31	6,15 ± 0,33	6,36 ± 0,41*	6,43 ± 0,42*
Адипонектин нг/мл	11,96 ± 0,86	10,47 ± 0,84	10,31 ± 0,56	9,87 ± 0,49*	9,23 ± 0,36*
ИЛ-6 пг/мл	7,86 ± 0,28	8,14 ± 0,32	8,26 ± 0,34	8,48 ± 0,32*	8,63 ± 0,54*
ИЛ-10 пг/мл	10,47 ± 0,52	11,41 ± 0,44	11,45 ± 0,47	11,61 ± 0,53*	11,78 ± 0,61*
АГ II ст. Лептин нг/мл	5,58 ± 0,27	6,42 ± 0,43	6,54 ± 0,49	6,68 ± 0,53	6,73 ± 0,57*
Адипонектин нг/мл	11,96 ± 0,86	10,38 ± 0,57	10,27 ± 0,43	9,76 ± 0,51	9,18 ± 0,39
ИЛ-6 пг/мл	7,86 ± 0,28	8,18 ± 0,31	8,23 ± 0,39	8,42 ± 0,46	8,74 ± 0,61
ИЛ-10 пг/мл	10,47 ± 0,52	11,43 ± 0,38	11,39 ± 0,51	11,57 ± 0,48*	11,84 ± 0,63*

\*:  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой.

сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ). Достоверных отличий содержания адипонектина у больных с I и II стадиями АГ не было найдено.

Жировая ткань является сложным гормонально активным органом, который играет важную роль в регуляции гомеостаза всего организма и энергетического баланса в целом [7]. В ней секретируются вещества адипокины, которые приводят к разнообразным метаболическим эффектам. Они влияют на функции и системы организма в мозге, печени, мышцах, эндотелии, иммунной системе [8].

Воспалительные нарушения при АГ можно рассматривать как фактор, определяющий во многом возникновение и течение заболевания, и причину его ухудшения, развитие и прогрессирование АГ. Механизмы воспалительных воздействий могут иметь как иммунологическую, так и гемодинамическую, интоксикационную и генетическую основу.

Механизмы повреждающего действия иммунологических нарушений представляют собой гиперкоагуляцию вследствие нарушения регуляторной функции прокоагулянтов, активацию  $\beta$ -липоцититив и комплемента с образованием иммунных комплексов, а также образование провоспалительных цитокинов [9]. Оценка этих изменений может служить индексом коморбидности и, таким образом, отягощать течение АГ с коморбидной патологией и, возможно, являться дифференциально-диагностическим критерием прогрессирования заболевания.

## Выводы

1. У больных артериальной гипертензией при изолированном течении и в сочетании с сахарным диабетом был повышен уровень лептина и снижен уровень адипонектина и только при сочетании с ожирением и при коморбидной патологии с ожирением и сахарным диабетом они достигали достоверности.

2. Уровни интерлейкинов 6 и 10 у больных изолированной артериальной гипертензией и при сочетании с сахарным диабетом были повышены в сравнении с контрольной группой и только при сочетании с ожирением и в коморбидности с сахарным диабетом и ожирением такое повышение было достоверным.

**Перспективы дальнейших исследований.** Изучение гормонов жировой ткани и маркеров воспаления будет способствовать улучшению диагностики артериальной гипертензии с коморбидной патологией (сахарным диабетом и ожирением).

## Список литературы

- [1] Josefson J. The Impact of Pregnancy Nutrition on Offspring Obesity / J. Josefson // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 111. – №1. – P. 50–52.
- [2] Лептин и метаболический синдром / О.А. Беркович, Е.И. Баранова, О.Д. Беляева, Е.А. Чубенко // *Российский физиологический журнал*. – 2010. – №10. – Т. 96. – С. 945–965.
- [3] Титов В.Н. Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома / В.Н. Титов // *Клиническая медицина*. – 2014. – №4. – С. 20–29.
- [4] Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани / М.А. Дружиллов, О.Ю. Дружилова, Ю.Е. Бетелева, Т.Ю. Кузнецова // *Российский кардиологический журнал*. – 2015. – №4(120). – С. 111–117.
- [5] Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 408 с.

- [6] 24-Hour ambulatory blood pressure associates inversely with prostaglandin F (2 $\alpha$ ), interleukin-6 and F(2)-isoprostane formation in a Swedish population of older men / J. Helmersson-Karlqvist, K. Björklund-Bodegård, A. Larsson, S. Basu // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2012. – Vol. 5(2). – P. 145–53.
- [7] Соломонова Е. Жировая ткань и адипокины: метаболические эффекты адипокинов при ожирении и сопутствующих ему заболеваниях / Е. Соломонова, А. Вербовой. – Saarbrücken: Lambert acad. publ., 2012. – 115 с.
- [8] Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган / В. Шварц // *Проблемы эндокринологии*. – 2009. – Т. 55. – №1. – С. 38–44.
- [9] Levi M. Inflammation and coagulation / M. Levi, T. van der Poll // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. 26–34.

## References

- [1] Josefson J. (2011). The Impact of Pregnancy Nutrition on Offspring Obesity. *Pediatrics*, 111, 50–52. doi: 10.1016/j.jada.2010.10.015.
- [2] Berkovich, O. A., Baranova, E. I., Belyaeva, O. D., & Chubenko, E. A. (2010). Leptin i metabolicheskij sindrom [Leptin and metabolic syndrome]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal*, 10, 945–965. [in Russian].
- [3] Titov, V. N. (2014). *Leptin i adiponektin v patogeneze metabolicheskogo sindroma* [Leptin and adiponektin in pathogenesis of metabolic syndrome]. *Klinicheskaya medicina*, 4, 20–29. [in Russian].
- [4] Druzhilov, M. A., Druzhilova, O. Yu., Beteleva, Y. E., & Kuznetsova, T. Y. (2015). *Ozhirenie kak faktor serdечно-sosudistogo riska: akcent na kachestvo i funktsional'nuyu aktivnost' zhirovoy tkani* [Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 4, 111–117. [in Russian]. doi: http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-4-111-117.
- [5] Kettlinskij, S. A., & Simbircev, A. S. (2008). *Citokiny* [Cytokines]. Saint Petersburg: Foliant. [in Russian].
- [6] Helmersson-Karlqvist, J., Björklund-Bodegård, K., Larsson, A., & Basu, S. (2012). 24-Hour ambulatory blood pressure associates inversely with prostaglandin F (2 $\alpha$ ), interleukin-6 and F(2)-isoprostane formation in a Swedish population of older men. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 5, 145–53.
- [7] Solomonoval, E., & Verboval, A. (2012). *Zhirovaya tkan' i adipokiny* [Adipose tissue and adipokines]. Saarbrücken: Lambert acad. publ. [in Russian].
- [8] Schwarz, B. (2009). Zhirovaya tkan' kak e'ndokrinnyj organ [Adipose tissue as an endocrine organ]. *Problemy e'ndokrinologii*, 55, 38–44. [in Russian].
- [9] Levi, M., & van der Poll, T. (2010). Inflammation and coagulation. *Crit. Care Med.*, 38, 26–34.

## Сведения об авторе:

Шелест Б. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних и профессиональных болезней, Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины.

## Відомості про автора:

Шелест Б. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх і професійних хвороб, Харківський національний медичний університет МОЗ України.

## Information about the author:

Shelest B. O., PhD, Assistant Professor of Department of Internal and Occupational Diseases, Kharkiv National Medical University Ministry of Health, Ukraine.

## Конфликт интересов:

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

Надійшло до редакції / Received: 05.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 19.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 10.02.2017

## Оцінювання генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння

П. Г. Кравчун, О. І. Кадикова, Н. Г. Риндіна, С. О. Крапівко, Р. В. Паштіані

Харківський національний медичний університет, Україна

**Мета роботи** – оцінити генотипи поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння.

**Матеріали та методи.** З метою дослідження здійснили комплексне обстеження 222 хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) та ожирінням, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, що є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 та клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Групу порівняння становили 115 хворих на ІХС із нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Групи порівняні за віком і статтю. У дослідження не включали хворих із важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

**Результати.** У контрольній групі був такий розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln): носіями алеля А були 15 осіб, що становило 42,86 %, алеля G – 20 осіб (57,14 %); генотипи G/A, A/A і G/G мали 15 (42,86 %), 7 (20 %) та 13 (37,14 %) осіб відповідно. Носіями алеля А були 42 хворі на ІХС, що дорівнювало 36,52 %, алеля G – 73 пацієнти (63,48 %). Генотипи G/A, A/A і G/G мали 47 (40,87 %), 20 (17,39 %) та 48 (41,74 %) хворих на ІХС відповідно.

У групі хворих із поєднаним перебігом ІХС та ожиріння носіями алеля А були 71 пацієнт (31,98 %), алеля G – 151 особа (68,02 %); генотипів G/A, A/A і G/G – 81 (36,49 %), 33 (14,87 %) та 108 (48,64 %) відповідно. Порівняння частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) між групами показало наявність вірогідних відмінностей щодо алелів А, G і генотипу G/G. У хворих на ІХС та ожиріння частіше зустрічався алель G на 10,88 % та генотип G/G на 11,5 %, ніж у контрольній групі. Алель А на 10,88 % частіше траплявся в контрольній групі, ніж у хворих на ІХС та ожиріння ( $p < 0,05$ ).

Вірогідних відмінностей між групою хворих на ІХС і контрольною групою щодо розподілу частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) не знайдено ( $p > 0,05$ ).

**Висновки.** За результатами нашого дослідження, алель G і генотип G/G поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС асоційовано з наявністю ожиріння.

### Ключові слова:

генетичний поліморфізм, лептин, ішемічна хвороба серця, ожиріння.

### Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 139–142

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95611

E-mail: kadikova.olga@mail.ru

## Оценка генотипов полиморфизма гена лептина (Arg223Gln) у больных ишемической болезнью сердца и ожирением

П. Г. Кравчун, О. И. Кадыкова, Н. Г. Рындина, С. А. Крапивоко, Р. В. Паштиани

**Цель работы** – оценить генотипы полиморфизма гена лептина (Arg223Gln) у больных ишемической болезнью сердца и ожирением.

**Материалы и методы.** С целью исследования проведено комплексное обследование 222 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ожирением, находившихся на лечении в кардиологическом отделении КУЗ Харьковской городской клинической больницы № 27, которая является базовым лечебным заведением кафедры внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии Харьковского национального медицинского университета МОЗ Украины. Группу сравнения составили 115 больных ИБС с нормальной массой тела. В контрольную группу вошло 35 практически здоровых лиц. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. В исследование не включали больных с тяжелой сопутствующей патологией органов дыхания, пищеварения, почек и лиц с онкологическими заболеваниями.

**Результаты.** В контрольной группе имело место следующее распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена лептина (Arg223Gln): носителями аллеля А были 15 человек, что составило 42,86 %, аллеля G – 20 человек (57,14 %); генотипы G/A, A/A и G/G имели 15 (42,86 %), 7 (20 %) и 13 (37,14 %) человек соответственно. Носителями аллеля А были 42 больных ИБС, что составило 36,52 %, аллеля G – 73 пациента (63,48 %). Генотипы G/A, A/A и G/G имели 47 (40,87 %), 20 (17,39 %) и 48 (41,74 %) больных ИБС соответственно.

В группе больных с сочетанным течением ИБС и ожирения носителями аллеля А был 71 пациент (31,98 %), аллеля G – 151 человек (68,02 %); генотипов G/A, A/A и G/G – 81 (36,49 %), 33 (14,87 %) и 108 (48,64 %) соответственно. Сравнение частоты выявления аллелей и генотипов полиморфизма гена лептина (Arg223Gln) между группами показало наличие достоверных различий по аллелям А, G и генотипу G/G. У больных ИБС и ожирением чаще встречался аллель G на 10,88 % и генотип G/G на 11,5 %, чем в контрольной группе. Аллель А на 10,88 % чаще встречался в контрольной группе, чем у больных ИБС и ожирением ( $p < 0,05$ ).

Достоверных различий между группой больных ИБС и контрольной группой по распределению частоты выявления аллелей и генотипов полиморфизма гена лептина (Arg223Gln) найдено не было ( $p > 0,05$ ).

**Выводы.** По результатам нашего исследования, аллель G и генотип G/G полиморфизма гена лептина (Arg223Gln) у больных ИБС ассоциированы с наличием ожирения.

### Ключевые слова:

генетический полиморфизм, лептин, ишемическая болезнь сердца, ожирение.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 139–142

**Key words:**

genetic polymorphism, leptin, coronary heart disease, obesity.

**Zaporozhye**

medical journal

2017; 19 (2), 139–142

## Assessment of leptin gene (Arg223Gln) genotypes polymorphism in patients with coronary heart disease and obesity

P. G. Kravchun, O. I. Kadykova, N. G. Ryndina, S. O. Krapivko, R. V. Pashtiani

**Aim of study** – to estimate leptin gene (Arg223Gln) genotypes polymorphism in patients with coronary heart disease and obesity.

**Materials and Methods.** 222 patients with the coronary heart disease (CHD) and obesity have been comprehensively examined. All patients were on treatment in cardiologic unit of KUZ of the Kharkiv city hospital № 27, which is the basic clinic of Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology of the Kharkiv National Medical University of MH of Ukraine. The comparison group consisted of 115 ischemic heart disease patients with normal body weight. 35 practically healthy persons formed the control group. Groups were comparable in age and sex. The study didn't include the patients with the serious accompanying pathology of respiratory organs, digestion, kidneys and persons with oncological diseases.

**Results.** In the control group there was the following distribution of leptin gene (Arg223Gln) alleles and genotypes polymorphism frequency: 15 people were allele A that made 42.86 %, allele G – 20 people (57.14 %); genotypes G/G, A/A and G/G had 15 (42.86 %), 7 (20 %) and 13 (37.14 %) persons respectively. 42 patients with CHD were allele A, which made 36.52 %, allele G – 73 patients (63.48 %). Genotypes G/G, A/A and G/G had 47 (40.87 %), 20 (17.39 %) and 48 (41.74%) patients with CHD respectively. In group of patients with combination of CHD and obesity 71 patients (31.98 %) were allele A, allele G – 151 people (68.02 %); genotypes G/G, A/A and G/G – 81 (36.49 %), 33 (14.87 %) and 108 (48.64 %) respectively. Comparison of leptin gene (Arg223Gln) alleles and genotypes polymorphism frequency of detection between groups showed the reliable differences of alleles A, G and a genotype G/G. In patients with CHD and obesity allele G was 10.88 % more and genotype G/G was 11.5 % more, than in the control group. Allele A was 10.88 % more in the control group, than in patients with CHD and obesity ( $p < 0.05$ ). Reliable differences between group of CHD patients and the control group in distribution of detected alleles and genotypes frequency of leptin gene (Arg223Gln) polymorphism were not found ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** By results of the study allele G and a genotype G/G of leptin gene (Arg223Gln) polymorphism in patients with CHD has been associated with obesity.

Дослідження в кардіології за останні роки довели вплив лептину на виникнення та прогресування серцево-судинних захворювань, через кореляцію з такими чинниками кардіоваскулярного ризику, як концентрація ліпідів, рівень артеріального тиску, порушення гемостазу та запалення [1,2].

Вважається, що ряд поліморфізмів гена лептинового рецептора можуть відігравати важливу роль у регуляції функціонування цього рецептора та в патофізіологічних механізмах розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) й ожиріння.

Нині відомо кілька поліморфізмів гена рецептора лептину: Q223R, K656N, K109R, T34C3, G 1019A. Серед них поліморфізм A223G досліджується найчастіше. Поліморфізм A223G локалізований у 6 екзоні екстрацелюлярної ділянки рецептора лептину в С домені, що має лептин-зв'язувальну зону та призводить до одниничної амінокислотної заміни глютаміну (Gln) на аргінін (Arg) у кодоні 223 й зумовлює вимірювання функціональної активності лептинового рецептора [3,4].

Результатів досліджень генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння ми не знайшли, що зумовило надалі цікавість до досліджень.

### Мета роботи

Оцінити генотипи поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння.

### Матеріали і методи дослідження

З метою дослідження здійснене комплексне обстеження 222 хворих з ІХС та ожирінням, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, котра є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 та клінічної імунології та алергології Харківського національного

медичного університету МОЗ України. Групу порівняння становили 115 хворих на ІХС із нормальною масою тіла. До контрольної групи ввійшли 35 практично здорових осіб. Групи порівняння за віком і статтю. У дослідження не включали хворих із важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз встановлювався відповідно до чинних наказів МОЗ України.

Усім хворим здійснили загальноклінічні та інструментальні обстеження.

Дослідження поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину виконали методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів із використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» (ТОВ НВФ «Літех», Російська Федерація). Виділення ДНК із цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» (ТОВ НВФ «Літех», Російська Федерація) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалась відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ( $p^2 + 2 \cdot p \cdot q + q^2 = 1$ ). Згідно з Гельсінською декларацією, всі пацієнти були поінформовані про клінічне дослідження та дали згоду на визначення поліморфізму гена, що досліджували.

Статистичне опрацювання даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Для порівняння розподілу частот алелів і генотипів між групами використовували критерії  $\chi^2$  Пірсона та Фішера. Статистично вірогідними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Розподіл частот алелів і генотипів досліджуваного поліморфного маркера відповідав рівновазі Харді-Вайнберга.

Під час аналізу розподілу частот алелів і генотипів гена проводились порівняння з даними, що отримані

в європейських популяціях, за допомогою бази даних dbSNP Національного центру біотехнологічної інформації США [5].

У контрольній групі був такий розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln): носіями алеля А були 15 осіб, що становило 42,86 %, алеля G – 20 осіб (57,14 %); генотипи G/A, A/A і G/G мали 15 (42,86 %), 7 (20 %) і 13 (37,14 %) осіб відповідно (табл. 1).

Носіями алеля А були 42 хворі на ІХС, що дорівнювало 36,52 %, алеля G – 73 пацієнти (63,48 %). Генотипи G/A, A/A і G/G мали 47 (40,87 %), 20 (17,39 %) та 48 (41,74 %) хворих на ІХС відповідно.

У групі хворих із поєднаним перебігом ІХС та ожиріння носіями алеля А був 71 пацієнт (31,98 %), алеля G – 151 особа (68,02 %); генотипи G/A, A/A і G/G – 81 (36,49 %), 33 (14,87 %) та 108 (48,64 %) відповідно.

Порівняння частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) між групами показало наявність вірогідних відмінностей щодо алелів А, G і генотипу G/G. У хворих на ІХС та ожиріння частіше зустрічався алель G на 10,88 % та генотип G/G на 11,5 %, ніж у контрольній групі. Алель А – на 10,88 % частіше в контрольній групі, ніж у хворих на ІХС та ожиріння ( $p < 0,05$ ). Вірогідні відмінності між групою хворих на ІХС і контрольною групою щодо розподілу частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) не знайдені ( $p > 0,05$ ).

У науковій літературі цей поліморфізм найчастіше позначають як Q223R, а алельні форми гена рецептора до лептину позначаються як 223Q і 223R. Поширеність алелів значуще відрізняється в різних країнах та етнічних групах, а саме: частота 223 R алеля для азіатів значно вище, ніж для інших етнічних груп – до 0,85 [6]. Поширеність 223R алеля у здорових європейців, за даними різних авторів, становить від 0,41 (Велика Британія) до 0,44 (Нідерланди) [7,8].

Розподіл алелів і генотипів поліморфних маркерів гена лептину (Arg223Gln) в обстежених хворих за результатами нашого дослідження відповідав даним, що отримані в європейських популяційних дослідженнях [4,9,10].

## Висновки

За результатами нашого дослідження, алель G і генотип G/G поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС асоційовано з наявністю ожиріння.

## Список літератури

- [1] Серкова В.К. Лептин у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом / В.К. Серкова // Український кардіологічний журнал. – 2011. – №3. – С. 19–23.
- [2] Karbowska J. Leptin as a mediator between obesity and cardiac dysfunction / J. Karbowska, Z. Kochan // Postepy Hig Med Dosw. – 2012. – Vol. 66. – P. 267–274.
- [3] The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and pre-dicts a small percentage of body weight and body composition variability / N. Yiannakouris, M. Yannakoulia, L. Melistas et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – №9. – P. 4434–4439.
- [4] Leptin levels and leptin receptor polymorphism frequency in healthy populations / C.C. Ragin, C. Dallal, M. Okobia et al. // Infect Agent Cancer. – 2009. – Vol. 10. – №4. – Suppl. I. – P. S13.
- [5] National Center for Biotechnology Information, dbSNP database. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>.
- [6] Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or as-sociation of sequence

**Таблиця 1.** Частота виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у групах хворих і у групі контролю, n (%)

Генетичні маркери	ІХС (n=115)	ІХС+ожиріння (n=222)	Контрольна група (n=35)
Алель А	42 (36,52 %)	71 (31,98 %)*	15 (42,86 %)
Алель G	73 (63,48 %)	151 (68,02 %)*	20 (57,14 %)
Генотип G/A	47 (40,87 %)	81 (36,49 %)	15 (42,86 %)
Генотип A/A	20 (17,39 %)	33 (14,87 %)	7 (20 %)
Генотип G/G	48 (41,74 %)	108 (48,64 %)*	13 (37,14 %)

\*: вірогідність відмінностей між групою порівняння та контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

- variants with obesity / N. Matsuoka, Y. Ogawa, K. Hosoda et al. // Diabetologia. – 1997. – Vol. 40. – №10. – P. 1204–1210.
- [7] Genetic factors as predictors of weight gain in young adult Dutch men and women / C.T. van Rossum, B. Hoebee, J.C. Seidell et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2002. – Vol. 26. – №4. – P. 517–528.
  - [8] A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women / N.D. Quinton, A.J. Lee, R.J. Ross et al. // Hum. Genet. – 2001. – Vol. 108. – №3. – P. 233–236.
  - [9] Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects / A. Constantin, G. Costache, A.V. Sima et al. // Biochem Biophys Res Commun. – 2010. – Vol. 391(1). – P. 282–286.
  - [10] Relationship between obesity and Leptin (G-2548A) and Leptin receptor (668A>G (Q223R)) gene polymorphisms in Turkish population / A. Rustemoglu, S. Sahin, T. Tasliyurt et al. // Endocrine Abstracts. – 2012. – Vol. 29. – P. 1273.

## References

- [1] Serkova, V. K., Kobrinchuk, Yu. L., & Romanova, V. A. (2011) Leptin u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdca v sochetanii s sakharnym diabetom [Leptin in patients with coronary heart disease in combination with diabetes mellitus]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 3, 19–23. [in Ukrainian].
- [2] Karbowska, J., & Kochan, Z. (2012) Leptin as a mediator between obesity and cardiac dysfunction. *Postepy Hig Med Dosw*, 66, 267–274. doi: 10.5604/17322693.997817.
- [3] Yiannakouris, N., Yannakoulia, M., Melistas, L., Chan, J. L., Klimis-Zacas, D., & Mantzoros, C. S. (2001) The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and pre-dicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 86(9), 4434–4439. doi: 10.1210/jcem.86.9.7842.
- [4] Ragin, C. C., Dallal, C., Okobia, M., Modugno, F., Chen, J., Garte, S., & Taioli, E. (2009) Leptin levels and leptin receptor polymorphism frequency in healthy populations. *Infect Agent Cancer*, 10(4), 1, S13. doi: 10.1186/1750-9378-4-S1-S13.
- [5] National Center for Biotechnology Information, dbSNP database. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>.
- [6] Matsuoka, N., Ogawa, Y., Hosoda, K., Matsuda, J., Masuzaki, H., Miyawaki, T., et al. (1997). Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or as-sociation of sequence variants with obesity. *Diabetologia*, 40(10), 1204–1210. doi: 10.1007/s001250050808.
- [7] van Rossum, C. T., Hoebee, B., Seidell, J. C., Bouchard, C., van Baak, M. A., de Groot, C. P., et al. (2002) Genetic factors as predictors of weight gain in young adult Dutch men and women. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*, 26(4), 517–528. doi: 10.1038/sj.ijo.0801964.
- [8] Quinton, N. D., Lee, A. J., Ross, R. J., Eastell, R., & Blakemore, A. I. (2001) A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Hum. Genet.*, 108(3), 233–236. doi: 10.1007/s004390100468.
- [9] Constantin, A., Costache, G., Sima, A. V., Glavce, C. S., Vladica, M., & Popov, D. L. (2010) Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects. *Biochem Biophys Res Commun*, 391(1), 282–286. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.11.050.
- [10] Rustemoglu, A., Sahin, S., Tasliyurt, T., Kutluturk, F., & Guven, H. (2012) Relationship between obesity and Leptin (G-2548A) and Leptin receptor (668A>G (Q223R)) gene polymorphisms in Turkish population. *Endocrine Abstracts*, 29, 1273.

## Відомості про авторів:

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

Кадикова О. І., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Риндіна Н. Г., д-р мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Крапівко С. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Паштіані Р. В., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

### **Сведения об авторах:**

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

Кадыкова О. И., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Рындина Н. Г., д-р мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Крапивко С. А., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Паштиани Р. В., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

### **Information about authors:**

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

Kadykova O. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Ryndina N. G., MD, PhD, DSci, Assistant professor, Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Krapivko S. O., MD, PhD, Assistant, Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Pashtiani R. V., MD, PhD, Assistant Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

---

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

---

Надійшло до редакції / Received: 01.02.2017

Після доопрацювання / Revised: 10.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 02.03.2017

## Предиктори затяжного перебігу позалікарняної пневмонії

В. В. Сиволап, Л. О. Курілець, А. О. Ярош, М. С. Потапенко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Затяжний перебіг позалікарняної пневмонії спостерігається майже у 30 % хворих та асоціюється зі збільшенням ускладнень, тривалості перебування у стаціонарі, витрат на лікування, смертності.

**Мета роботи** – з'ясувати предиктори затяжного перебігу позалікарняної пневмонії.

**Матеріали та методи.** У рандомізованому контрольованому проспективному відкритому дослідженні взяли участь 100 хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи. Середній вік хворих – 43,63 ± 14,58 року, чоловіків – 59 %. Хворі були поділені на дві групи залежно від характеру перебігу пневмонії: затяжний (понад 21 день) перебіг захворювання мали 15 хворих, решта осіб (n=85) одужали протягом 3 тижнів. У першу добу госпіталізації всім хворим виконали загально-клінічне та рентгенологічне обстеження, лабораторні дослідження, імунограму, АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, дослідження функції зовнішнього дихання, трансторакальну ехокардіографію, розрахована швидкість клубочкової фільтрації за формулою Кокрофт–Голта.

**Результати.** Хворі на позалікарняну пневмонію 3 групи з затяжним перебігом становили 15 % від загальної кількості пацієнтів, яких залучили до нашого дослідження, та мали на 65 % більшу тривалість стаціонарного лікування. За даними логістичної регресії, предикторами затяжного перебігу позалікарняної пневмонії є цукор крові натще, швидкість клубочкової фільтрації за Кокрофт–Голтом, час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, індекс ваги тіла, ЧСС, швидкість кровотоку в легеневій артерії, резервний об'єм вдиху. Незалежними факторами ризику затяжного перебігу позалікарняної пневмонії є такі вихідні показники: вміст цукру крові менший ніж 4,8 ммоль/л, швидкість клубочкової фільтрації менша за 82 мл/хв, індекс ваги тіла менший за 23,12 кг/м<sup>2</sup>, час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів понад 370 с.

**Висновки.** Незалежними факторами ризику затяжного перебігу позалікарняної пневмонії є вміст цукру крові (Odds Ratio = 27,87; p = 0,037), швидкість клубочкової фільтрації (OR = 16,95; p = 0,011), індекс ваги тіла (OR = 19,72; p = 0,030), час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (OR = 37,02; p = 0,011).

### Ключові слова:

позалікарняна пневмонія, затяжний перебіг, предиктори.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 143–150

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95673

E-mail: vitaliysyvolap@rambler.ru

## Предикторы затяжного течения внебольничной пневмонии

В. В. Сиволап, Л. О. Курілець, А. А. Ярош, М. С. Потапенко

Затяжное течение внебольничной пневмонии наблюдается почти у 30 % больных и ассоциируется с увеличением осложнений, длительностью пребывания в стационаре, расходов на лечение, смертности.

**Цель работы** – выяснить предикторы затяжного течения внебольничной пневмонии.

**Материалы и методы.** В рандомизированном контролируемом проспективном открытом исследовании принимало участие 100 больных внегоспитальной пневмонией 3 группы. Средний возраст больных – 43,63 ± 14,58 года, мужчин – 59 %. Больные были разделены на две группы в зависимости от характера течения пневмонии: затяжное (более 21 дня) течение заболевания было у 15 больных, остальные (n=85) выздоровели в течение 3 недель. В первые сутки госпитализации всем больным выполнено общеклиническое и рентгенологическое обследование, лабораторные исследования, иммунограмма, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, исследование функции внешнего дыхания, трансторакальная эхокардиография, рассчитана скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофт–Голта.

**Результаты.** Больные внегоспитальной пневмонией 3 группы с затяжным течением составили 15 % от общего количества привлеченных к нашему исследованию пациентов и имели на 65 % большую продолжительность стационарного лечения. По данным логистической регрессии, предикторами затяжного течения внегоспитальной пневмонии является сахар в крови натощак, скорость клубочковой фильтрации по Кокрофт–Голту, время АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, индекс массы тела, ЧСС, скорость кровотока в лёгочной артерии, резервный объём вдоха. Независимыми факторами риска затяжного течения внегоспитальной пневмонии являются такие исходные показатели: содержание сахара в крови менее 4,8 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации менее 82 мл/мин, индекс массы тела менее 23,12 кг/м<sup>2</sup>, время АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов – 370 с.

**Выводы.** Независимыми факторами риска затяжного течения внегоспитальной пневмонии являются: содержание сахара крови (Odds Ratio = 27,87; p = 0,037), скорость клубочковой фильтрации (OR = 16,95; p = 0,011), индекс массы тела (OR = 19,72; p = 0,030), время АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (OR = 37,02; p = 0,011).

### Ключевые слова:

внегоспитальная пневмония, затяжное течение, предикторы

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 143–150

## Predictors of a prolonged course of community-acquired pneumonia

V. V. Syvolap, L. O. Kurilets, A. O. Yarosh, M. S. Potapenko

Almost 30 % of patients with community-acquired pneumonia have prolonged duration and association with increase of complications, length of hospital stay, treatment costs and mortality.

**Aim:** To find the predictors of community-acquired pneumonia prolonged course.

**Material and Methods.** 100 patients with community-acquired pneumonia group 3 were included in the randomized, controlled, prospective open study. The average age of patients was 43.63 ± 14.58 years, 59 % were men. Patients were divided into two

### Key words:

pneumonia, prolonged course, predictors.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (2), 143–150

groups depending on the character and severity of pneumonia: prolonged course (more than 21 days) was in 15 patients, other (n=85) recovered within 3 weeks. All patients have been examined on the first day of hospitalization by general clinical and X-ray examination, laboratory tests, immunogram, ADP-induced platelet aggregation, the study of respiratory function, transthoracic echocardiography; glomerular filtration rate was calculated by Cockcroft-Gault formula.

**Results and Discussion.** Patients with community-acquired pneumonia group 3 with a prolonged duration represented 15 % of the total number involved in our study patients, and had 65 % more length of hospital stay. According to logistic regression model the predictors of prolonged duration of community-acquired pneumonia are a fasting blood sugar, glomerular filtration rate by Cockcroft-Gault, time of ADP-induced platelet aggregation, body mass index, heart rate, blood flow in the pulmonary artery, the reserve volume of inhalation. There are independent risk factors for community-acquired pneumonia with prolonged duration: blood glucose level less than 4.8 mmol/L, glomerular filtration rate less than 82 mL/min, body mass index less than 23.12 kg/m<sup>2</sup>, the time of ADP-induced platelet aggregation is 370 s.

**Conclusions.** Independent risk factors for community-acquired pneumonia with prolonged duration are: blood glucose level (Odds Ratio=27.87; p=0.037), glomerular filtration rate (OR=16.95; p=0.011), body mass index (OR=19.72; p=0.030), time of ADP-induced platelet aggregation (OR=37.02; p=0.011).

Під «затяжною» або «повільно регресуючою» позалікарняною пневмонією розуміють такі випадки захворювання, коли рентгенологічні зміни зберігаються достатньо тривалий час і перевищують очікувані терміни зворотного розвитку вогнищево-інфільтративних змін у легенях [1]. Затяжна пневмонія, на думку S. N. Kirtland і R. H. Winterbauer, це – «повільний регрес рентгенологічних змін в імункомпетентних хворих, що характеризується зменшенням розмірів пневмонічної інфільтрації менш ніж на 50 % на кінець другого тижня та неповним регресом на четвертому тижні від початку захворювання за умов поліпшення клінічної картини, зокрема досягнення апірексії тощо, на тлі антибактеріальної терапії» [2].

Тільки 30 % хворих на позалікарняну пневмонію мають задовільний рентгенологічний регрес інфільтрації легень на 10 добу та майже 70 % – через місяць від початку захворювання [3], тобто майже у 30 % хворих спостерігається затяжний перебіг позалікарняної пневмонії. Провідна роль у розвитку затяжних пневмоній належить зниженню імунної відповіді внаслідок змін специфічних і неспецифічних факторів захисту: зниження активності Т-і В-лімфоцитів, зменшення синтезу інтерферонів, пригнічення комплементу та фагоцитозу, порушення активності макрофагів, що сприяє повільному регресу запального вогнища в легенях. Чинники уповільненого відновлення легеневої тканини дуже різноманітні та пов'язані з характеристиками збудника, факторами макроорганізму, особливостями клінічного перебігу захворювання [4]. Але остаточно не визначено прогностичне значення низки інструментальних, лабораторних показників, що можуть мати потенційний вплив на перебіг позалікарняної пневмонії та її наближені та віддалені наслідки.

## Мета роботи

З'ясувати предиктори затяжного перебігу позалікарняної пневмонії.

## Матеріали і методи дослідження

У проспективному відкритому дослідженні взяли участь 100 хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи. Хворі залучались до дослідження після підписання інформованої згоди. Дослідження виконане в пульмонологічному відділенні КУ «6 міська лікарня» м. Запоріжжя, що є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ЗДМУ (завідувач кафедри – професор

В. В. Сиволан). Середній вік хворих становив 43,63 ± 14,58 року (M ± SD), чоловіків було 59 (59 %). Хворих поділили на дві групи залежно від характеру перебігу пневмонії. До першої групи увійшли хворі (n=15) на позалікарняну пневмонію 3 групи з затяжним (понад 21 день) перебігом захворювання. Середній вік хворих першої групи становив 44,33 ± 14,24 року (M ± SD), чоловіків – 8 (53,3 %). До другої групи увійшло 85 хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи, які одужали протягом двох–трьох тижнів лікування. Середній вік хворих другої групи – 43,14 ± 14,29 року (M ± SD), чоловіків було 51 (60 %). Групи хворих зіставні за віком і статтю, за вагою тіла (69,00 ± 13,10 кг проти 77,61 ± 18,53 кг, p=0,088), індексом ваги тіла (23,37 ± 4,23 кг/м<sup>2</sup> проти 25,82 ± 5,55 кг/м<sup>2</sup>, p=0,107), площею поверхні тіла, супутньою патологією. Діагноз позалікарняної пневмонії встановлювався на підставі клініко-рентгенологічних даних згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [5].

У першу добу госпіталізації всім хворим виконали загально-клінічне та рентгенологічне обстеження, лабораторні дослідження (загальні аналізи крові та сечі, креатинін, загальний холестерин і його фракції, тригліцериди, глюкоза, натрій, калій крові, визначення вмісту АЛТ, загальний білок крові), дослідження функції зовнішнього дихання, трансторакальну ехокардіографію на ультразвуковому діагностичному приладі "My Lab 50 CV XVision" (Esaote, Італія) з використанням фазованого датчика PA230E 2–4 МГц (Esaote, Італія) в М; В; РW; СW; CFM; TV режимах, виконані розрахунки показників за шкалою PORT, швидкості клубочкової фільтрації – за формулою Кокрофт–Голта.

Дослідження імунограми виконані шляхом фенотипування лімфоцитів у тестах розеткоутворення з частками, що вкриті моноклональними антитілами. Для фенотипування лімфоцитів використані корпускулярні діагностикуми, котрі вкриті моноклональними антитілами до CD3 (загальні Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери), CD8 (цитотоксичні Т-лімфоцити, супресори), CD16 (природні кілери), CD22 (В-лімфоцити), CD25 (рецептор до інтерлейкіну-2). Титр комплементу визначений за 50 % гемолізу. Імуноглобуліни класів G, A, M визначені методом радіальної імунодифузії в агаровому гелі за Манчіні з використанням моноспецифічних сироваток. Для визначення рівнів циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові використаний метод нефелометрії, що заснований на різній розчинності мономерів імуноглобулінів у складі імунних комплексів за наявності в середовищі

поліетиленгліколю (ПЕГ-6000). Показники фагоцитарної активності нейтрофілів оцінені в тестах спонтанного та стимульованого мікробними полісахаридами фагоцитозу. Визначили поглинальну здатність нейтрофілів із підрахунком фагоцитарного показника, фагоцитарного індексу, бактеріальної активності нейтрофілів за допомогою тесту відновлення ними нітросинього тетразоліа [6].

Агрегацію тромбоцитів визначали за методом G. Vorn [7]. Дослідження здійснили на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 «SOLAR» (Республіка Білорусь). Як індуктор агрегації використовували АДФ у кінцевій концентрації 5,0 мкмоль/л. Для отримання розчину АДФ використовували бактеріальну 5'-динатрієву сіль аденозин дифосфорної кислоти (Sigma-Aldrich, США). Розчин, що одержали, зберігали у склянках із льодом. Дослідження виконували не пізніше двох годин після забору крові. На отриманих агрегатограмах оцінювали максимальний ступінь ( $Ag_{max}$ ), час, швидкість агрегації, а також ступінь агрегації на п'ятій хвилині для АДФ.

Усі хворі отримували антибактеріальну терапію відповідно до стандартів лікування (наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.) з урахуванням індивідуальної стерпності лікарських засобів та особливостей алерго-анамнезу. У кожному випадку аналізувався перебіг захворювання, динаміка рентгенологічної картини, тривалість перебування у стаціонарі (кількість ліжок-днів).

Статистичне опрацювання матеріалів здійснювали із застосуванням пакетів програм «Statistica 6.0» (StatSoft, США) та MedCalc.10.2.0.0. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики надано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ( $M \pm SD$ ) для показників, що мали нормальний розподіл, та медіани з міжквартильним розмахом –  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$  для параметрів із розподілом, що відрізняється від нормального. Порівняння показників у групах здійснили з застосуванням критеріїв Стюдента та Манна-Уїтні відповідно. Для визначення предикторів затяжного перебігу позалікарняної пневмонії використовували метод бінарного логістичного регресійного аналізу. Чинники, що мали вірогідне прогностичне значення в однофакторному аналізі, включались до багатфакторної моделі зворотним покроковим методом для визначення незалежних предикторів. Дані наведені у вигляді відношення шансів та їхніх довірчих інтервалів. Критичні значення (cut-off value) кількісних показників, що включали до багатфакторного логістичного регресійного аналізу, визначали за допомогою ROC-аналізу. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Хворі на позалікарняну пневмонію з затяжним перебігом становили 15% (15 із 100) від загальної кількості залучених до нашого дослідження пацієнтів. Аналогічні результати отримані в дослідженнях [8–11], у них зафіксовано затяжний перебіг позалікарняної пневмонії у 7% амбулаторних хворих та у 10–24% хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні.

У нашому дослідженні хворі на позалікарняну пневмонію з затяжним перебігом мали на 65% більшу тривалість стаціонарного лікування, ніж хворі без за-

тяжного перебігу пневмонії (25,33 ± 4,99 ліжок-днів проти 15,35 ± 2,89 ліжок-днів,  $p = 0,001$ ).

За даними наукової літератури, затяжний перебіг позалікарняної пневмонії та подовження тривалості стаціонарного лікування пов'язані із неефективністю терапії. Неефективність лікування хворих на позалікарняну пневмонію є важливим прогностичним фактором смертності, що досягає майже 40% [8]. Значущість неефективності лікування також може бути підкреслена рівнем захворюваності, яка пов'язана з цим фактором, пролонгацією тривалості перебування у стаціонарі, необхідністю виконання інтенсивної терапії, ускладненнями і (непрямим чином) збільшенням витрат на лікування [10].

За переважною більшістю вихідних показників ехокардіографії, спірографії, імунограми, загальних аналізів крові та сечі, біохімічних аналізів крові групи хворих на позалікарняну пневмонію з затяжним перебігом і без вірогідно не розрізнялись між собою. Але у хворих на затяжну позалікарняну пневмонію був вірогідно нижчим на 12,0% рівень цукру у крові натще (4,34 ± 0,61 ммоль/л проти 4,95 ± 0,94 ммоль/л,  $p = 0,033$ ), менша на 23,6% швидкість клубочкової фільтрації (68,85 ± 19,07 мл/хв проти 90,13 ± 27,92 мл/хв,  $p = 0,01$ ), менша на 13,8% лінійна швидкість кровотоку в легеневій артерії (0,676 ± 0,213 м/с проти 0,784 ± 0,166 м/с,  $p = 0,028$ ), нижчий на 12,7% індекс фагоцитарної активності нейтрофілів (79,03 ± 29,78 % проти 90,49 ± 11,07 %,  $p = 0,012$ ).

У хворих на затяжну позалікарняну пневмонію та на пневмонію без затяжного перебігу майже досягла межі статистичної вірогідності різниця показників вмісту креатиніну сироватки крові (0,111 ± 0,048 мкмоль/л проти 0,097 ± 0,019 мкмоль/л,  $p = 0,056$ ), часу уповільнення трансмітрального потоку крові у фазу раннього наповнення лівого шлуночка, DT (0,178 ± 0,049 мс проти 0,157 ± 0,041 мс,  $p = 0,085$ ), резервного об'єму вдиху (0,882 [0,400; 1,370] л проти 1,400 [0,804; 1,880] л,  $p = 0,092$ ), ЧСС (100,27 ± 20,00 уд./хв проти 109,94 ± 20,09 уд./хв,  $p = 0,088$ ), часу АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (433 [236; 567] с проти 250 [57; 464] с,  $p = 0,085$ ).

Критичні значення (cut-off value) вищезазначених кількісних показників визначались за допомогою ROC-аналізу. Отримали такі точки розподілу: цукор крові  $\leq 4,8$  ммоль/л (чутливість 92,3%, специфічність 47,9%), площа під ROC-кривою 0,707 (95% ДІ 0,599–0,800;  $p = 0,003$ ); швидкість клубочкової фільтрації  $\leq 82$  мл/хв (чутливість 84,6%, специфічність 55,7%), площа під ROC-кривою 0,708 (95% ДІ 0,603–0,797;  $p = 0,0027$ ); швидкість кровотоку в легеневій артерії  $\leq 0,73$  м/с (чутливість 66,7%, специфічність 65,1%), площа під ROC-кривою 0,666 (95% ДІ 0,563–0,758;  $p = 0,0172$ ); резервний об'єм вдиху  $\leq 0,646$  л (чутливість 46,15%, специфічність – 86,15%), площа під ROC-кривою 0,672 (95% ДІ 0,557–0,774;  $p = 0,0218$ ); індекс ваги тіла  $\leq 23,12$  кг/м<sup>2</sup> (чутливість 66,7%, специфічність 64,7%), площа під ROC-кривою 0,646 (95% ДІ 0,537–0,733;  $p = 0,0527$ ); час уповільнення трансмітрального потоку крові у фазу раннього наповнення лівого шлуночка, DT  $> 0,177$  мс (чутливість 46,7%, специфічність 65,1%), площа під ROC-кривою 0,615 (95% ДІ 0,511–0,712;  $p = 0,163$ ); індекс фагоцитарної активності нейтрофілів  $\leq 93$  (чутливість 73,3%, специфічність 50,7%), площа під ROC-кривою 0,599 (95% ДІ 0,489–0,702;  $p = 0,197$ ); час АДФ-індукованої

Таблиця 1. Дані уніваріантного та мультіваріантного регресійного аналізу

Показник, одиниці вимірювань	Уніваріантний аналіз			Мультіваріантний аналіз		
	Відношення шансів, OR	Вірогідність, p	95% довірчий інтервал, CI	Відношення шансів, OR	Вірогідність, p	95% довірчий інтервал, CI
Цукор, ммоль/л	11,05	0,003	1,36–89,46	27,87	0,037	1,21–644,75
Час агрегації тромбоцитів, с	7,17	0,010	1,58–32,52	37,02	0,011	2,22–617,26
ШКФ, мл/хв	6,91	0,005	1,44–33,25	16,95	0,011	1,91–150,56
Індекс ваги тіла, кг/м <sup>2</sup>	3,67	0,023	1,15–11,72	19,72	0,030	1,33–292,45
Резервний об'єм вдиху, л	5,33	0,013	1,46–19,53			
Швидкість кровотоку в легеневій артерії, м/с	3,724	0,022	1,16–11,93			
ЧСС, уд./хв	3,31	0,036	1,04–10,56			

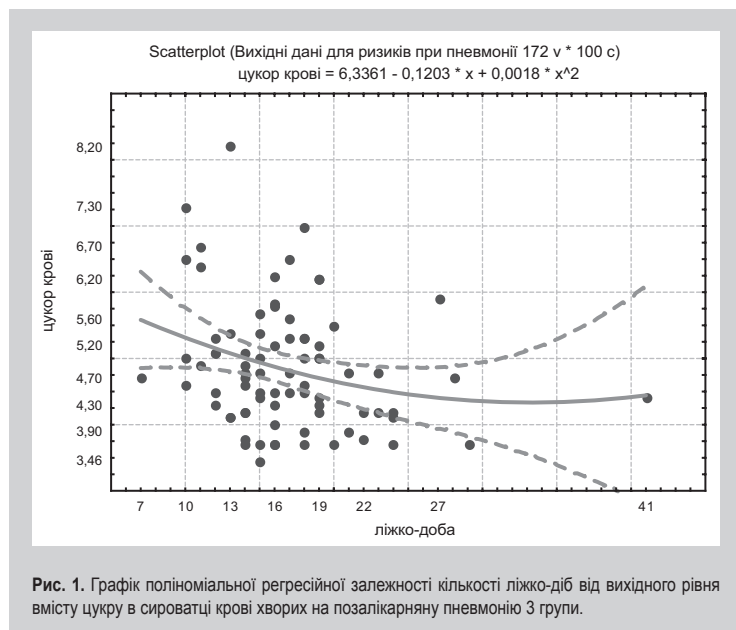


Рис. 1. Графік поліноміальної регресійної залежності кількості ліжко-днів від вихідного рівня вмісту цукру в сироватці крові хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи.

агрегації тромбоцитів >370 с (чутливість 75 %, специфічність 65,8 %), площа під ROC-кривою 0,639 (95 % ДІ 0,529–0,738;  $p = 0,129$ ); ЧСС  $\leq 100$  уд./хв (чутливість 66,67 %, специфічність 62,35%), площа під ROC-кривою 0,636 (95 % ДІ 0,534–0,730;  $p = 0,0601$ ).

За допомогою логістичного регресійного аналізу визначили предиктори затяжного перебігу позалікарняної пневмонії. Чинники, що мали вірогідне прогностичне значення в однофакторному аналізі, включалися до багатфакторної моделі для визначення незалежних предикторів. У таблиці 1 наведені дані уніваріантного та мультіваріантного регресійного аналізу.

Отже, до предикторів затяжного перебігу позалікарняної пневмонії потрапили такі показники: цукор крові натще, швидкість клубочкової фільтрації, час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, індекс ваги тіла, ЧСС, швидкість кровотоку в легеневій артерії, резервний об'єм вдиху.

Відповідно до мультіваріантного логістичного регресійного аналізу (табл. 1) незалежними факторами ризику затяжного перебігу позалікарняної пневмонії є такі вихідні показники: вміст цукру крові менший за 4,8 ммоль/л, швидкість клубочкової фільтрації менша за 82 мл/хв, індекс ваги тіла менший за 23,12 кг/м<sup>2</sup>, час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів понад 370 с.

Асоціація затяжного перебігу позалікарняної пневмонії з вірогідним зниженням вихідного рівня цукру крові на 12,0 %, можливо, пов'язана з енергодефіцитним станом,

що виникає в умовах зниженого рівня цукру. Коефіцієнт кореляції між рівнем цукру та кількістю «ліжко-днів» дорівнює ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,033$ ), зв'язок зворотний (рис. 1).

За результатами дослідження [28,30], рівні глікемії, електролітів і печінкових трансаміназ не показали діагностичного значення. Однак вони можуть виступати як вирішальні фактори щодо рішення про госпіталізацію пацієнтів із супутньою патологією.

За результатами дослідження [29], загально-клінічні та біохімічні аналізи крові показують низьку чутливість і специфічність, однак є корисними як критерії оцінювання важкості перебігу захворювання та терапевтичної відповіді. Так, лейкопенія (<4,000 лейкоцитів/мм<sup>3</sup>) асоціюється з поганим прогнозом.

Отримали вірогідне зниження на 13,8 % лінійної швидкості кровотоку в легеневій артерії під час затяжного перебігу позалікарняної пневмонії, що свідчить про зниження перфузії в малому колі кровообігу, яка, своєю чергою, викликає уповільнення репаративних процесів у вогнищі запалення. Коефіцієнт кореляції між показниками ліжко-днів та швидкості кровотоку в легеневій артерії становив ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,024$ ), що свідчить про наявність зворотного зв'язку (рис. 2).

Безумовно, суттєвий вплив на перебіг позалікарняної пневмонії чинить зниження швидкості клубочкової фільтрації. Ми вилучали з дослідження хворих із супутньою патологією нирок, що було одним із критеріїв невключення в дослідження. За нашими результатами, у хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи зниження ШКФ (за Кокрофт–Голтом) навіть на 23,6 % асоціюється зі збільшенням у 6,91 раза відношення шансів затяжного перебігу захворювання, кореляційний зв'язок ШКФ і кількості ліжко-днів прямий (рис. 3).

Обстежені хворі на затяжну позалікарняну пневмонію мали більший вміст креатиніну сироватки крові ( $0,111 \pm 0,048$  ммоль/л проти  $0,097 \pm 0,019$  ммоль/л,  $p = 0,056$ ), ніж хворі зі звичайним перебігом пневмонії. Ця різниця майже досягла межі статистичної вірогідності. Між кількістю ліжко-днів і вмістом креатиніну виявили прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,0001$ ). За результатами іншого дослідження [29], рівень сечовини більший ніж 65 мг/дл (відповідно >11 ммоль/л) був серйозним маркером тяжкості перебігу позалікарняної пневмонії.

Зниження резервного об'єму видиху є віддзеркаленням вентиляційних порушень «рестриктивного типу» та дає змогу опосередковано судити про об'єм ураження легеневої тканини. Шанси затяжного перебігу позалікарняної пневмонії збільшуються пропорційно збільшенню об'єму вогнища запалення. R. Menendez і співавт. у проспективному дослідженні (1145 пацієнтів) виявили,

що задишка, плевральний випіт, залучення у процес декількох часток легенів, 3–4 груп ризику порівняно з 1–2, а також відсутність дотримання основних принципів лікування позалікарняної пневмонії були незалежними предикторами більш тривалого часу досягнення клінічної стабілізації. Однак вік не ввійшов до цього переліку предикторів [12]. Ми також не отримали статистичного підтвердження впливу віку хворих на тривалість їхнього перебування у стаціонарі.

В іншому дослідженні (2006), що охоплювало пацієнтів тільки з важкою позалікарняною пневмонією, М. Hoogewerf і співавт. виявили, що зміна психічного стану, ацидоз і низький парціальний артеріальний тиск кисню були незалежно пов'язані зі збільшенням часу досягнення клінічної стабілізації [13].

Деякі клінічні дослідження вивчали предиктори смертності та затяжного перебігу позалікарняної пневмонії, ґрунтуючись на таких лабораторних показниках, як концентрація тромбоцитів, прокальцитонін, середній вміст проадреномедуліну,  $\text{PaCO}_2$  [14,15].

Патологічні зміни вмісту тромбоцитів у крові хворих на позалікарняну пневмонію є двофазним предиктором смертності: концентрації менше ніж 100 000 клітин/мл і більш ніж 400 000 клітин/мл асоціюються зі збільшенням ризику смертності протягом 30 днів [17].

У дорослих підвищення концентрації тромбоцитів у крові асоціювалось із високою смертністю, високим показником ризику легневих ускладнень і подовженням термінів перебування на лікуванні [18].

Смертність відповідала J-подібній кривій із мінімальним рівнем ризику смертності при концентрації тромбоцитів у крові в межах 250 г/л [19].

Також тромбоцитоз може бути предиктором значно важчого та затяжного перебігу пневмонії. Крім того, тромбоцитоз може бути індукований тривалою гіпоксією та виступати фактором ризику смертності в пацієнтів із важкими загостреннями ХОЗЛ [20].

Маркери активації тромбоцитів, у тому числі плазма-розчинний Р-селектин, розчинний CD 40 ліганд і сироватковий тромбоксан  $\text{V}_2$  значуще підвищуються в пацієнтів, які госпіталізовані з приводу негоспітальної пневмонії [16,21].

Водночас тромбоцитопенія – важливий фактор ризику тяжкого перебігу сепсису [22], а моноцитоз поліпшує прогноз [9].

Ми отримали дані, що свідчать про вплив змін агрегаційних властивостей тромбоцитів на перебіг пневмонії, зокрема подовження часу АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів понад 370 с вірогідно збільшувало відношення шансів затяжного перебігу пневмонії в 7,17 рази ( $p=0,01$ ). Але групи обстежених хворих на позалікарняну пневмонію без і з затяжним перебігом не розрізнялись вірогідно за кількістю тромбоцитів.

Цікавим є також факт збільшення ймовірності затяжного перебігу позалікарняної пневмонії у хворих з індексом ваги тіла меншим ніж  $23,12 \text{ кг/м}^2$ .

Заслуговує на увагу асоціація затяжного перебігу позалікарняної пневмонії з вірогідно меншою ЧСС у дебюті захворювання (на тлі інтоксикації та гіпертермії) та збільшенням часу уповільнення трансмітрального потоку крові у фазу раннього наповнення лівого шлуночка ( $\text{DT} > 0,177 \text{ мс}$ ), останнє свідчить про значущі

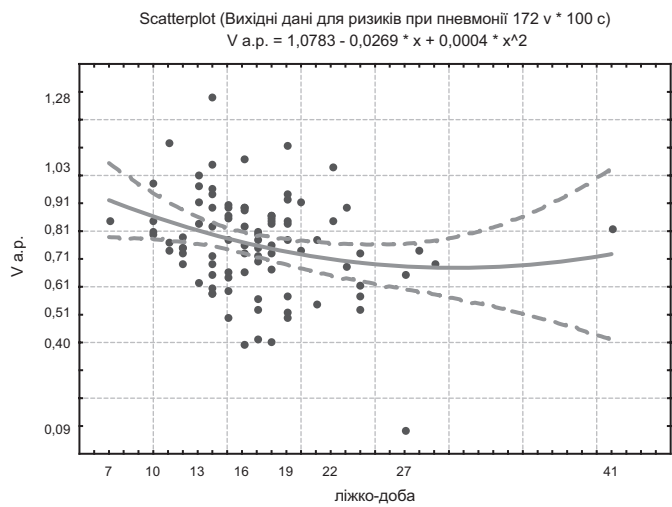


Рис. 2. Графік поліноміальної регресійної залежності кількості ліжко-днів від вихідної швидкості кровотоку в легеневій артерії у хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи.

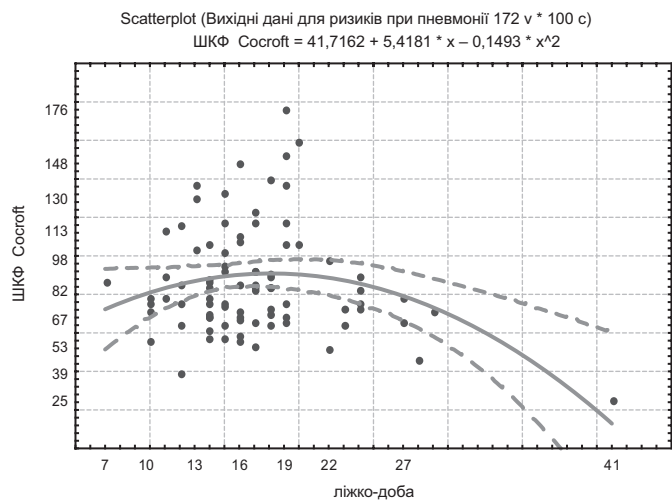


Рис. 3. Графік поліноміальної регресійної залежності кількості ліжко-днів від вихідної швидкості клубочкової фільтрації (за Кокрофт–Голтом) у хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи.

порушення діастолічної функції лівого шлуночка в цієї категорії хворих.

Беззаперечним доказом порушень імунологічної відповіді як провідного фактора у розвитку затяжних пневмоній є нижчий індекс фагоцитарної активності нейтрофілів у цієї категорії хворих ( $79,03 \pm 29,78 \%$  проти  $90,49 \pm 11,07 \%$ ,  $p=0,012$ ). В обстежених нами хворих, які мали затяжний перебіг позалікарняної пневмонії, цей показник був нижчим на 12,7%. Ми виявили негативний кореляційний зв'язок між кількістю ліжко-днів та індексом завершеності фагоцитозу ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,005$ ). Залежність кількості ліжко-днів у хворих на позалікарняну пневмонію та від фагоцитарного індексу наведена на *рисунок 4*.

У хворих на позалікарняну пневмонію дуже добре вивчені маркери запальної активності. С-реактивний білок має прогностичне значення для подальшого лікування. Високий рівень С-реактивного білка через 3–4 дні лікування або його зменшення більш ніж на 50% від

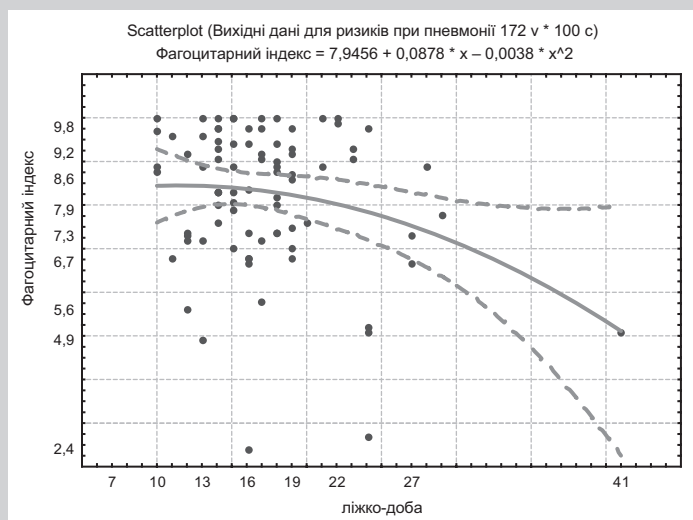


Рис. 4. Графік поліноміальної регресійної залежності кількості ліжко-днів від вихідного рівня фагоцитарного індексу у хворих на позалікарняну пневмонію 3 групи.

вихідного асоціюється з погіршенням прогнозу або розвитком ускладнень. Однак перш ніж С-реактивний білок може бути використаний у клінічній практиці, необхідно надалі вивчити та визначити його граничних значень. До того ж, є брак даних: а чи може, чи ні рівень С-реактивного білка допомогти у вирішенні питання щодо використання антибіотиків [23,24].

Високий рівень прокальцитоніну корелює з ризиком розвитку ускладнень і смертності [25]. Рівень прокальцитоніну є кращим маркером тяжкості перебігу захворювання, ніж С-реактивний білок, лактат, ІЛ-6 [26].

Біологічні маркери показали також своє значення у визначенні ризику неефективності лікування в пацієнтів із негоспітальною пневмонією. У дослідженні [27] показано, що рівень С-реактивного білка більше ніж 21,9 мг/мл у першу добу лікування був прогностичним критерієм неефективності лікування. Рівень С-реактивного протеїну більший ніж 21,9 мг/мл і рівень прокальцитоніну більший ніж 2,2 нг/мл також були предикторами неефективності терапії на ранніх етапах.

Отже, зтяжний перебіг позалікарняної пневмонії асоціюється з низкою гуморальних зсувів, з яких найсуттєвіший вплив чинять зменшений рівень цукру, збільшений вміст креатиніну, зміни агрегаційних властивостей тромбоцитів, зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, а також функціональних порушень: зниження швидкості клубочкової фільтрації нирок, перфузії легень (за показником швидкості кровотоку в легеневій артерії), резервного об'єму вдишу. Зтяжний перебіг позалікарняної пневмонії асоціюється зі зниженням індексу ваги тіла, але не залежить від віку.

## Висновки

1. Зтяжний перебіг позалікарняної пневмонії у хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні, спостерігався в 15 % випадків. Тривалість перебування у стаціонарі хворих на позалікарняну пневмонію з зтяжним перебігом вірогідно збільшувалась на 65 % ( $p=0,001$ ).

2. Предикторами зтяжного перебігу позалікарняної пневмонії є: цукор крові натще  $\leq 4,8$  ммоль/л, швидкість клубочкової фільтрації за Кокрофт–Голтом  $\leq 82$  мл/хв, час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів  $>370$  с, індекс ваги тіла  $\leq 23,12$  кг/м<sup>2</sup>, ЧСС  $\leq 100$  уд./хв, швидкість кровотоку в легеневій артерії  $\leq 0,73$  м/с, резервний об'єм вдишу  $\leq 0,646$  л.

3. Незалежними факторами ризику зтяжного перебігу позалікарняної пневмонії є вміст цукру крові (OR=27,87;  $p=0,037$ ), швидкість клубочкової фільтрації (OR=16,95;  $p=0,011$ ), індекс ваги тіла (OR=19,72;  $p=0,030$ ), час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (OR=37,02;  $p=0,011$ ).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у з'ясуванні залежних і незалежних факторів ризику (особливо модифікованих) зтяжного перебігу позалікарняної пневмонії з метою своєчасної їх корекції, що може сприяти поліпшенню результатів лікування цього захворювання, зменшенню кількості ускладнень і смертності.

## Список літератури

- [1] Radiographic resolution of community-acquired pneumonia / R.L. Mittl, R.J. Schwab, J.S. Duchin, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1994. – Vol. 149(630). – P. 5.
- [2] Kirtland S.N. Slowly resolving, chronic, and recurrent pneumonia / S.N. Kirtland, R.H. Winterbauer // *Clin. Chest. Med.* – 1991. – Vol. 12. – P. 303–318.
- [3] Patterns of resolution of chest radiograph abnormalities in adults hospitalized with severe community-acquired pneumonia / A.H. Bruns, J.J. Oosterheert, M. Prokop, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2007. – Vol. 45(983). – P. 91.
- [4] Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония / А.И. Синопальников, А.А. Зайцев // *Российский медицинский журнал.* – 2009. – №5. – С. 361–367.
- [5] Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» від 19.03.2007 р. №128 // *Лікарська справа.* – 2008. – №5/6. – С. 108–130.
- [6] Герасимов И.Г. Функциональная неоднородность нейтрофилов / И.Г. Герасимов // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2006. – №2. – С. 34–36.
- [7] Born G.V. Light on platelets / G.V. Born // *J. Physiol.* – 2005. – №568(3). – С. 713–714.
- [8] Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications / F. Arancibia, S. Ewig, J.A. Martinez, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – №162(1). – С. 154–160.
- [9] Analysis of factors that contribute to treatment failure in patients with community-acquired pneumonia / D. Genné, R. Sommer, L. Kaiser, et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 25(3). – P. 159–166.
- [10] Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome / R. Menéndez, A. Torres, R. Zalacain, et al. // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59(11). – P.960–965.
- [11] Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia / B. Rosón, J. Carratalá, N. Fernández-Sabé, et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164(5). – P. 502–508.
- [12] Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients / R. Menendez, A. Torres, F. Rodriguez de Castro, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2004. – Vol. 39. – P. 1783–1790.
- [13] Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia / M. Hoogewerf, J.J. Oosterheert, E. Hak, et al. // *Clin Microbiol Infect.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1097–1104.
- [14] Kolditz M. Management-based risk prediction in community-acquired pneumonia by scores and biomarkers / M. Kolditz, S. Ewig, G. Hoffken // *Eur Respir J.* – 2013. – Vol. 41. – P. 974–984.
- [15] Bender M.T. Outcomes in community-acquired pneumonia / M.T. Bender, M.S. Niederman // *Curr Opin Pulm Med.* – 2016. – Vol. 22. – №3. – P. 235–242.
- [16] Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease / A.O. Brown, E.R. Millett, J.K. Quint // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191. – P. 739–745.

- [17] Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia / E. Prina, M. Ferrer, O.T. Ranzani, et al. // *Chest*. – 2013. – Vol. 143. – P. 767–775.
- [18] Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia / M. Mirsaedi, P. Peyrani, S. Aliberti, et al. // *Chest*. – 2010. – Vol. 137. – P. 416–420.
- [19] Platelets and the immune continuum / J.W. Semple, J.E. Italiano, J. Freedman // *Nat Rev Immunol*. – 2011. – Vol. 11. – P. 264–274.
- [20] Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? / M.T. Harrison, P. Short, P.A. Williamson, et al. // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69. – P. 609–615.
- [21] Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease / A.O. Brown, E.R. Millett, J.K. Quint, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2015. – Vol. 191. – P. 739–745.
- [22] Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia / N. Brogly, P. Devos, N. Boussekey, et al. // *J Infect*. – 2007. – Vol. 55. – P. 136–140.
- [23] Chalmers J.D. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia / J.D. Chalmers, A. Singanayagam, A.T. Hill // *Am. J. Med*. – 2008. – Vol. 121. – P. 219–225.
- [24] Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia / J. Almirall, I. Bolibar, P. Toran, et al. // *Chest*. – 2004. – Vol. 125(4). – P. 1335–1342.
- [25] Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia / B. Müller, S. Harbarth, D. Stolz, et al. // *BMC Infect Dis*. – 2007. – Vol. 7. – P. 10.
- [26] Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia / P. Schuetz, I. Suter-Widmer, A. Chaudri, et al. // *Eur Respir J*. – 2011. – Vol. 37. – P. 384–392.
- [27] Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia / R. Menéndez, M. Cavalcanti, S. Reyes, et al. // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63(5). – P. 447–452.
- [28] Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia / A. Capelastegui, P.P. España, J.M. Quintana, et al. // *Eur Respir J*. – 2006. – Vol. 27(1). – P. 151–157.
- [29] Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia / M.L. Metersky, A. Ma, D.W. Bratzler, P.M. Houck // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2004. – Vol. 169(3). – P. 342–347.
- [30] Hospitalization for community-acquired pneumonia: the pneumonia severity index vs clinical judgment / F.W. Arnold, J.A. Ramirez, L.C. McDonald, E.L. Xia // *Chest*. – 2003. – Vol. 124(1). – P. 121–124.
- [31] hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med*, 164(5), 502–508. doi: 10.1001/archinte.164.5.502.
- [12] Menendez, R., Torres, A., Rodríguez de Castro, F., Zalacain, R., Aspa, J., Martín Villasclaras, J. J., et al. (2004). Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis*, 39, 1783–1790. doi: 10.1086/426028.
- [13] Hoogwerf, M., Oosterheert, J. J., Hak, E., Hoepelman, I. M., & Bonten, M. J. (2006). Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*, 12, 1097–1104. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01535.x.
- [14] Kolditz, M., Ewig, S., & Hoffken, G. (2013). Management-based risk prediction in community-acquired pneumonia by scores and biomarkers. *Eur Respir J*, 41, 974–984. doi: 10.1183/09031936.00104412.
- [15] Bender, M. T., & Niederman, M. S. (2016). Outcomes in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*, 22(3), 235–242. doi: 10.1097/MCP.0000000000000257.
- [16] Brown, A. O., Millett, E. R., Quint, J. K., & Orihuela, C. J. (2015). Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 191, 739–745. doi: 10.1164/rccm.201411-1951PP.
- [17] Prina, E., Ferrer, M., Ranzani, O. T., Polverino, E., Cillóniz, C., Moreno, E., et al. (2013). Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*, 143, 767–775. doi: 10.1378/chest.12-1235.
- [18] Mirsaedi, M., Peyrani, P., Aliberti, S., Filardo, G., Bordon, J., Blasi, F., & Ramirez, J. A. (2010). Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*, 137, 416–420. doi: 10.1378/chest.09-0998.
- [19] Semple, J. W., Italiano, J. E., & Freedman, J. (2011). Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*, 11, 264–274. doi: 10.1038/nri2956.
- [20] Harrison, M. T., Short, P., Williamson, P. A., Singanayagam, A., Chalmers, J. D., & Schembri, S. (2014). Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax*, 69, 609–615. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203996.
- [21] Brown, A. O., Millett, E. R., Quint, J. K., & Orihuela, C. J. (2015). Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 191, 739–745. doi: 10.1164/rccm.201411-1951PP.
- [22] Brogly, N., Devos, P., Boussekey, N., Georges, H., Chiche, A., & Leroy, O. (2007). Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia. *J Infect*, 55, 136–140. doi: 10.1016/j.jinf.2007.01.011.
- [23] Chalmers, J. D., Singanayagam, A., & Hill, A. T. (2008). C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am. J. Med*, 121, 219–225. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.10.033.
- [24] Almirall, J., Bolibar, I., Toran, P., Pera, G., Boquet, X., Balanzó, X., & Saucá G. (2004). Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*, 125(4), 1335–1342. doi:10.1378/chest.125.4.1335.
- [25] Müller, B., Harbarth, S., Stolz, D., Bingisser, R., Mueller, C., Leuppi, J., et al. (2007). Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*, 7, 10. doi: 10.1186/1471-2334-7-10.
- [26] Schuetz, P., Suter-Widmer, I., Chaudri, A., Christ-Crain, M., Zimmerli, W., & Mueller, B. (2011). Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*, 37, 384–392. doi: 10.1183/09031936.00035610.
- [27] Menéndez, R., Cavalcanti, M., Reyes, S., Mensa, J., Martínez, R., Marcos, M. A., et al. (2008). Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax*, 63(5), 447–452. doi: 10.1136/thx.2007.086785.
- [28] Capelastegui, A., España, P. P., Quintana, J. M., Areitio, I., Gorordo, I., Egurrola, M., & Bilbao, A. (2006). Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*, 27(1), 151–157. doi: 10.1183/09031936.06.00062505.
- [29] Metersky, M. L., Ma, A., Bratzler, D. W., & Houck, P. M. (2004). Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 169(3), 342–347. doi: 10.1164/rccm.200309-1248OC.
- [30] Arnold, F. W., Ramirez, J. A., McDonald, L. C., & Xia, E. L. (2003). Hospitalization for community-acquired pneumonia: the pneumonia severity index vs clinical judgment. *Chest*, 124(1), 121–124. doi: 10.1378/chest.124.1.121.

#### Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
 Курілець Л. О., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ярош А. О., студентка 4 курсу лікувального факультету,  
Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Потапенко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. онкології  
та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет,  
Україна.

**Сведения об авторах:**

Сыволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики  
внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский  
государственный медицинский университет, Украина.

Курилец Л. О., канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики  
внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский  
государственный медицинский университет, Украина.

Ярош А. А., студентка 4 курса лечебного факультета,  
Запорожский государственный медицинский университет,  
Украина.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии  
и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский  
университет, Украина.

**Information about authors:**

Syvolap V. V., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department  
of Propedeutics to Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical  
University.

Kurylets L. O., MD, PhD, Assistant, Department of Propedeutics  
of Internal Diseases with the Course of Patients' Care,  
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Yarosh A. O., a fourth year student, Zaporizhzhia State Medical  
University, Ukraine.

Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant, Department of Oncology  
and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

---

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

---

Надійшло до редакції / Received: 19.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 23.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 01.02.2017

## Клініко-демографічні характеристики хворих на госпітальну пневмонію на тлі важкої черепно-мозкової травми

А. Б. Ільченко, О. О. Яковлева

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

Госпітальна пневмонія (ГП) є одним із найнебезпечніших інфекційних ускладнень важкої черепно-мозкової травми (ЧМТ). За даними деяких дослідників, у тому числі й вітчизняних, ГП формується в 0,5–1 % госпіталізованих хворих, а в пацієнтів ВІТ ГП розвивається з частотою від 15 до 65 %.

**Мета роботи** – з'ясувати клініко-демографічні характеристики хворих із ГП, що розвинулася на тлі важкої ЧМТ.

**Матеріали та методи.** Усього обстежили 166 хворих, у тому числі 58 хворих з ізольованою важкою ЧМТ (група 1) і 108 хворих із ЧМТ, перебіг якої ускладнився розвитком ГП (група 2).

**Результати.** Серед хворих першої групи 50 осіб (86,2 %) – чоловіки, 8 осіб (13,8 %) – жінки. Середній вік хворих цієї групи становив  $49,2 \pm 15,2$  року. Серед хворих другої групи 89 осіб (82,4 %) – чоловіки, 19 (17,6 %) – жінки. Середній вік хворих у цій групі –  $48,2 \pm 16,7$  року. Середня тривалість стаціонарного лікування становила  $14,1 \pm 6,2$  дня у хворих 1 групи проти  $38,7 \pm 17,6$  дня у хворих 2 групи. У 1 групі не палила 41 особа (70,7 %); до 10 сигарет щодня палили 10 осіб (17,2 %); від 10 до 20 сигарет щодня – 3 особи (5,2 %); понад 20 сигарет щодня – 4 особи (6,9 %). У 2 групі не палять 40 осіб (37,0 %); до 10 сигарет щодня палили 33 особи (30,6 %); від 10 до 20 сигарет щодня – 16 осіб (14,8 %); понад 20 сигарет щодня – 19 осіб (17,6 %).

**Висновки.** У демографічній структурі ГП, що розвинулась на тлі ЧМТ, переважають чоловіки молодого віку. Середня тривалість стаціонарного лікування у хворих із наявністю ГП зросла у 2,7 раза порівняно з хворими на ЧМТ, що не ускладнена ГП. Більшість хворих як першої, так і другої групи мають надлишкову вагу тіла (понад 50 % пацієнтів). Спостерігаємо значний відсоток безробітних. Більший відсоток осіб, які вживають алкоголь, серед хворих 2 групи, що свідчить про їхню незадовільну соціальну адаптацію та складні соціально-побутові умови. Вірогідно більша кількість курців – серед осіб 2 групи, що підтверджує важливість паління як фактора ризику розвитку ГП на тлі ЧМТ.

### Ключові слова:

внутрішньо-лікарняні інфекції, черепно-мозкова травма, ЧМТ.

### Запорізький

медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 151–155

### DOI:

10.14739/2310-1210.2017.2.95674

### E-mail:

kalypsol@rambler.ru

## Клинико-демографические характеристики больных госпитальной пневмонией на фоне тяжелой черепно-мозговой травмы

А. Б. Ильченко, О. О. Яковлева

Госпитальная пневмония (ГП) является одним из самых опасных инфекционных осложнений тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). По данным некоторых исследователей, в том числе и отечественных, ГП формируется у 0,5–1 % госпитализированных больных, а у пациентов ОИТ ГП развивается с частотой от 15 до 65 %.

**Цель работы** – выявить клинико-демографические характеристики больных с ГП, развившейся на фоне тяжелой ЧМТ.

**Материалы и методы.** Всего обследовано 166 больных, в том числе 58 больных с изолированной тяжелой ЧМТ (группа 1) и 108 больных с ЧМТ, ход которой осложнился развитием ГП (группа 2).

**Результаты.** Среди больных первой группы 50 человек (86,2 %) – мужчины, 8 человек (13,8 %) – женщины. Средний возраст больных этой группы –  $49,2 \pm 15,2$  года. Среди больных второй группы 89 человек (82,4 %) составили мужчины, 19 человек (17,6 %) – женщины. Средний возраст больных в этой группе –  $48,2 \pm 16,7$  года. Средняя продолжительность стационарного лечения –  $14,1 \pm 6,2$  дня у больных 1 группы против  $38,7 \pm 17,6$  дня у больных 2 группы. В 1 группе не курит 41 человек (70,7 %), курят до 10 сигарет в день 10 человек (17,2 %), от 10 до 20 сигарет в день – 3 (5,2 %), более 20 сигарет в день – 4 человека (6,9 %). Во 2 группе некурящих – 40 человек (37,0 %), курят до 10 сигарет в день 33 человека (30,6 %), от 10 до 20 сигарет в день – 16 человек (14,8 %), более 20 сигарет в день – 19 человек (17,6 %).

**Выводы.** В демографической структуре ГП, развившейся на фоне ЧМТ, преобладают мужчины молодого возраста. Средняя продолжительность стационарного лечения у больных с ГП выросла в 2,7 раза по сравнению с больными ЧМТ, не осложненной ГП. Большинство больных как 1, так и 2 группы имеют избыточный вес тела (более 50 % пациентов). Наблюдаем значительный процент безработных. Большой процент лиц, употребляющих алкоголь, среди больных 2 группы может свидетельствовать об их неудовлетворительной социальной адаптации и сложных социально-бытовых условиях. Достоверно большее количество курильщиков среди лиц 2 группы подтверждает важность курения как фактора риска развития ГП на фоне ЧМТ.

### Ключевые слова:

внутрибольничные инфекции, черепно-мозговая травма, ЧМТ.

### Запорожский

медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 151–155

## Clinical and demographic characteristics of patients with nosocomial pneumonia against a background of severe traumatic brain injury

A. B. Ilchenko, O. O. Yakovleva

**Introduction.** Nosocomial pneumonia (NP) is one of the most dangerous infectious complications of severe traumatic brain injury (TBI). According to some researchers, NP formed 0.5–1 % of hospitalized patients and in patients of ICU – NP develops with a frequency from 15 to 65 %.

### Key words:

nosocomial infections, traumatic brain injury, TBI.

Zaporozhye medical journal

2017; 19 (2), 151–155

**The aim** of our study was to determine the clinical and demographic characteristics of patients with NP, developed on the background of severe TBI.

**Materials and Methods.** 166 patients have been examined, including 58 patients with isolated severe head injury (group 1) and 108 patients with traumatic brain injury, which were complicated by the development of NP (group 2).

**Results.** Out of the first group patients 50 (86.2%) were men, 8 (13.8%) were women. The average age of patients in this group was  $49.2 \pm 15.2$  years. Out of the first group patients 89 (82.4%) were men, 19 (17.6%) were women. The average age of patients in this group was  $48.2 \pm 16.7$  years. The average length of in-patient treatment was  $14.1 \pm 6.2$  days in patients of the 1<sup>st</sup> group versus  $38.7 \pm 17.6$  days in patients of the 2<sup>nd</sup> group. In the 1<sup>st</sup> group 41 (70.7%) were non-smokers, 10 (17.2%) smokers 10 cigarettes per day, 10 to 20 cigarettes per day – 3 (5.2%), more than 20 cigarettes per day – 4 (6.9%). In the 2<sup>nd</sup> group 40 (37.0%) were non-smokers, 33 (30.6%) smokers 10 cigarettes per day, 10 to 20 cigarettes per day – 16 persons (14.8%), more than 20 cigarettes per day – 19 (17.6%).

**Conclusions.** In demographic structure of the NP, developed on the background by TBI, young men were dominated. The mean duration of hospital treatment of patients with NP increased 2.7 times compared with the patients with TBI uncomplicated by NP. Most patients of both the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> groups were overweight (more than 50% of patients). There is a significant percentage of the unemployed. A larger percentage of people who consume alcohol in the 2<sup>nd</sup> group of patients could be indicative of their poor social adaptation and difficult social conditions. Significantly greater number of smokers among the patients of the 2<sup>nd</sup> group confirms the importance of smoking as a risk factor of the NP development on the background of TBI.

Нозокоміальні інфекції – надзвичайно серйозна проблема в сучасній медицині. Вони погіршують прогноз для пацієнтів, збільшують тривалість госпіталізації та вартість лікування, сприяють внутрішньолікарняному поширенню антибіотикорезистентних штамів [1,2]. Згідно з оцінками ВООЗ, внутрішньо-лікарняні інфекції (ВЛІ) вражають майже 1,4 мільйона людей. У розвинутих країнах ці інфекції розвиваються у 5–10% пацієнтів, а деяких країнах, що розвиваються, вони можуть вражати до 25% пацієнтів [1,3]. За даними епідеміологічного дослідження ВООЗ, що охоплювало 45 клінік із 14 країн 4 регіонів світу, в середньому 8,7% госпіталізованих хворих мають ВЛІ [4].

Госпітальна пневмонія (ГП) – друга за частотою та перша за смертністю нозокоміальна інфекція [1,4,5]. Відповідно до наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія», госпітальна (нозокоміальна) пневмонія (ГП) – це захворювання, що характеризується появою на рентгенограмі нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях через 48 годин і більше після госпіталізації в поєднанні з клінічною симптоматикою, яка підтверджує їхню інфекційну природу (нова хвиля лихоманки, гнійне харкотиння або гнійне виділення із трахеобронхіального дерева, лейкоцитоз тощо), при виключенні інфекцій, що перебували в інкубаційному періоді на момент надходження хворого до стаціонара [4,5].

В епідеміологічному дослідженні, котре здійснене у США, демонструється, що порівняно з пацієнтами без ГП, ті, які мали ГП, провели додаткові від 6 до 22 днів у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ), були госпіталізовані протягом додаткових 10–25 днів, мали додаткові від 5 до 12 днів вентиляції. За даними деяких дослідників, у тому числі й вітчизняних, ГП формується в 0,5–1% госпіталізованих хворих, а в пацієнтів ВІТ ГП розвивається з частотою від 15 до 65% [1,2,6].

ГП є одним із найнебезпечніших інфекційних ускладнень важкої черепно-мозкової травми (ЧМТ). ЧМТ є однією з основних причин смерті та інвалідності в цивільного та військового населення. Хоча рання смертність передусім пов'язана з украй важкою або несумісною з життям черепно-мозковою травмою, відстрочена смерт-

ність після ЧМТ часто є вторинною щодо неврологічної дисфункції органів у результаті інфекційних і запальних процесів [1,3,7].

### Мета роботи

З'ясувати клініко-демографічні характеристики хворих із ГП, що розвинулася на тлі важкої ЧМТ.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежили 166 хворих, у тому числі 58 хворих з ізольованою важкою ЧМТ (група 1) і 108 хворих із ЧМТ, перебіг якої ускладнився розвитком ГП (група 2). Усім хворим на момент госпіталізації виконали комп'ютерну томографію головного мозку для підтвердження ЧМТ. Рентгенографія (РГ) органів грудної клітки (ОГК) здійснена в день госпіталізації хворих у стаціонар для виключення травми ОГК, а також виключення позагоспітальної пневмонії та інших захворювань дихальної системи, що могли б вплинути на результати дослідження. РГ ОГК була обов'язковим методом діагностики ГП. Діагноз ГП встановлювався згідно з міжнародними рекомендаціями, чинним українським протоколом діагностики та лікування пульмонологічних захворювань у дорослих (наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.). Статистичний аналіз розбіжностей кількісних ознак виконали за допомогою параметричного t-тесту Стьюдента для ознак із нормальним характером розподілу та непараметричного тесту Манна-Уїтні для ознак із відмінним від нормального характером розподілу, категоризованих ознак – за допомогою точного критерію Фішера (одностороннього) у чотирипілних таблицях. Статистико-математичне опрацювання даних виконали за допомогою ліцензійного офісного пакета Microsoft Excel і пакета прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

### Результати та їх обговорення

Серед хворих першої групи 50 осіб (86,2%) – чоловіки, 8 осіб (13,8%) – жінки. Середній вік хворих цієї групи становив  $49,2 \pm 15,2$  року. Середній вік чоловіків –  $47,6 \pm 14,9$  року, жінок –  $58,8 \pm 13,8$  року ( $p=0,054$ ). Віковий

розподіл відповідно до класифікацій ВООЗ наведений у таблиці 1.

Серед хворих другої групи 89 осіб (82,4 %) – чоловіки, 19 осіб (17,6 %) – жінки. Середній вік хворих у цій групі становив  $48,2 \pm 16,7$  року. Середній вік чоловіків –  $46,3 \pm 16,0$  року, жінок –  $57,2 \pm 17,3$  року ( $p=0,009$ ). Віковий розподіл відповідно до класифікацій ВООЗ наведений у таблиці 2.

У другій групі відзначалось вірогідне ( $p=0,0492$ ) переважання жінок над чоловіками у віковій категорії 75–90 років. В обох групах спостерігали тенденцію до переважання чоловіків молодого віку.

Середня тривалість стаціонарного лікування становила  $14,1 \pm 6,2$  дня у хворих 1 групи проти  $38,7 \pm 17,6$  дня у хворих 2 групи ( $p<0,0001$ ). Тривалість ліжко-дня є в 2,7 раза більшою в осіб із наявністю ГП.

Серед хворих 1 групи 5 осіб (8,6 %) належать до астеничного типу статури, 36 (62,1 %) – до нормостенічного та 17 (29,3 %) – до гіперстенічного. Серед обстежених 2 групи 15 осіб (13,9 %) належать до астеничного типу статури, 51 особа (47,2 %) – до нормостенічного та 42 особи (38,9 %) – до гіперстенічного типу статури (табл. 3).

Поділ хворих за індексом маси тіла наведений у таблиці 4.

Соціальна структура пацієнтів у 1 групі така: робітники – 6 осіб (10,3 %), службовці – 9 осіб (15,5 %), студенти – 2 особи (3,4 %), підприємці – 6 осіб (10,3 %), військовослужбовці або поліцейські – 3 особи (5,2 %), безробітні – 16 осіб (27,6 %), пенсіонери – 16 осіб (27,6 %). Соціальна структура 2 групи хворих: робітники – 26 осіб (24,1 %), службовці – 11 осіб (10,2 %), студенти – 5 осіб (4,6 %), підприємці – 10 осіб (9,3 %), військовослужбовці або поліцейські – 4 особи (3,7 %), безробітні – 34 особи (31,5 %), пенсіонери – 18 осіб (16,6 %). Поділ хворих за соціальною структурою наведений у таблиці 5.

Спостерігали вірогідне ( $p=0,0237$ ) переважання робітників серед хворих 2 групи, що може свідчити про складні умови професійного статусу (переважання фізичної праці над інтелектуальною), це призводить до фізичної дезадаптації та сприяє виникненню ГП на тлі ЧМТ. Відзначаємо високий відсоток безробітних в обох групах.

Особливості сімейного стану хворих 1 групи: одружені – 34 особи (58,7 %), неодружені – 13 осіб (22,4 %), розлучені – 5 осіб (8,6 %), вдових – 6 осіб (10,3 %). Серед хворих 2 групи 60 осіб (55,5 %) одружені, 27 осіб (25,0 %) – неодружені, 7 осіб (6,5 %) – розлучені, 14 осіб (13,0 %) – вдові (табл. 6).

Серед обстежених 1 групи 40 осіб (69,0 %) не вживають алкоголь, 13 (22,4 %) вживають його періодично, 5 осіб (8,6 %) зловживають. Серед обстежених у 2 групі 55 осіб (50,9 %) не вживають алкоголь, 38 (35,2 %) вживають алкоголь періодично, 15 (13,9 %) – зловживають алкоголем (табл. 7).

Відзначимо вірогідно ( $p=0,0184$ ) більший відсоток осіб, які вживають алкоголь серед хворих 2 групи, що може свідчити про їхню незадовільну соціальну адаптацію та складні соціально-побутові умови.

У 1 групі не палить 41 особа (70,7 %), палять до 10 сигарет щодень 10 осіб (17,2 %), від 10 до 20 сигарет щодня – 3 (5,2 %), понад 20 сигарет щодня – 4 особи (6,9 %). У 2 групі не палять 40 осіб (37,0 %),

Таблиця 1. Віковий поділ хворих 1 групи

Вік	Вікова категорія	Чоловіки		Жінки		Разом		p
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
18–44 років	Молодий	22	44,0	2	25,0	24	41,4	0,2705
44–59 років	Середній	15	30,0	1	12,5	16	27,6	0,2868
60–74 років	Похилий	12	24,0	4	50,0	16	27,6	0,1363
75–90 років	Старечий	1	2,0	1	12,5	2	3,4	0,2589
Усього		50	100	8	100	58	100	–

Таблиця 2. Віковий поділ хворих 2 групи

Вік	Вікова категорія	Чоловіки		Жінки		Разом		p
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
18–44 років	Молодий	43	48,3	5	26,3	48	44,5	0,0654
44–59 років	Середній	29	32,6	5	26,3	34	31,5	0,4052
60–74 років	Похилий	12	13,5	5	26,3	17	15,7	0,1475
75–90 років	Старечий	5	5,6	4	21,1	9	8,3	0,0492
Усього		89	100,0	19	100,0	108	100,0	–

Таблиця 3. Поділ хворих за типом статури

Тип	Група 1		Група 2		p
	абс.	%	абс.	%	
Астеничний	5	8,6	15	13,9	0,2316
Нормостенічний	36	62,1	51	47,2	0,0001
Гіперстенічний	17	29,3	42	38,9	0,0153

Таблиця 4. Поділ хворих за індексом маси тіла

Група за ІМТ	Група 1		Група 2		Всього		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Недостатня маса тіла	2	3,5	7	6,5	9	5,4	0,3329
Нормальна маса тіла	22	37,9	34	31,5	56	33,7	0,2519
Надлишкова маса тіла	23	39,7	44	40,7	67	40,4	0,5132
Ожиріння I ступеня	9	15,5	19	17,6	28	16,9	0,4569
Ожиріння II ступеня	2	3,4	4	3,7	6	3,6	0,6499
Усього	58	100,0	108	100,0	166	100,0	

Таблиця 5. Поділ хворих за соціальною структурою

Соціальний стан	Група 1		Група 2		p
	абс.	%	абс.	%	
Робітники	6	10,3	26	24,1	0,0237
Службовці	9	15,5	11	10,2	0,2226
Студенти	2	3,4	5	4,6	0,5330
Підприємці	6	10,3	10	9,3	0,5106
Військовослужбовці (поліцейські)	3	5,2	4	3,7	0,4670
Безробітні	16	27,6	34	31,5	0,3679
Пенсіонери	16	27,6	18	16,6	0,0735

Таблиця 6. Поділ хворих за сімейним станом

Сімейний стан	Група 1		Група 2		p
	абс.	%	абс.	%	
Одружені	34	58,7	60	55,5	0,4155
Неодружені	13	22,4	27	25,0	0,4321
Розлучені	5	8,6	7	6,5	0,4134
Вдові	6	10,3	14	13,0	0,4111

Таблиця 7. Поділ хворих за вживанням алкоголю

Вживання алкоголю	Група 1		Група 2		p
	абс.	%	абс.	%	
Не вживають	40	69,0	55	50,9	0,0184
Вживають періодично	13	22,4	38	35,2	0,0623
Зловживають	5	8,6	15	13,9	0,2316

Таблиця 8. Поділ хворих за палінням

Паління	Група 1		Група 2		p
	абс.	%	абс.	%	
Не палять	41	70,7	40	37,0	0,0001
До 10 сигарет	10	17,2	33	30,6	0,0443
10–20 сигарет	3	5,2	16	14,8	0,0493
Понад 20 сигарет	4	6,9	19	17,6	0,0436

палять до 10 сигарет щодня 33 особи (30,6%), від 10 до 20 сигарет щодня – 16 осіб (14,8%), понад 20 сигарет щодня – 19 осіб (17,6%). Розбіжності між групами є статистично значущими за всіма варіантами паління ( $p < 0,05$ ). Отже, спостерігаємо значущо більшу кількість курців серед осіб 2 групи, що підтверджує важливість паління як фактора ризику розвитку ГП на тлі ЧМТ (табл. 8).

## Висновки

1. У демографічній структурі осіб із ЧМТ в обох групах наявна тенденція до переважаючого чоловіків молодого віку. У 2 групі в гендерній структурі осіб старшого віку (75–90 років) вірогідно переважають жінки над чоловіками.

2. Середня тривалість стаціонарного лікування у хворих із наявністю ГП вірогідно вища та зростає у 2,7 рази порівняно з хворими на ЧМТ, неускладнену ГП.

3. Більшість хворих як першої, так і другої групи мають надлишкову вагу тіла (понад 50% пацієнтів).

4. У соціальній структурі спостерігали вірогідне ( $p = 0,0237$ ) переважаюче робітників серед хворих 2 групи, що свідчить про складні умови професійного статусу. Зауважуємо чималий відсоток безробітних в обох групах.

5. Вірогідно більший відсоток осіб, які вживають алкоголь, серед хворих 2 групи, що може свідчити про їхню незадовільну соціальну адаптацію та складні соціально-побутові умови.

6. Вірогідно більша кількість курців серед осіб 2 групи, що підтверджує важливість паління як фактора ризику розвитку ГП на тлі ЧМТ.

7. Факторами ризику виникнення ГП на тлі ЧМТ у ході нашого дослідження виявилися жіноча стать в осіб старшого віку, приналежність до робітничої діяльності, вживання алкоголю та паління.

**Перспективи подальших досліджень.** ГП, що розвивається на тлі ЧМТ, є захворюванням, яке вражає молоде соціально-активне населення. Надалі дослідження необхідні для удосконалення знань щодо факторів ризику розвитку цього грізного ускладнення ЧМТ.

## Список літератури

- [1] American Thoracic Society (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*. – 2005. – №171. – P. 388–416.

- [2] Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский и др. // *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия*. – 2005. – №7. – С. 4–31.
- [3] Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management / F. Barbier, A. Andremont, M. Wolff et al. // *Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2013. – №19(3). – P. 16–28.
- [4] Dalhoff K. Adult Patients With Nosocomial Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment / K. Dalhoff, E. Santiago // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2013. – №110(38). – P. 634–640.
- [5] Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: a case-control study / N. Sopena, E. Heras, I. Casas et al. // *American Journal of Infection Control*. – 2014. – №42(1). – P. 38–42.
- [6] Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) Частина II / Ю.І. Феценко, О.А. Голубовська, К.А. Гончаров та ін. // *Український пульмонологічний журнал*. – 2013. – №1. – С. 5–21.
- [7] Impact of non-neurological complications in severe traumatic brain injury outcome / L. Corral, C. F. Javierre, J.L. Ventura, et al. // *Critical Care*. – 2012. – №16. – P. 44–52.

## References

- [1] American Thoracic Society (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 171, 388–416. doi: 10.1164/rccm.200405-644ST.
- [2] Chuchalin, A. G., Sinopal'nikov, A. I., Strachunkij, L. S., et al. (2005). Nozokomial'naya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike [Nosocomial pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention]. *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Himioterapija*, 7, 4–31. [in Russian].
- [3] Barbier, F., Andremont, A., Wolff, M., & Bouadma L. (2013). Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Opinion in Pulmonary Medicine*, 19(3), 16–28. doi: 10.1097/MCP.0b013e32835f27be.
- [4] Dalhoff, K., Ewig, S., Abele-Horn, M., Andreas, S., Bauer, T. T., von Baum, H., et al. (2013). Adult Patients With Nosocomial Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment Dtsch. Arztebl. Int., 110(38), 634–640. doi: 10.3238/arztebl.2013.0634.
- [5] Sopena, N., Heras, E., Casas, I., Bechini, J., Guasch, I., Pedro-Botet, M. L., et al. (2014). Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: a case-control study. *American Journal of Infection Control*, 42(1), 38–42. doi: 10.1016/j.ajic.2013.06.021.
- [6] Feshchenko, Yu. I., Golubovska, O. A., Goncharov, K. A., Dziublyk, O. Ya., Dziublyk, Ya. O., Dmytrychenko, V. V., et al. (2013). Nehospitalna pnevmoniiia u doroslykh osib: etiologia, patohenez, klasyfikatsiia, diahnozyka, antybakterialna terapiia (proekt klinichnykh nastanov) Chastyna II [Community-acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnostics, antibacterial therapy (draft clinical guidelines) Part 2]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, 1, 5–21. [in Ukrainian].
- [7] Corral, L., Javierre, C. F., Ventura, J. L., Marcos, P., Herrero, J. I., & Mañez, R. (2012) Impact of non-neurological complications in severe traumatic brain injury outcome. *Critical Care*, 16(1), 44–52. doi: 10.1186/cc11243.

## Відомості про авторів:

Ільченко А. Б., аспірант каф. клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; відділення інтенсивної терапії, Житомирська обласна клінічна лікарня імені О. Ф. Гербачевського, Україна.  
Яковлева О. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

## Сведения об авторах:

Ильченко А. Б., аспирант каф. клинической фармации и клинической фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова; отделение интенсивной терапии, Житомирская областная клиническая больница имени А. Ф. Гербачевского, Украина.  
Яковлева А. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. клинической фармации и клинической фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова, Украина.

**Information about authors:**

Ilchenko A. B., MD, Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia; ICU, Zhytomyr District Clinical Memorial Herbachevskyi Hospital, Ukraine.

Yakovleva O. O., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

---

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

---

Надійшло до редакції / Received: 30.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 10.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 23.02.2017

# Pathophysiology of hepatitis C: case-control study of cell reactivity and adaptation tension level in patients with chronic HCV-infection at Bukovyna (South-Western Ukraine region)

A. S. Sydoruk, V. D. Moskaliuk, I. V. Balaniuk, L. I. Sydoruk

Higher state educational institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

## Key words:

hepatitis C, adaptive stress, cell reactivity, chronic course, immune response, Bukovyna.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (2), 156–161

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95675

E-mail: sidoruk@bsmu.edu.ua

**Introduction:** Hepatitis C is a disease with a significant global impact. It had estimated that there are 2–5 million HCV-positive persons in Europe. It is very difficult to predict the individual course of hepatitis C due to the many factors influencing the disease progression. Cell reactivity and level of adaptive tension had been considered as additional parameters for the evaluation of individual immune response and may assist to predict an intensity of autoimmune liver inflammation caused by HCV.

**Research purpose:** This article discusses about investigation of cell reactivity and level of adaptation tension for better estimation of pathophysiology of chronic hepatitis C especially in prediction of its clinical course.

**Materials and methods.** The article presents the results of determination of adaptation tension level and cell reactivity in 31 infected persons hospitalized in Hepatology Center of Chernivtsi Municipal Clinical Hospital in 2015. Parameters of immunocompetent cells and immune-hematologic indexes were calculated.

**Results.** It had been established that in patients with chronic hepatitis C level of adaptation decreased on 12.20 %. Abnormalities of adaptation processes were determined in 70.97 % of enrolled patients : in 22.58 % of cases – adaptation level was determined in the zone of stress reaction, and in 48.39 % in the zone of reaction on training. Increase of intoxication index on 33.33 % was determined; proper endogenous intoxication triggered in chronic phase a certain hepatic cells cytolysis caused by viral reproduction with subsequent immune system reaction. Cellular reactivity of organism of patients with chronic hepatitis C decreased on 32.03 %, that was confirmed by elevation on 81.25 % of nuclear index of endotoxiosis level.

**Conclusions.** Cell reactivity index in chronic hepatitis C patients decreased on 32.03 %, that leads to elevation of haematologic intoxication index on 32.25 %. This confirmed that intoxication had been going over interstitial space and manifested up to toxicosis in circulatory blood. Nevertheless, increased nuclear index on 81.25 % certified the presence of middle level of endotoxiosis. Parenchymal damage of cell membranes could lead to significant metabolic disorders, which plays a major role of liver fibrosis formation. It proved the important meaning of adaptive index in each individual patient to consider it for prediction of clinical course.

## Ключові слова:

гепатит С, адаптивний стрес, клітинна реактивність, імунна відповідь, Буковина.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 156–161

## Патофізіологія гепатиту С: «випадок-контроль» дослідження клітинної реактивності та рівня адаптаційного напруження у хворих із хронічною HCV-інфекцією на Буковині (Південно-Західний регіон України)

A. С. Сидорчук, В. Д. Москалюк, І. В. Баланюк, Л. І. Сидорчук

Гепатит С – хвороба, що має суттєве світове значення. Нараховують майже 2–5 мільйонів гепатит С-позитивних осіб в Європі. Дуже важко передбачити індивідуальний перебіг гепатиту С, бо є багато факторів, що впливають на прогресування хвороби. Клітинна реактивність і рівень адаптаційного напруження вважаються додатковими параметрами для оцінювання індивідуальної імунної відповіді, які можуть спрогнозувати інтенсивність аутоімунного запалення в печінці, що спричинене вірусом гепатиту С.

**Мета роботи.** У цій статті дискутують про дослідження клітинної реактивності та рівня адаптаційного напруження для кращого оцінювання патофізіології хронічного гепатиту С, особливо щодо прогнозування його клінічного перебігу.

**Матеріали та методи.** Представлені результати детермінації рівня адаптаційного напруження та клітинної реактивності у 31 хронічно інфікованого пацієнта, які були ушпиталені до обласного гепатологічного центру при КМУ «Обласна клінічна лікарня м. Чернівці» у 2015 році. Вивчені показники імунокомпетентних клітин та розраховано відповідні імуногематологічні індекси.

**Результати.** Встановили, що в пацієнтів із хронічним гепатитом С рівень адаптації знижений на 12,2 %. Детерміновано, що у 70,97 % залучених пацієнтів є порушення адаптаційних процесів: у 22,58 % випадків – адаптаційний рівень у зоні стресу, у 48,39 % – у зоні реакції тренування. Встановлене вірогідне зростання інтоксикаційного індексу на 33,33 %; власне ендогенна інтоксикація запускає у хронічній фазі цитоліз печінкових клітин, що зумовлений вірусною репродукцією з наступною реакцією імунної системи. Клітинна реактивність організму пацієнтів із хронічним гепатитом С знижена на 32,03 %, що підтверджено підвищенням на 81,25 % ядерного індексу рівня ендотоксикозу.

**Висновки.** Клітинна реактивність у пацієнтів із хронічним гепатитом С знижена на 32,03 %, що призводить до зростання гематологічного індексу на 32,25 %. Це підтверджує те, що інтоксикація виходить за межі інтерстиційного простору та маніфестує у вигляді токсикозу, що спостерігаємо в циркулюючій крові. До того ж, зростання ядерного індексу на 81,25 % показує наявність середнього рівня ендотоксикозу. Паренхімальне пошкодження клітинних мембран може призводити до істотних метаболічних зрушень, що відіграє велику роль у формуванні фіброзу печінки. Це засвідчує важливе значення адаптивного індексу в кожному індивідуальному випадку для розуміння прогнозування клінічного перебігу.

## Патофизиология гепатита С: «случай–контроль» исследование клеточной реактивности и уровня адаптационного напряжения у больных с хронической HCV-инфекцией на Буковине (Юго-Западный регион Украины)

А. С. Сидорчук, В. Д. Москалюк, И. В. Баланюк, Л. И. Сидорчук

Гепатит С является болезнью с важным мировым значением. Насчитывается около 2–5 миллионов гепатит С-положительных лиц в Европе. Очень тяжело предусмотреть индивидуальное течение гепатита С из-за того, что существует много факторов, которые влияют на прогрессирование болезни. Клеточная реактивность и уровень адаптационного напряжения считаются дополнительными параметрами для оценки индивидуального иммунного ответа, которые могут спрогнозировать интенсивность аутоиммунного воспаления в печени, вызванного вирусом гепатита С.

**Цель работы.** В этой статье дискутируют об исследовании клеточной реактивности и уровня адаптационного напряжения для лучшего оценивания патофизиологии хронического гепатита С, особенно касательно прогнозирования его клинического течения.

**Материалы и методы.** Статья представляет результаты детерминации уровня адаптационного напряжения и клеточной реактивности у 31 хронически инфицированного пациента, госпитализированного в областной гепатологический центр КМУ «Областная клиническая больница г. Черновцы» в 2015 году. Изучены показатели иммунокомпетентных клеток и рассчитаны соответствующие иммуногематологические индексы.

**Результаты.** Установлено, что у пациентов с хроническим гепатитом С уровень адаптации снижен на 12,2%. Детерминировано, что у 70,97% обследованных пациентов есть нарушение адаптационных процессов: в 22,58% случаев адаптационный уровень – в зоне стресса и в 48,39% – в зоне реакции тренировки. Установлено достоверное увеличение интоксикационного индекса на 33,33%; собственно эндогенная интоксикация запускает в хронической фазе цитолиз печеночных клеток, обусловленный вирусной репродукцией с последующей реакцией иммунной системы. Клеточная реактивность организма пациентов с хроническим гепатитом С снижена на 32,03%, что подтверждено повышением на 81,25% ядерного индекса уровня эндотоксикоза.

**Выводы.** Клеточная реактивность у пациентов с хроническим гепатитом С снижена на 32,03%, что приводит к росту гематологического индекса на 32,25%. Это подтверждает то, что интоксикация выходит за пределы интерстиционного пространства и манифестирует в виде токсикоза, что наблюдаем в циркулирующей крови. Более того, рост ядерного индекса на 81,25% свидетельствует о наличии среднего уровня эндотоксикоза. Паренхимальное повреждение клеточных мембран может приводить к существенным метаболическим сдвигам, играет большую роль в формировании фиброза печени. Это подтверждает важное значение адаптивного индекса в каждом индивидуальном случае для понимания прогнозирования клинического течения.

### Background

Hepatitis C is a disease with a significant global impact. According to the WHO, about 150 million people are chronically infected with hepatitis C virus, and more than 350 million people die every year from hepatitis C-related diseases (cirrhosis, hepatocellular carcinoma) [2,11]. The cause of hepatitis C, HCV, is an enveloped, spherical, single-stranded RNA virus belonging to the Flaviviridae family. The natural targets of HCV are hepatocytes and, possibly, B-lymphocytes. Viral clearance is associated with the development and persistence of strong virus-specific responses by cytotoxic T lymphocytes and helper T cells [3].

Hepatitis C virus is a blood-borne virus and the most common modes of infection are through unsafe injection practices, inadequate sterilization of medical equipment, and the transfusion of unscreened blood and blood products [8].

The incubation period lasts 15–150 days for the acute phase, but only 15% of patients will present the latter. Chronic symptoms appear 20–40 years after contamination. Symptoms of cirrhosis include weakness, anorexia, weight loss, and gynecomastia in men, a skin eruption on the palms, blood-clotting disorders, and telangiectasia [10].

There are considerable region differences. In some countries, e. g., Egypt, the prevalence is as high as 20%. According to different estimates, up to 3 percent of people in Ukraine are ill with viral hepatitis C. There was no official statistics before 2009 and registration of people ill with chronic viral hepatitis C had not carried out in Ukraine until 1 July 2009. Detection rate of antibodies (anti-HCV) demonstrated

that the percentage of HCV carriers varies in Eastern Europe from 1.5 to 4%. The annual incidence rate of acute hepatitis C in Europe is 1–3 cases per 100 thousand populations [10]. In Western Europe, the frequency of HCV 0.4–3%. There are 6 genotypes of HCV, and genotypes 1a and 1b are more distributed [9].

In most infected people, viremia persists and is accompanied by variable degrees of hepatic inflammation and fibrosis. Findings from studies suggest that at least 50% of hepatocytes may be infected with HCV in patients with chronic hepatitis C.

RNA-dependent RNA polymerase, an enzyme critical in HCV replication, lacks proofreading capabilities and generates a large number of mutant viruses well known as quasi species. These represent minor molecular variations with only 1–2% nucleotide heterogeneity. HCV quasi species pose a great challenge to immune-mediated control of HCV and could explain the variable clinical course and the difficulties in vaccine development [3,9].

Hepatocytes, monocytes/macrophages, B-lymphocytes and polymorphonuclear leukocytes are targets of HCV. Direct infection of these immune cells determine immunological disorders of innate and adaptive immunity, which are registered in more than half of patients with chronic HCV-infection [7]. In chronically infected patients, the T-cell response to the HCV is polyclonal and multispecific, although it is not as strong as the response in acutely infected patients who demonstrated a more vigorous T-cell response. Importantly, viral clearance in acutely infected patients is associated with strong CD4 (+) mediated T-cell response. Thus, the dominant

**Ключевые слова:** гепатит С, адаптивный стресс, клеточная реактивность, иммунный ответ, Буковина.

**Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 156–161**

cause of viral persistence during HCV infection may be due the development of a weak antiviral immune response to the viral antigens, with corresponding inability to eradicate infected cells. Liver cell damage may extend from virally infected to uninfected cells via soluble cytotoxic mediators and recruitment and activation of inflammatory cells forming the necrotic inflammatory response [8].

By literature data, up to 80 % of patients with acute hepatitis C develop chronic infection that manifests as persistent HCV RNA detected in the blood with / without abnormal liver function tests. Most patients with chronic hepatitis C have no or only mild symptoms, including fatigue, anorexia, and nausea [2, 11].

Anti-HCV antibody is not protective, and its level does not necessarily remain elevated in patients with chronic hepatitis C. It is important to investigate the level of adaptation tension in patients with chronic hepatitis C as well as a cell reactivity status associated with indicators of innate and adaptive immunity [6]. Current study aimed to recognize adaptation processes, and depending on it will be possible to support a prediction of the clinical course of disease and efficacy of holiatry.

**Aim of the study** was to investigate pathophysiologic mechanisms of cell reactivity and adaptation tension level of the patient's organism with chronic HCV-infection.

### Materials and Methods

Prospective case-control study was conducted within 2015 year at the Municipal Hepatology Center chaired at Chernivtsi Municipal Hospital. 31 patients with chronic hepatitis C were enrolled. Patients with next gender allocation – 17 male patients and 14 female, aged 18–65 years (average age  $44.55 \pm 1.14$ ), were admitted to Municipal Hepatology Center and hospitalized for holiatry. The study included patients who had no other exacerbation of chronic diseases but hepatitis C. Patients with autoimmune, allergic diseases,

tuberculosis and cancer of any localization, as well as patients who got three or more days of therapy with antibiotics were excluded. All persons involved into the study gave written informed consents.

The control group included 30 healthy volunteers (21 male and 9 female), aged  $46.81 \pm 2.41$ . All of them were enrolled for basic study group with preliminary diagnosis of HCV-infection. Presence of HCV and its viral load at the time of admission was studied by PCR.

In 21 patients «Chronic HCV-infection genotype 1b, without liver dysfunction» was diagnosed, 7 patients had «Chronic HCV-infection genotype 1b with impaired liver function», two patients – «Chronic HCV-infection, genotype 3a without hepatic dysfunction» and one patient – «Chronic HCV-infection, genotype 3b without liver dysfunction». In 24 cases (77.42 %) of chronic hepatitis C course no liver dysfunction was detected.

All patients and healthy individuals who were enrolled the current study underwent blood tests. Absolute and relative amount of basic populations of immunocompetent cells was determined by traditional method. We determined the following nonspecific adaptive response of the body of patients: stress, training reaction, calm response, and reaction of elevated activation [1, 5, 6].

We used adaptation index as an integrated test [1]. Cell reactivity was studied with means of determination of leukocytic index of intoxication, endotoxemia nuclear index level, hematologic index of intoxication [4–6].

Cell reactivity and adaptation level in the organisms of patients were determined by the degree of immune disorders for each indicator [4]. Sign «+» indicated hyperproduction of appropriate cell population, and «-» negative value considered the deficit accordingly.

The results of clinic and immunological studies were estimated with methods of variation statistics. Average error ( $M \pm m$ ) was determined. Certain differences between the averages of samples performed by using t-test Student.

**Table 1.** Absolute and relative figures of main immune-competent cells of enrolled chronic HCV-infected persons at Bukovyna,  $M \pm m$

№	Cell population	Units	Basic group HCV-chronic infected persons (n=31)	Control group Healthy volunteers (n=30)	Immune disorders degree	P
1	Agranulocytes	%	$29.91 \pm 0.31$	$32.36 \pm 1.18$	-I	<0.05
		$\times 10^9/l$	$1.23 \pm 0.07$	$1.58 \pm 0.17$	-I	>0.05
2	Lymphocytes	%	$26.35 \pm 0.25$	$27.50 \pm 0.91$	-I	>0.05
		$\times 10^9/l$	$1.08 \pm 0.03$	$1.34 \pm 0.17$	-I	>0.05
3	Monocytes	%	$3.55 \pm 0.05$	$4.86 \pm 0.45$	-I	<0.05
		$\times 10^9/l$	$0.15 \pm 0.01$	$0.24 \pm 0.02$	-II	<0.05
4	Granulocytes	%	$70.09 \pm 0.73$	$64.86 \pm 1.81$	+I	<0.05
		$\times 10^9/l$	$2.88 \pm 0.12$	$3.17 \pm 0.32$	-I	>0.05
5	Neutrophils	%	$68.19 \pm 0.67$	$62.63 \pm 1.61$	+I	<0.05
		$\times 10^9/l$	$2.80 \pm 0.11$	$3.06 \pm 0.30$	-I	>0.05
6	Segmented nuclear cells	%	$64.45 \pm 0.61$	$59.53 \pm 2.89$	+I	>0.05
		$\times 10^9/l$	$2.65 \pm 0.10$	$2.91 \pm 0.31$	-I	>0.05
7	Bands neutrophils	%	$3.74 \pm 0.11$	$3.10 \pm 0.52$	+I	>0.05
		$\times 10^9/l$	$0.15 \pm 0.07$	$0.15 \pm 0.02$	-	-
8	Eosinophilic neutrophils	%	$1.90 \pm 0.10$	$2.23 \pm 0.17$	-I	>0.05
9	General leucocytes population	$\times 10^9/l$	$4.11 \pm 0.27$	$4.88 \pm 0.97$	-I	>0.05
10	Thrombocytes	$\times 10^9/l$	$168.17 \pm 10.09$	$202.37 \pm 2.02$	-I	<0.05
11	Erythrocytes	$\times 10^{12}/l$	$4.34 \pm 0.45$	$4.73 \pm 1.01$	-I	>0.05
12	Hemoglobin level (Hb)	g/l	$137.58 \pm 11.17$	$121.75 \pm 2.17$	+I	>0.05
13	Elevated ESR rate	mm/hour	$10.52 \pm 0.77$	$6.08 \pm 0.31$	+III	<0.01

Differences of medium and relative frequencies considered as significant at the level of confidence ( $p$ ) less than 0.05. The research results proceedings was performed by means of the software Statistica for Windows 5.0 (StatSoft Inc., USA).

## Results

A leading role in providing of adaptation activity of a human organism belongs to immunocompetent cells in circulating blood. Simultaneously system of blood is one of a major transmitters of information about processes that being across the level of tissue structures. All immunocompetent blood cells as a part of peripheral immune system are very sensitive to the changes of environment as well as to internal state of organism. The parameters of absolute and relative amount of basic populations of immunocompetent cells changes can extend up to limit adaptation possibilities of organism. It had evidenced that power mechanism occupies the main place in the processes of adaptation. Use of adaptation reactions will give an opportunity to carry out the individual going near determination of adequacy of adaptation reactions with taking into account of the state of organism. The use of adaptation reactions will give an opportunity to carry out the individual determination of adequacy of adaptation reactions with taking into account the state of the organism.

Results assessment showed changes of absolute and relative amount of basic populations of immunocompetent cells of peripheral blood in patients with HCV-infection. Agranulocytes' relative amount was established on 8.19% ( $p < 0.05$ ). Consequently, a relative amount of monocytes decreased on 36.90% and it was accompanied with tendency to decrease of relative amount of lymphocytes on 4.32%. It was observed that absolute amount of monocytes fell down on 60.0%. On this background the relative amount of granulocytic polymorph nuclear leucocytes increased on 8.06% ( $p < 0.05$ ) due to elevation of relative amount of neutrophils on 8.26%. The absolute amount of thrombocytes diminished on 20.34% in patients with chronic HCV-infection. All patients involved in basic group demonstrated increase of erythrocytes sedimentation rate in average on 73.03%.

Values of relative lymphocyte count and segmentic nuclear neutrocytes were assessed as well for determination of adaptation index for every patient. Results of absolute and relative quantities of the basic immunocompetent cells determination in enrolled patients described in *Table 1* below.

Detailed comparison analysis of mentioned parameters allowed us to make conclusion about decrease of relative quantity of agranulocytes up to 8.19% ( $p < 0.05$ ). Moreover relative quantity of monocytes had drop down on 36.90% and the tendency for decrease of relative lymphocytes amount had observed up to 4.32%. Simultaneously the absolute figure of monocytes had declined up to 60.0%.

It was determined that relative amount of polymorphic nuclear leucocytes was decreased on 8.06% ( $p < 0.05$ ) due to increase of relative amount of neutrophil granulocytes on 8.26%. Absolute platelet count was reduced by 20.34%. The obtained changes in the absolute and relative amount of major populations of immunocompetent cells of peripheral blood of enrolled patients attest to the systemic inflammatory process, evidence of which was erythrocyte sedimentation rate significant increase in 73.03%.

Based on the values of relative amount of lymphocytes and segmented neutrophils adaptation index for each patient was assessed [1]. The prognostic value of adaptation index was well-proven. Reaction to the stress, training reaction, reaction of the «calm» activation and reaction of increasing activation of adaptation were assessed (*Fig. 1*).

Value of adaptation index in patients with HCV-infection and in volunteers being determined in the zone of «reaction on training», but this index for basic group had tendency to going down on 12.20%.

Distribution by individual types of adaptation tension level in patients with chronic HCV-infection at Bukovyna was showed on *Table 2*.

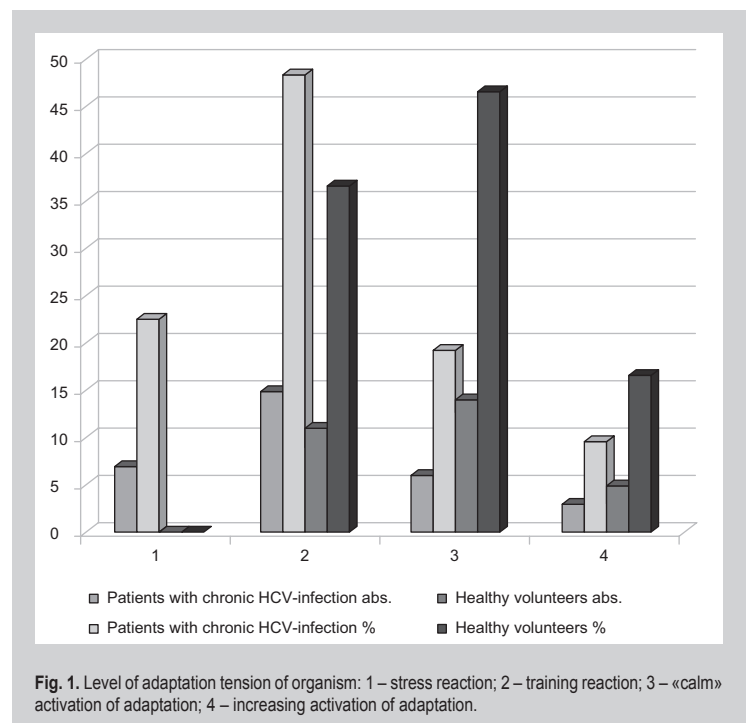
Each range of values of adaptation index correspondingly answered for adaptation reactions. High values of adaptation index corresponded to the more favorable prognosis of the disease [1,5] (*Table 3*).

Stress response was diagnosed in 7 patients with HCV-infection, that testifies the unfavorable prognosis of clinical course. Favorable forecast was detected only in 9 (29.03%) patients, in majority – 22 (70.97%) it was predicted as unfavorable, that requires not only intensive facilities of treatment, but also an intensive psychological rehabilitation.

## Discussion

It was proven that index of cellular reactivity of organism in patients with HCV decreased on 32.03%. Haematological index of intoxication after V. Vasiliev increased on 32.25%. Hypothesis about intoxication going outside interstitial liver space and it influence on toxins in circulatory peripheral blood increase was proved. Nevertheless, nuclear index increase on 81.25% certified the presence of middle level of endotoxiosis. Parenchymal damage of cell membranes could lead to significant metabolic disorders, that plays a major role in liver fibrosis formation [7].

It was established an evident increase of intoxication



**Table 2.** Distribution by individual types of adaptation tension level in patients with chronic HCV-infection at Bukovyna, M ± m

Types of adaptation	Patients with chronic HCV-infection (n=31)		Practically healthy volunteers (n=30)		Level of adaptive disorders	P
	abs.	%	abs.	%		
Adaptation index	0,41±0,04		0,46±0,05		-I	>0.05
Stress	7	22.58	0	-	-	-
Training reaction	15	48.39	11	36.67	+II	>0.05
«Calm» activation of adaptation	6	19.35	14	46.67	-II	<0.05
Increased activation of adaptation	3	9.68	5	16.66	-II	>0.05

**Table 3.** Cell reactivity of organisms of patients with chronic HCV-infection at Bukovyna, M ± m

Immuno-hematologic parameter	Patients with chronic HCV-infection (n=31)	Practically healthy volunteers (n=30)	Level of adaptive disorders	P
Leucocytic index of intoxication by Ya. Kal–Kalif	1.66±0.12	1.57±0.12	+I	>0.05
Leucocytic index of intoxication by V. Rais	2.14±0.10	1.97±0.09	+I	>0.05
Leucocytic index of intoxication by S. D. Chimich	0.28±0.02	0.32±0.03	-I	>0.05
Haematologic parameter of intoxication by V. Vasiliev	71.77±0.57	54.27±0.49	+I	0.05
Index of cell reactivity of organism	555.78±4.18	733.79±3.47	-I	0.05
Lymphocytic-granulocytic index	4.27±0.11	4.09±0.07	+I	>0.05
Intoxication differentiation index	4.32±0.10	4.44±0.12	-I	>0.05

index on 33.33 % and tendency to the elevation of leucocytic indexes of intoxication calculating by Ya. Kal–Kalif up to 5.73 % and by V. Rais on 8.63 %. At the same time the lymphocytic-granulocytic index increase on 4.40 % certifies level of endogenous intoxication and activating of processes of cells and tissues liver disintegration increase. Endogenic intoxication triggered hepatic cells cytolysis caused by viral reproduction with subsequent immune system reaction in HCV chronic phase. From pathophysiological point of view, this syndrome was accompanied by lipid peroxidation processes increase, blood cells damage, disorders in antioxidant and immune system activity.

**Conclusions**

1. Level of adaptation processes decreased on 12.20 % in patients with chronic hepatitis C. The majority (70.97 %) of patients had determined in the zone of stress reaction (22.58 %) and reaction on training (48.39 %) by the adaptation index.
2. It have been established an evident increase of intoxication index on 33.33 % and tendency to the elevation of leucocytic indexes of intoxication calculating by Ya. Kal–Kalif up to 5.73 % and by V. Rais on 8.63 %. At the same time the lymphocytic-granulocytic index was increased on 4.40 % that certifies level of endogenous intoxication increase and activation of processes of cells and tissues liver disintegration.
3. Cellular reactivity of organism of patients with chronic hepatitis C decreased on 32.03 %, that was confirmed by an increase of nuclear index of endotoxiosis level on 81.25 %. In general, HCV-infected Caucasian persons was characterized by moderate endotoxiosis level accompanied by activating of processes of disintegration of cells and liver tissues.

**References**

[1] Garkavi, L. Kh., Kvakina, Ya. B., & Ukolova, M. A. (1997) Adaptacionnye reakcii i rezistentnost' organizma [Adaptational reactions and resistance of organism]. Rostov na Donu: Izd. Rostovskogo universiteta. [in Russian].

[2] Golubovskaya, O. A. (2013) Virusnyj gepatit – e' to diagnoz, a ne prigovor [Viral hepatitis – it is a diagnosis, not a verdict]. *Zerkalo nedeli. Ukraina*, 26, 3–4. [in Ukrainian].

[3] Dmitryeva, E. V., Bueverov, A. O., Moskaleva, E. U., et al. (2001) Immunopatogenez khronicheskikh virusnykh gepatitov [Immunopathogenesis of chronic viral hepatitis]. *Medicinskaya immunolokhiya*, 3(2), 218–219. [in Russian].

[4] Sydorhuk, I. Y., Kaspruk, N. A., Levytska, S. A., Sydorhuk, L. I., Yakovets, K. I., Sydorhuk, A. R., & Sydorhuk, A. S. (2015) Klitynna reaktyvnist' ta riven' adaptatsiinoho napruzhenia organizmu khvorykh na hostryi bronkhit [Cell reactivity and stress level adaptation of the patient with acute bronchitis]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*, 19, 1(73), 154–158. [in Ukrainian].

[5] Ostrovsky, V. K., Mashchenko, A. V., Yangolenko, D. V., & Makarov, S. V. (2006) Pokazateli krovi i lejkokcitarnogo indeksa intoksikatsii v ocenke tyazhesti i opredeleniya prognoza pri vospalitel'nykh, gnojnykh i gnojno-destruktyvnykh zabolevaniyakh [The parameters of blood and leukocytic intoxication index in the evaluation of the severity of inflammatory, purulent, and pyodestructive diseases] *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 6, 50–53. [in Russian].

[6] Speranskij, I. I., Samojlenko, G. E., & Lobacheva, M. V. (2009) Obshchij analiz krovi – vse li yego vozmozhnosti ischerpany? Integral'nyj indeks intoksikatsii kak kriterij ocenki tyazhesti tehnicheskogo e'ndogennoj intoksikatsii, ee oslozhnenij i e'ffektivnosti provodimogo lecheniya [Common blood count – do all possibilities are completing? Integrative indexes of intoxication like criteria of severity assessment of endogenous intoxication, their complications and effectiveness of treatment]. *Zdorov' e' Ukrainy*, 6(19), 51–57. [in Ukrainian].

[7] Bowen, D. G., & Walker, C. M. (2005) Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Nature*, 436, 946–952. doi: 10.1038/nature04079.

[8] Ansal di, F., Orsi, A., Sticchi, L., Bruzzone, B., & Icardi, G. (2014) Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J. Gastroenterol*, 7, 20(29), 9633–9652. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9633.

[9] Guidotti, L. G., & Chisari, F. V. (2006) Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu. Rev. Pathol.*, 1, 23–61. doi: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100230.

[10] Madaliński, K., Zakrzewska, K., Kotakowska, A., & Godzik, P. (2015) Epidemiology of HCV infection in Central and Eastern Europe. *Godzik Przegł Epidemiol*, 69(3), 459–464, 581–584.

[11] Rezaee-Zavareh, M. S., Hadi, R., Karimi-Sari, H., Hossein Khosravi, M., Ajudani, R., Dolatimehr, F., et al. (2015) Occult HCV Infection: The Current State of Knowledge. *Iran Red. Crescent. Med. J.*, 17(11), 174–189.

**Information about authors:**

Sydorchuk A. S., MD, PhD, associate professor of Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of HSEE “Bukovinian State medical University”, Chernivtsi, Ukraine.  
 Moskaliuk V. D., MD, DSc, professor of Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of HSEE “Bukovinian State medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Balaniuk I. V., MD, candidate of medical sciences, assistant professor of Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of HSEE "Bukovinian State medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Sydorchuk L. I., associate professor, PhD, associate professor of Department of microbiology and virology of HSEE "Bukovinian State medical University", Chernivtsi, Ukraine.

**Відомості про авторів:**

Сидорчук А. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.  
Москалюк В. Д., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.  
Баланюк І. В., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.  
Сидорчук Л. І., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

**Сведения об авторах:**

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

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

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

Сидорчук Л. И., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии и вирусологии, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

---

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

---

Надійшло до редакції / Received: 09.11.2016

Після доопрацювання / Revised: 20.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 11.01.2017

## Ентеровірусні інфекції: сучасні клініко-епідеміологічні особливості

О. В. Усачова<sup>1</sup>, О. В. Рябоконе<sup>1</sup>, О. М. Камішний<sup>1</sup>, Д. А. Задірака<sup>1</sup>, Т. М. Пахольчук<sup>1</sup>,  
О. М. Фірюліна<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР, Україна

**Ключові слова:**  
ентеровірусні  
інфекції,  
епідеміологічні  
особливості,  
дорослі, діти.

**Запорізький  
медичний  
журнал. – 2017. –  
Т. 19, № 2(101). –  
С. 162–167**

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.  
2017.2.95681

**E-mail:**  
kdib@mail.ru

Останніми роками намітилась чітка тенденція активізації ентеровірусної інфекції (ЕВІ) у світі, про що свідчить постійна реєстрація в різних країнах епідеміологічних підйомів захворюваності та спалахів. ЕВ – поширені збудники інфекційних хвороб серед дітей і дорослих. До того ж ці збудники викликають ураження різних органів і тканин, що призводить до різноманітності клінічної картини ЕВІ в пацієнтів різних вікових груп. Усе це ускладнює діагностику окремих клінічних форм ЕВІ та вирішення питань щодо протиепідемічних заходів і лікування.

**Мета роботи** – поліпшити діагностику ЕВІ в дітей і дорослих на підставі аналізу епідеміологічних особливостей окремих клінічних форм ЕВІ сезону 2016 року.

**Матеріали та методи.** Робота виконана в рамках реалізації грантової угоди між Запорізьким державним медичним університетом (ЗДМУ) та Регіональним навчальним центром із наукових досліджень у системі охорони здоров'я (Республіка Казахстан). Проаналізовано медичну документацію 185 стаціонарних пацієнтів, які мали клінічні симптоми, що реєструються під час різних форм ЕВІ. За результатами ПЛР на наявність РНК ЕВ у фекаліях або лікворі, що здійснена в лабораторії молекулярно-генетичних досліджень ЗДМУ, виділені групи з і без ЕВІ.

**Результати.** У 36,7 % (68 хворих) виявили ЕВ. Серед них превалювали пацієнти з менінгітом (35). По 9 хворих мали такі клінічні форми ЕВІ: екзантема, гастроентерит і герпангіна; відзначений підйом захворюваності ЕВІ в серпні–листопаді, превалювання ЕВ менінгітів у серпні–вересні, ЕВ екзантем – у листопаді. Частіше ЕВІ реєструються в дітей 7–12 років і в дітей раннього віку з домінуванням у дітей шкільного віку менінгітів, раннього віку – екзантем.

**Висновки.** ЕВІ – поширені збудники менінгітів, екзантем і везикульозного ураження ротової порожнини дітей раннього й молодшого шкільного віку. Трапляються чітка сезонність і вікові особливості певних клінічних форм ЕВІ.

**Ключевые слова:**  
энтеровирусные  
инфекции,  
эпидемиологиче-  
ские особенности,  
взрослые,  
дети.

**Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2017. –  
Т. 19, № 2(101). –  
С. 162–167**

### Энтеровирусные инфекции: современные клинико-эпидемиологические особенности

Е. В. Усачёва, Е. В. Рябоконе, А. М. Камышный, Д. А. Задирака, Т. Н. Пахольчук, О. М. Фирюлина

В последние годы наметилась чёткая тенденция активизации энтеровирусной инфекции (ЭВИ) в мире, о чём свидетельствует постоянная регистрация в разных странах эпидемиологических подъёмов заболеваемости. ЭВ являются распространёнными возбудителями инфекционной болезни детей и взрослых. При этом они вызывают поражение разных органов и тканей, что приводит к разнообразию клинической картины ЭВИ у пациентов разных возрастных групп. Всё это создаёт трудности диагностики отдельных клинических форм ЭВИ и решения вопросов относительно проведения противозаразных мероприятий и их лечения.

**Цель работы** – улучшить диагностику энтеровирусных инфекций у детей и взрослых на основании анализа эпидемиологических особенностей определённых клинических форм в сезоне 2016 года.

**Материалы и методы.** Работа проведена в рамках реализации грантового договора между Запорожским государственным медицинским университетом (ЗГМУ) и Региональным учебным центром по научным исследованиям в системе здравоохранения (Республика Казахстан). Нами проанализирована медицинская документация 185 стационарных пациентов, которые имели клинические симптомы, характерные для разных форм энтеровирусной инфекции. По результатам ПЦР кала и/или ликвора, проведённой в лаборатории молекулярно-генетических исследований ЗГМУ, выделены группы пациентов с и без ЭВИ. Проанализированы особенности в каждой группе.

**Результаты.** У 36,7 % (68 больных) выделено ЭВ. Среди них превалировали пациенты с менингитом (35). По 9 больным имели следующие клинические формы ЭВИ: экзантема, гастроэнтерит и герпангина. Отмечен подъём заболеваемости ЭВИ в августе–ноябре с превалированием ЭВ менингитов в августе–сентябре, ЭВ экзантем – в ноябре. Часте ЭВИ регистрируется у детей 7–12 лет и у детей раннего возраста, с доминированием у детей школьного возраста менингитов, раннего возраста – экзантем.

**Выводы.** ЭВ являются распространёнными возбудителями менингитов, экзантем и везикульозного поражения ротовой полости детей раннего и младшего школьного возраста. Отмечена чёткая сезонность и возрастные особенности определённых клинических форм ЭВИ.

**Key words:**  
enteroviral infection,  
epidemiology,  
adults, children.

**Zaporozhye  
medical Journal  
2017; 19 (2), 162–167**

### Enteroviral infections: modern clinical, epidemiological features

E. V. Usacheva, E. V. Ryabokon, A. M. Kamyshnyi, D. A. Zadiraka, T. M. Pakholchuk, O. M. Firulina

It has been a clear increase in the number of enteroviral infection (EI) activation in recent years. EI are the widespread agents of infectious diseases in children and adults. Moreover this virus affects various organs and tissues and it results in different symptoms of EI in patients of different age groups. All these facts lead to the difficulties in diagnostics, treatment and prophylactics of the EI clinical forms.

**Aim of the study** was to improve diagnostics of the enteroviral infections (EVI) in children and adults based on the epidemiological features of the definitive clinical forms in season 2016.

**Materials and Methods.** The study was carried out as a part of the Grant Agreement between Zaporizhzhia State Medical University (ZSMU) and "Regional Training Centre of Research in the HealthCare System" (the Republic of Kazakhstan). 185 patient's medical documentation was analyzed in the inpatient department. Only symptomatic patients with clinical manifestation of enteroviral infection different forms were included into the study. Polymerase chain reaction (PCR) was used for enteroviruses detection.

**Results and Discussion:** Enterovirus was identified in biological liquids in 36.7 % (68 patients) of cases. Patients with meningitis (35) prevailed among them. Other 9 patients had: exanthema, gastroenteritis, herpangina. An increase in the incidence of morbidity has been noted in August–November with the prevalence of meningitis in August–September, herpangina – in November. Most frequently EVI was detected in children aged 7–12 years and in young children. Meningitis dominated in school-aged children, exanthema – in children up to 3 years old.

**Conclusions.** EVI is widespread cause of meningitis, vesicular or ulcerative lesions of the posterior oropharyngeal structures and exanthemas in young and early school-age children. Clear association between season and age features with type of the EVI clinical manifestation has been noted.

Останніми роками накреслилась чітка тенденція активізації ентеровірусної інфекції (ЕВІ) у світі, про що свідчить постійна реєстрація в різних країнах епідеміологічних підйомів захворюваності та спалахів [1]. Географія ЕВІ надзвичайно широка й охоплює всі країни світу [2]. Так, у науковій літературі описані спалахи ентеровірусного (асептичного) менінгіту у Франції (2002 р., 559 випадків, віруси ЕСНО 13, 20, 6), в Японії (у 2000 р. захворіло декілька сотень осіб, були смертельні випадки, ентеровірус 71 типу), США (2001 р., понад 100 хворих, вірус ЕСНО 13), Іспанії (2000 р., 135 випадків, вірус ЕСНО 13) [3,4], ФРН (у 2001 р. захворіло 70 осіб, вірус Коксаки В5). Найбільші спалахи, що описані, відзначені на Тайвані (1998, 2000 рр., захворіли майже 3 тисячі осіб, переважали віруси ЕСНО 13, 30, ентеровірус 71 типу), в Сінгапурі (2000 р., 1 тисяча випадків, з них – 4 смертельні, спалах викликаний ентеровірусом 71 типу), в Тунісі (2003 р., 86 чоловік, віруси ЕСНО 6, 13) [4,5].

Ентеровірусні інфекції належать до групи антропонозів. Наявність ЕВ у природі зумовлена двома основними резервуарами: людини, в якій відбувається розмноження, накопичення вірусу, та зовнішнього середовища (вода, ґрунт, харчові продукти), в котрому вони здатні виживати завдяки високій стійкості [2]. Ризик виникнення спалахів значно зростає під час «занесення» в людську популяцію масивного ЕВ забруднення, що найчастіше реалізується через водний і харчовий шляхи передачі [6].

Широка пантропність ЕВ – в основі великої різноманітності клінічних форм інфекції, що включає ураження практично всіх органів і тканин організму людини: нервової, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового, респіраторного трактів, а також нирок, очей, м'язів, шкіри, слизової оболонки, порожнини рота, печінки, ендокринних органів. Особливо небезпечний ЕВІ для імунодефіцитних осіб [7,8]. Висока тропність ЕВ до нервової системи характеризується різноманітністю клінічних форм ураження нервової системи: серозні менінгіти, енцефаліти, полірадикулоневрити, неврити лицьового нерва тощо.

Чільне місце серед нейроінфекцій, як і раніше, посідають менінгіти, що становлять 70–80 % від загальної кількості інфекційних уражень центральної нервової системи. Щорік відзначається підвищення захворюваності на ентеровірусні менінгіти в літньо-осінній період року. Хворіють передусім діти дошкільного та шкільного віку [9,10].

За даними ВООЗ, ентеровірусні інфекції серця

(ЕВІС) – регулярно реєстрована у світі патологія. Залежно від збудника ЕВІС мають певну частку у структурі загальної інфекційної захворюваності, що становить майже 4 % від загальної кількості зареєстрованих вірусних захворювань [11]. Ентеровірус 71 останніми роками викликав численні спалахи гострого епідемічного геморагічного кон'юнктивіту, що схильний до поширення [12,13].

Слід відзначити, що в Україні відсутні офіційні статистичні дані про інфікування та циркуляцію ЕВ, адже не налагоджена діагностика й відсутня офіційна реєстрація випадків ЕВІ.

Отже, ЕВ – поширені збудники інфекційних захворювань серед дітей і дорослих. До того ж ці збудники викликають ураження органів і тканин, що призводить до різноманітності клінічної картини ЕВІ в пацієнтів різних вікових груп. Усе це ускладнює діагностику окремих клінічних форм ЕВІ та вирішення питань щодо протиепідемічних заходів і лікування.

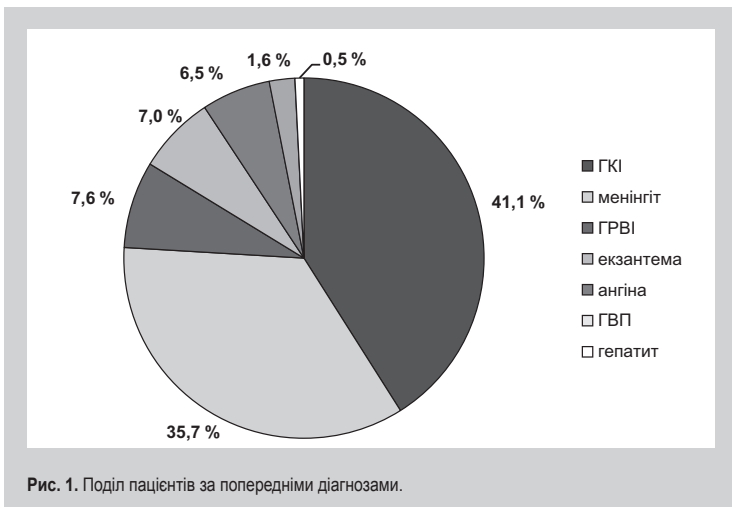
## Мета роботи

Поліпшити діагностику ЕВІ в дітей, дорослих на підставі аналізу епідеміологічних особливостей окремих клінічних форм ЕВІ сезону 2016 року.

## Матеріали і методи дослідження

Робота виконана в рамках реалізації грантової угоди від 08.04.2016 року між ЗДМУ та Регіональним навчальним центром із наукових досліджень у системі охорони здоров'я (Республіка Казахстан) на тему: «Нові підходи до діагностики основних клінічних форм ентеровірусної інфекції в дорослих і дітей» (термін виконання – 08.04.2016–28.02.2017). Проаналізували медичну документацію 185 пацієнтів КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня», які отримували стаціонарне лікування у липні–грудні 2016 року (головний лікар – В. Л. Шинкаренко). Добір пацієнтів здійснили поточним методом: у когорту обстежених брали всіх хворих, які надходили до стаціонара у відзначений період і мали клінічні симптоми, що реєструються під час різних форм ентеровірусних інфекцій, а саме: з діарейним, менінгальним, респіраторним та екзантемним синдромами.

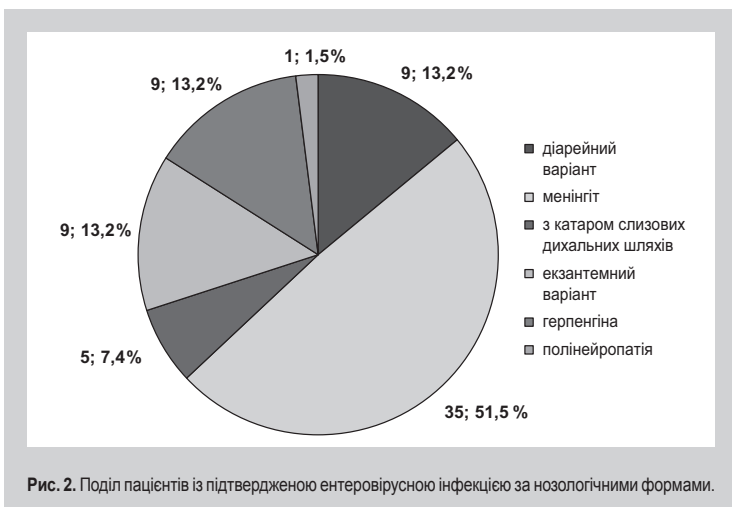
Усі хворі пройшли повне клініко-лабораторне обстеження в умовах стаціонара третього рівня надання медичної допомоги. Крім того, фекалії та ліквор (за наявності ознак менінгального синдрому) обстежено в полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР) на наявність



синдрому) з подальшим визначенням 71 типу ентеровірусу за методиками, котрі запропоновані виробниками тест-систем («АмліСенс Enterovirus FL» та «АмліСенс Enterovirus 71-FL», Російська Федерація).

На підставі результатів специфічного дослідження серед пацієнтів із проявами діарейного, менінгеального, респіраторного та екзантемного синдромів виділили групи позитивних і негативних відносно ЕВ. Надалі проаналізували клініко-епідеміологічні дані пацієнтів відзначених груп.

Статистичний аналіз виконали на персональному комп'ютері з використанням комерційного пакета програми Statistica v. 6.0 (StatSoft). Описова статистика якісних ознак представлена абсолютними й відносними частотами. Зіставлення частоти появи клінічних якісних ознак ґрунтувалось на порівнянні емпіричних розподілів за допомогою критерію  $\chi^2$  Макнемара з поправкою Йейтса. Відмінності вважалися вірогідними при  $p < 0,05$ , високо вірогідними – при  $p < 0,01$  і  $p < 0,001$ , невірогідними – при  $p > 0,05$ .



### Результати та їх обговорення

На *рисунку 1* наведені дані щодо пацієнтів, яких обстежили. Як видно, найбільша кількість хворих – пацієнти з проявами діарейного (76, 41,1 %) та менінгеального (66, 35 %) синдромів, тобто з типовими для ЕВ симптомами. Крім того, до групи обстежених увійшли 14 хворих із катаром слизових ротоглотки (ГРВІ), 13 – із висипанням на шкірі та слизових оболонках (екзантема), 12 – із везикульозним ураженням слизової оболонки мигдаликів (ангіна), троє хворих із гострим в'ялим паралічем (ГВП) та один – із гепатитом.

Слід відзначити, що (*рис. 2*) більш ніж у третини обстежених (36,7 %, 68 хворих) за результатами специфічного дослідження калу чи ліквору в ПЛР підтверджено ентеровірусну етіологію захворювання. Аналіз структури клінічних форм позитивних за ЕВ захворювань показав: серед хворих на ЕВІ значно переважають пацієнти з менінгітом (більше ніж кожний другий із 68 позитивних за ЕВ – у 35). При цьому серед пацієнтів із підтвердженою ЕВІ з однаковою частотою реєструються ентеровірусні екзантеми, гастроентерити та герпангіни (по 9 хворих у кожній групі), у п'яти ЕВІ перебігала з респіраторним синдромом і в одного – з полінейропатією.

Результати дослідження, як вважаємо, вказують на чималу поширеність певних клінічних форм ЕВІ в

РНК ЕВ. Дослідження здійснили в лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Запорізького державного медичного університету за фінансової підтримки Програми Малих Грантів ЄРБ/СПТЗ, що зосереджені на реалізації програм щодо боротьби з інфекційними захворюваннями на тему: «Нові підходи до діагностики основних клінічних форм ентеровірусної інфекції в дітей та дорослих».

Для підтвердження ентеровірусної етіології захворювання застосований метод ПЛР з ідентифікацією рибонуклеїнової кислоти (РНК) ентеровірусів у калі та лікворі (за наявності клінічних ознак менінгеального

Таблиця 1. Частота виявлення ентеровірусів у пацієнтів із різними нозологічними формами інфекційних захворювань

Клінічна форма	Усього обстежено (n)	Позитивні результати		
		загальна кількість (n)	% позитивних з обстежених у клінічній групі	% позитивних серед позитивних у загальній групі
Герпангіна	12	9	75,0 %	13,2 %
Екзантема	13	9	69,2 %	13,2 %
Менінгіт	66	35	53,0 %	51,5 %
Респіраторний синдром	14	5	35,7 %	7,4 %
Диспепсичний синдром	76	9	11,8 %	13,2 %
Полінейропатія	3	1	33,3 %	1,5 %
Гепатит	1	0	0 %	0 %
Усього	185	68	36,7 %	

епідемічному для цих інфекцій періоді року. Як видно з *таблиці 1*, кожні троє з чотирьох обстежених із везикульозним ураженням слизової оболонки ротоглотки та частіше, ніж кожний другий із менінгітом та екзантемою в літньо-осінньому періоді року, є хворі на ентеровірусну інфекцію. А ось у госпіталізованих пацієнтів із проявами респіраторного та діарейного синдромів навіть у літньо-осінньому сезоні виділення ентеровірусів із фекалій виявляються значно рідше (тільки в одного з трьох та одного з п'яти хворих відповідно;  $p < 0,05$ ).

У Запорізькій області у 2016 році (*рис. 3*) відзначені дві хвилі підвищення госпітальної захворюваності на ентеровірусні інфекції: у вересні та листопаді. При цьому (*рис. 4*), якщо у вересні ріст захворюваності переважно був зумовлений менінгітами ентеровірусної етіології, то в листопаді викликаний іншою формою ентеровірусної інфекції – ентеровірусною екзантемою.

Аналіз вікової структури хворих на ентеровірусні інфекції (*рис. 5*) показав, що вірогідно частіше серед госпіталізованих хворих це захворювання реєструвалося у дітей 7–12 років (у 24, 35,3%), тобто серед організованих дітей – таких, які відвідують перші класи шкіл. З огляду на відзначений підйом захворюваності на ЕВІ у вересні–листопаді, така вікова особливість є цілком закономірною: ріст випадків ЕВІ переважно реєструється в період початку відвідування школи серед дітей молодших класів. Ми також відзначили зафіксовану чималу частоту ЕВІ в дітей раннього віку (у 18, 26,4%).

Порівнявши вікову структуру пацієнтів окремих частих клінічних форм ЕВІ, з'ясували: серед 35 хворих на ентеровірусні менінгіти домінували діти 7–12 років життя (17 пацієнтів, 48,6%). Понад 20% хворих мали вік 3–6 років (8) і понад 17% – 13–17 років. Отже, на ЕВ менінгіти переважно хворіли діти молодшого віку з організованих колективів – дитячих садочків і шкіл. Що ж до ентеровірусних екзантем, то частіше ця форма хвороби реєструвалась у неорганізованих дітей раннього (до трьох років – у 5 з 9 хворих на ЕВ екзантему), а також молодшого віку (3–6 років – у 3 із 9).

## Висновки

1. Згідно з результатами специфічного обстеження ПЛР, слід стверджувати, що ентеровіруси – поширені чинники менінгітів і захворювань з екзантемою та везикульозним ураженням слизової ротової порожнини дорослих і дітей.

2. Підйом захворюваності на ентеровірусні інфекції відбувається в літньо-осінній період із переважаннями ентеровірусних менінгітів у серпні–вересні, а ентеровірусних екзантем – у листопаді.

3. Частіше ентеровірусна етіологія захворювання реєструвалась у дітей 7–12 років (у кожного третього позитивного за ентеровірусами) та в дітей раннього віку (у кожного п'ятого позитивного за ентеровірусами).

4. Певні клінічні форми ентеровірусних інфекцій мають вікові особливості. Так, ентеровірусні менінгіти частіше реєструються в дітей 7–12 років (кожний другий – 48,6% від загальної кількості ентеровірусних менінгітів), а ентеровірусні екзантеми – в пацієнтів раннього віку (понад 50% – позитивні).

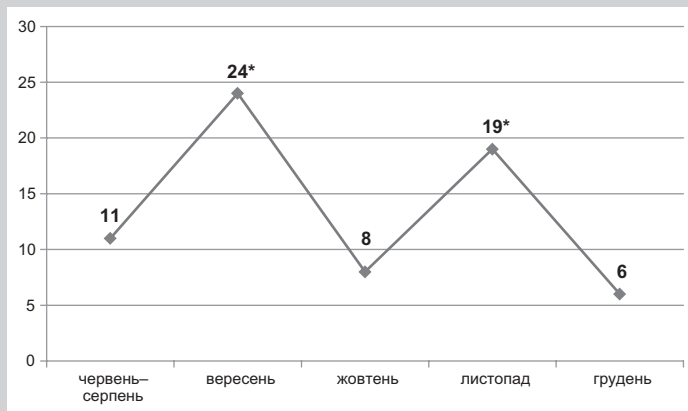


Рис. 3. Щомісячна динаміка реєстрації підтверджених випадків ентеровірусних інфекцій у пацієнтів КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР (2016 р.).

\*: ріст захворюваності.

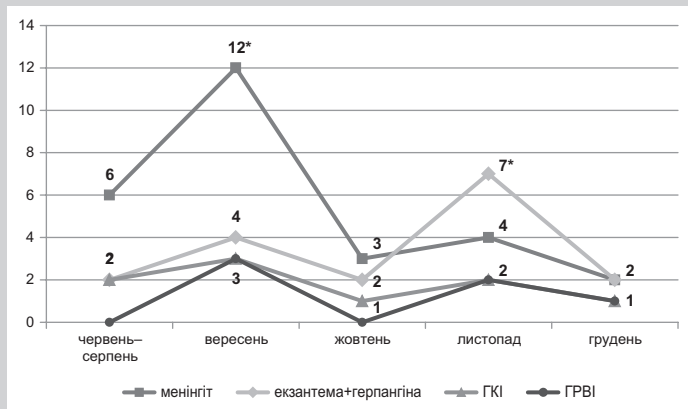


Рис. 4. Щомісячна динаміка реєстрації окремих клінічних форм підтверджених випадків ентеровірусних інфекцій у пацієнтів КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР (2016 р.).

\*: ріст захворюваності.

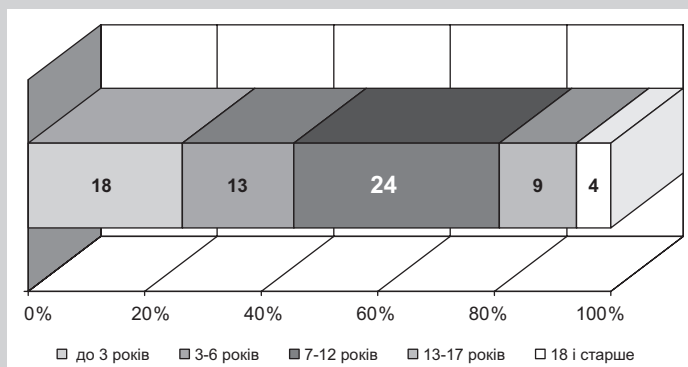


Рис. 5. Віковий склад пацієнтів із підтвердженою ентеровірусною інфекцією.

**Перспективи подальших досліджень.** Плануємо аналіз особливостей клініко-лабораторних даних хворих на окремі клінічні форми ЕВІ з дальшим формуванням клініко-епідеміологічного алгоритму діагностики ЕВ менінгітів, ЕВ екзантем, ЕВІ з диспепсичним синдромом.

## Список літератури

- [1] Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis / H. Nair, W.A. Brooks, M. Katz, et al. // *Lancet*. – 2011. – №378(9807). – P. 1917–1930.
- [2] Применение метода мультиплексной ПЦР-РВ для дифференциальной диагностики кишечных вирусных инфекций / А.А. Марова, А.С. Оксанич, А.Н. Каира., и др. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. – 2012. – №6. – С. 39–45.
- [3] Distribution of enteroviruses in hospitalized children with hand, foot and mouth disease and relationship between pathogens and nervous system complications / W. Xu, C.F. Liu, L. Yan, J.J. Li, L.J. Wang, et al. // *Viral J.* – 2012. – №9. – P. 8.
- [4] Seiff A. Cambodia unravels cause of mystery illness / A. Seiff // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380(9838). – P. 206.
- [5] Stool screening of Syrian refugees and asylum seekers in Germany, 2013/2014: Identification of Sabin like polioviruses / S. Böttcher, K. Neubauer, A. Baillet, et al. // *Int J Med Microbiol.* – 2015. – Vol. 305(7). – P. 601–6.
- [6] Park N. Selective Removal Of FG-Repeat Domains From The Nuclear Pore Complex By Enterovirus 2Apro / N. Park, N.J. Schweers, K.E. Gustin // *J Virol.* – 2015. – Vol. 89. – №21. – P. 11069–11079.
- [7] The etiological and clinical characteristics of hospitalized children with hand, foot and mouth disease in Beijing in 2013 / H. Gu, Z. Liu, L. Zhang, Yet al. // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2015. – Vol. 53(6). – P. 459–63.
- [8] Early growth response-1 facilitates enterovirus 71 replication by direct binding to the viral genome RNA / Y. Song, X. Cheng, X. Yang et al. // *J Biochem Cell Biol.* – 2015. – Vol. 62. – P. 36–46.
- [9] The Evolution of Vp1 Gene in Enterovirus C Species Sub-Group That Contains Types CVA-21, CVA-24, EV-C95, EV-C96 and EV-C99 / T. Smura, S. Blomqvist, T. Vuorinen, et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(4). – e93737.
- [10] A non mouse-adapted Enterovirus 71 (EV71) strain exhibits neurotropism causing neurological manifestations in a novel mouse model of EV71 infection / W.X. Khong, B. Yan, H. Yeo et al. // *J Virol.* – 2012. – Vol. 86(4). – P. 2121–2131.
- [11] Recombination strategies and evolutionary dynamics of the Human enterovirus A global gene pool / A.N. Lukashev, E.Y. Shumilina, I.S. Belalov, et al. // *J Gen Virol.* – 2014. – Vol. 95(Pt 4). – P. 868–873.
- [12] Immunodeficient Mouse Models with Different Disease Profiles by in vivo Infection with the Same Clinical Isolate of Enterovirus 71 / C.C. Liao, A.T. Liou, Y.S. Chang et al. // *J Virol.* – 2014. – Vol. 88. – №21. – P. 12485–12499.
- [13] Enterovirus 71: HFMD-like disease, encephalomyelitis, acute pulmonary edema Epidemiology / V.A. Lashkevich, G.F. Koroleva, A.N. Lukashev, et al. // *Yu. Infect. Bol.* – 2011. – №6. – P. 38–47.

## References

- [1] Nair, H., Brooks, W. A., Katz, M., Roca, A., Berkley, J. A., Madhi, S. A., et al. (2011) Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 378(9807), 1917–1930. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61051-9.
- [2] Marova, A.A., Oksanich, A.S., Kaira, A.N., Meskina, E.R., Medvedeva, E.A., Ivanova, O. E., et al. (2012) Primenenie metoda multiplesnoy PCR-RV dlya differentsial'noy diagnostiki kischechnykh virusnykh infektsij [Experience of application of multiplex QPCR for intestine viral infection differential diagnostics]. *Zhurnal mikrobiologii, e pidemiologii i immunobiologii*, 6, 39–45. [in Russian].
- [3] Xu, W., Liu, C.-F., Yan, L., Li, J.-J., Wang, L.-J., Qi, Y., et al. (2012) Distribution of enteroviruses in hospitalized children with hand, foot and mouth disease and relationship between pathogens and nervous system. *Viral J.*, 9, 8. doi: 10.1186/1743-422X-9-8.
- [4] Seiff, A. (2012) Cambodia unravels cause of mystery illness. *Lancet*, 380(9838), 206. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61200-8.
- [5] Böttcher, S., Neubauer, K., Baillet, A., Rieder, G., Adam, M., & Diedrich, S. (2015) Stool screening of Syrian refugees and asylum seekers in Germany, 2013/2014: Identification of Sabin like polioviruses. *Int J Med Microbiol.*, 305(7), 601–6. doi: 10.1016/j.ijmm.2015.08.008.
- [6] Park, N., Schweers, N. J., & Gustin, K. E. (2015) Selective Removal Of FG-Repeat Domains From The Nuclear Pore Complex By Enterovirus 2Apro. *J Virol.*, 89(21), 11069–79. doi: 10.1128/JVI.00956-15.
- [7] Gu, H., Liu, Z., Zhang, L., Chen, Y., Yang, S., Zhang, W., & Li, X. (2015) The etiological and clinical characteristics of hospitalized children with hand, foot and mouth disease in Beijing in 2013. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 53(6), 459–63.
- [8] Song, Y., Cheng, X., Yang, X., Zhao, R., Wang, P., Han, Y., et al. (2015) Early growth response-1 facilitates enterovirus 71 replication by direct binding to the viral genome RNA. *Int J Biochem Cell Biol.*, 62, 36–46. doi: 10.1016/j.biocel.2015.02.012.

- [9] Smura, T., Blomqvist, S., Vuorinen, T., Ivanova, O., Samoilovich, E., Al-Hello, H., et al. (2014) The Evolution of Vp1 Gene in Enterovirus C Species Sub-Group That Contains Types CVA-21, CVA-24, EV-C95, EV-C96 and EV-C99. *PLoS One.*, 9(4), e94579. doi: 10.1371/journal.pone.0094579.
- [10] Khong, W. X., Yan, B., Yeo, H., Tan, E. L., Lee, J. J., Chow, V. T. et al. (2011) A non mouse-adapted Enterovirus 71 (EV71) strain exhibits neurotropism causing neurological manifestations in a novel mouse model of EV71 infection. *J Virol.* 86(4), 2121–2131. doi: 10.1128/JVI.06103-11.
- [11] Lukashev, A. N., Shumilina, E. Y., Belalov, I. S., Ivanova, O. E., Ereemeeva, T. P., Reznik, V. I., et al. (2014) Recombination strategies and evolutionary dynamics of the Human enterovirus A global gene pool. *J Gen Virol.*, 95(4), 868–873. doi: 10.1099/vir.0.060004-0.
- [12] Liao, C. C., Liou, A. T., Chang, Y. S., Wu, S. Y., Chang, C. S., Lee, C.-K., et al. (2014) Immunodeficient Mouse Models with Different Disease Profiles by in vivo Infection with the Same Clinical Isolate of Enterovirus 71. *J Virol.* 88(21), 12485–12499.
- [13] Lashkevich, V. A., Koroleva, G. F., Lukashev, A. N., Karmysheva, V. Ya., Mustafina, A. N., Khudyakova, L. V., & Shumilina, E. (2011) Enterovirus 71: HFMD-like disease, encephalomyelitis, acute pulmonary edema Epidemiology. *Yu. Infect. Bol.*, 6, 38–47.

## Відомості про авторів:

Усачова О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Рябоконе О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Камишний О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пахольчук Т. М., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Задирака Д. А., канд. мед. наук, асистент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна. Фірюліна О. М., зав. відділення № 1 КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

## Сведения об авторах:

Усачова О. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Рябоконе О. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Камышный А. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пахольчук Т. Н., канд. мед. наук, доцент каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Задирака Д. А., канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Фирюлина О. М., зав. отделением № 1 КУ «Областная инфекционная клиническая больница» ЗОС, Украина.

## Information about authors:

Usacheva E. V., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Children Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Ryabokon E. V., MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kamysnyi A. M., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pakholchuk T. M., MD, PhD, Associate Professor, Department of Children Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Zadiraka D. A., MD, PhD, Assistant, Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Firulina O. M., MD, Head of the Department № 1, Communal institution "Regional Infectious Clinical Hospital", Zaporizhzhia, Ukraine.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

---

**Фінансування:** Робота виконана в рамках реалізації грантової угоди від 08.04.2016 р. між Запорізьким державним медичним університетом (ЗДМУ) та Регіональним навчальним центром із наукових досліджень у системі охорони здоров'я (Республіка Казахстан) на тему: «Нові підходи до діагностики основних клінічних форм ентеровірусної інфекції у дорослих та дітей» (термін виконання: 08.04.2016–28.02.2017).

**Funding:** This work is supported by the Grant Agreement between Zaporizhzhia State Medical University (ZSMU) and "Regional Training Centre of Research in the HealthCare System" (the Republic of Kazakhstan) from 08.04.2016 on "New Approaches to the Main Clinical Forms of Enterovirus Infection Diagnosis in Adults and Children" (Deadline: 08.04.2016–28.02.2017).

---

Надійшло до редакції / Received: 30.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 27.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 01.03.2017

## Зміни прямих маркерів фіброзу печінки у хворих зі стеатогепатитами неалкогольного та алкогольного генезу на тлі ожиріння та патології біліарного тракту

О. Ю. Філіппова

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

### Ключові слова:

матриксна металопротеїназа-1, ламінін, фактор росту гепатоцитів, фіброз печінки, неалкогольний стеатогепатит, алкогольний стеатогепатит, ожиріння.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 168–171

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95682

E-mail: Filippova-dma@i.ua

**Мета роботи** – дослідити прямі маркери фіброзу печінки (ФП) у хворих зі стеатогепатитами неалкогольного та алкогольного генезу в поєднанні з ожирінням (ОЖ) і патологією біліарного тракту (БТ).

**Матеріали та методи.** Обстежили 30 хворих зі стеатогепатитами різної етіології: з них у 15 пацієнтів був неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) та в 15 – алкогольний стеатогепатит (АСГ). До контрольної групи увійшли 15 практично здорових осіб (ПЗО). Прямі маркери фіброзу – матриксну металопротеїназу-1 (ММП-1), ламінін (ЛН), фактор росту гепатоцитів (HGF) визначали імуноферментним методом.

**Результати.** В усіх групах хворих встановлене вірогідне зниження ММП-1 у 1,7 раза при НАСГ ( $p < 0,001$ ) та у 1,6 раза при АСГ щодо контрольних значень у ПЗО ( $p < 0,05$ ).

Визначено збільшення вмісту ЛН у 1,8 раза у групі НАСГ щодо ПЗО ( $p < 0,001$ ). Найвищий рівень ЛН спостерігався у групі АСГ зі збільшенням у 2,2 раза щодо ПЗО ( $p < 0,001$ ) та у 1,2 раза – щодо пацієнтів із НАСГ ( $p < 0,001$ ). Вміст HGF був знижений порівняно з контролем у 1,5 та 1,6 раза відповідно при НАСГ та АСГ ( $p < 0,001$  при всіх порівняннях).

**Висновки.** Встановили, що знижений рівень ММП-1 і підвищений ЛН свідчать про прогресування ФП у пацієнтів зі стеатогепатитами з більш вираженим прогресуванням при АСГ.

Доведено, що підвищений рівень ЛН і знижений HGF разом із наявністю неалкогольного чи алкогольного фактора роблять вагомий внесок у розвиток ФП у пацієнтів із НАСГ та АСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ.

**Ключевые слова:** матриксная металлопротеиназа-1, ламинин, фактор роста гепатоцитов, фиброз печени, неалкогольный стеатогепатит, алкогольный стеатогепатит, ожирение.

Запорозький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 168–171

## Изменения прямых маркеров фиброза печени у больных со стеатогепатитами неалкогольного и алкогольного генеза на фоне ожирения и патологии билиарного тракта

А. Ю. Филиппова

**Цель работы** – исследовать прямые маркеры фиброза печени (ФП) у больных со стеатогепатитами неалкогольного и алкогольного генеза в сочетании с ожирением (ОЖ) и патологией билиарного тракта (БТ).

**Материалы и методы.** Обследовано 30 больных со стеатогепатитами различной этиологии: из них у 15 пациентов был неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и у 15 – алкогольный стеатогепатит (АСГ). Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых лиц (ПЗЛ). Прямые маркеры фиброза – матриксную металопротеиназу-1 (ММП-1), ламинин (ЛН), фактор роста гепатоцитов (HGF) определяли иммуноферментным методом.

**Результаты.** Во всех группах больных установлено достоверное снижение ММП-1 в 1,7 раза при НАСГ ( $p < 0,001$ ) и в 1,6 раза при АСГ относительно контрольных значений ПЗЛ ( $p < 0,05$ ). Определено увеличение содержания ЛН в 1,8 раза в группе НАСГ по отношению к ПЗЛ ( $p < 0,001$ ). Высокий уровень ЛН наблюдался в группе АСГ с увеличением в 2,2 раза относительно ПЗО ( $p < 0,001$ ) и в 1,2 раза по отношению к пациентам с НАСГ ( $p < 0,001$ ). Содержание HGF было сниженным по сравнению с контролем в 1,5 и 1,6 раза соответственно при НАСГ и АСГ ( $p < 0,001$  при всех сравнениях).

**Выводы.** Установлено, что сниженный уровень ММП-1 и повышенный ЛН свидетельствуют о прогрессировании ФП у пациентов со стеатогепатитами с более выраженным прогрессированием при АСГ. Доказано, что повышенный уровень ЛН и пониженный HGF вместе с наличием неалкогольного или алкогольного фактора делают свой весомый вклад в развитие ФП у пациентов с НАСГ и АСГ в сочетании с ОЖ и патологией БТ.

**Key words:** matrix metalloproteinase-1, laminin, hepatocyte growth factor, liver fibrosis, non-alcoholic steatohepatitis, alcoholic steatohepatitis, obesity.

Запорозький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 168–171

## Changes in direct markers of liver fibrosis in patients with steatohepatitis non-alcoholic and alcoholic origin on the background of obesity and pathology of the biliary tract

A. Yu. Filippova

**The aim** of this work is to investigate the direct markers of liver fibrosis (LF) in patients with steatohepatitis non-alcoholic and alcoholic origin in combination with obesity (OB) and pathology of the biliary tract (BT).

**Materials and Methods.** We examined 30 patients with steatohepatitis of different etiology, in 15 patients of them was non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and 15 had alcoholic steatohepatitis (ASH). The control group consisted of 15 practically healthy persons (PHP). Direct markers of fibrosis – matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), laminin (LN), hepatocyte growth factor (HGF) were determined by ELISA.

**Results.** In all groups of patients we found a significant decrease in MMP-1 1.7 times in NASH ( $p < 0,001$ ) and 1.6 times at ASH in comparison with the reference values of PHP ( $p < 0,05$ ). It has been defined the increase in the content of LN 1.8 times

in the NASH group in relation to PHP ( $p < 0.001$ ). A high level of LN was observed in the group of ASH and increased in 2.2 times compared with PHP ( $p < 0.001$ ) and 1.2 times compared with NASH patients ( $p < 0.001$ ). The content of HGF was reduced compared with control 1.5-fold and 1.6-fold respectively, in NASH and ASH ( $p < 0.001$  for all comparisons).

**Conclusions.** It has been established that reduced levels of MMP-1 and increased levels of LN indicated the progression of LF in patients with steatohepatitis with more pronounced progression during the ASH. It has been proved that the elevated level of LN and reduced level of HGF, coupled with the presence of non-alcoholic or alcoholic factor, had made a significant contribution to the development of LF in patients with NASH and ASH in combination with the OB and pathology of BT.

Визначення фіброзу печінки (ФП) – один із найважливіших аспектів у курації пацієнтів із неалкогольною чи алкогольною жировою хворобою печінки (ЖХП), особливо під час її коморбідному перебігу при поєднанні з ожирінням (ОЖ) і супутньою патологією з боку біліарного тракту (БТ) [1,2]. Згідно з сучасним уявленням, жоден із відомих способів визначення фіброзу не може вважатися оптимальним [3].

Відповідно до сучасних даних, серологічні маркери ФП поділяють на прямі, що показують метаболізм позаклітинного матриксу та процеси регенерації печінкової тканини, і непрямі, котрі свідчать про порушення функції печінки при виразному ФП або прогресуванні до цирозу печінки [4].

Оцінювання розвитку ФП за допомогою непрямих сироваткових маркерів легко здійснено в умовах посякденної клінічної практики та показує порушення функції печінки під час тривалого ФП. Визначення прямих маркерів – матриксної металопротеїнази-1 (ММП-1), ламініну (ЛН), фактора росту гепатоцитів (HGF – Hepatocyte growth factor) використовуються як показники, що відбивають зміни метаболізму сполучної тканини за рівнем маркера фіброгенезу ЛН і вказують на антифібротичні властивості при деградації колагену за рівнем змін маркера фібринолізу – ММП-1 на тлі регуляції регенерації печінки за показниками HGF [5].

Відомо, що ММП відіграють центральну роль в обміні білків сполучної тканини, процесах нормального розвитку матриксу, під час трансформації клітин, при ангіогенезі та патології гепатобіліарної системи [1,5]. Також на сьогодні доведено, що для визначення фіброзу в пацієнтів із ЖХП використовується вимір рівня не тільки ММП, а й компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) – ламініну, колагену IV типу, оксипроліну, галуронату [1,6]. Ламінін – один із глікопротеїнів, що входять до складу ЕЦМ. Ламінін і пепсин-резистентний фрагмент ламініну – основні неколагенові глікопротеїни, сироватковий рівень яких збільшується під час хронічних захворювань печінки незалежно від етіології та відбиває наявність перисинусоїдального фіброзу [1]. За результатами дослідження науковців авторів кафедри клінічної біохімії клініки Шишли у Стамбулі доведено взаємозв'язок розвитку тяжких тканинних некротичних ушкоджень печінки з переходом у цироз і фіброз за низьких концентрацій фактора росту гепатоцитів [6].

Нині активно вивчаються різні маркери фіброгенезу в печінці, але не зустрічались роботи, що присвячені вивченню прямих маркерів ФП у хворих із коморбідним перебігом ЖХП неалкогольної та алкогольної етіології в поєднанні з ОЖ і супутньою патологією БТ.

## Мета роботи

Дослідити прямі маркери фіброзу печінки у хворих зі стеатогепатитами неалкогольного та алкогольного генезу

в поєднанні з ожирінням (ОЖ) і патологією біліарного тракту (БТ).

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 30 хворих зі стеатогепатитами різної етіології: з них у 15 пацієнтів був неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) та в 15 – алкогольний стеатогепатит (АСГ). Серед хворих із НАСГ було 5 чоловіків і 10 жінок. Середній вік пацієнтів із НАСГ – (47,3±2,57) року. Серед хворих з АСГ – 13 чоловіків і 2 жінки. Середній вік пацієнтів з АСГ – (41,9±2,37) року. До контрольної групи увійшли 15 практично здорових осіб (ПЗО), з них 4 чоловіки та 11 жінок, середній вік – (42,3±1,78) року. Усі групи були порівнянними за віком пацієнтів ( $p > 0,05$ ).

Діагноз НАСГ, АСГ, ОЖ і патології БТ встановлений згідно з глобальними практичними рекомендаціями з ожиріння Всесвітньої Гастроентерологічної Організації (WGO Global Guideline Obesity) та класифікацією Міжнародної групи з ожиріння ВООЗ (1997) за розрахунковим показником «індекс маси тіла», а також згідно зі стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення відповідно до наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р., уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит», «Алкогольний стеатогепатит», МКХ-10 і критеріями ВООЗ [7–9], на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників і на підставі підвищення рівня печінкових ферментів. Хворі з НАСГ, які залучені до дослідження, не зловживали алкоголем (споживання <50 г етанолу/тиждень для чоловіків, <30 г етанолу/тиждень для жінок протягом останнього року). Прихована алкогольна залежність у хворих з АСГ встановлена згідно з даними CAGE тесту [8]. В обстежених осіб не виявлено сироваткових маркерів вірусних гепатитів В і С, автоімунних і спадкових захворювань печінки.

Середній ІМТ становив по групах: НАСГ – (30,7±0,88) кг/м<sup>2</sup>, АСГ – (31,6±0,62) кг/м<sup>2</sup>, ПЗО – (22,8±0,26) кг/м<sup>2</sup>. Хворі зі стеатогепатитами мали супутню патологію з боку біліарного тракту (БТ): хронічний некалькульозний холецистит – 20 осіб, хронічний калькульозний холецистит – 4, післяхолецистектомічний синдром – 6 пацієнтів.

Прямі маркери фіброзу – ММП-1, ламінін (ЛН), HGF, визначали імуноферментним методом [10]. Принцип метода ELISA заснований на кількісному визначенні шуканого антигена, безпосередньо його пошарового зв'язування «сендвич» зі специфічними до нього антитілами. Дослідження здійснили відповідно до інструкцій для кожного тест-набору. У роботі використовували набори

**Таблиця 1.** Прямі маркери фіброзу печінки у хворих на неалкогольний та алкогольний стеатогепатит у сполученні з ожирінням і патологією біліарного тракту (M±m)

Група	ММП-1 (пг/мл)	ЛН (од/мл)	HGF (пг/мл)
ПЗО (n=15)	8170,4±213,0	7,98±0,30	1167,4±35,5
НАСГ (n=15)	4931,9±170,6**	14,48±0,47**	802,9±29,8**
АСГ (n=15)	5216,4±939,9*	17,17±0,30***	713,4±23,3***

\*: p<0,05; \*\*: p<0,001 порівняно з групою ПЗО; #: p<0,05; \*\*\*: p<0,001 порівняно з групою НАСГ.

реагентів фірми «R&D» для визначення концентрації ММП-1, фірми «Bender Medsystems» – для визначення сироваткового ЛН, фірми «Invitrogen» – HGF.

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму Statistica 6.1 (№ AGAR909E415822FA). Гіпотезу про нормальність розподілу кількісних ознак перевіряли за критерієм Колмогорова–Смирнова. Кількісні показники наведені у вигляді середнього значення та стандартної похибки середнього (M±m), для порівняння середніх показників у всіх підгрупах використовували t-критерій Стюдента. Для оцінювання взаємозв'язку між ознаками виконували кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ).

## Результати та їх обговорення

Уперше при коморбідному перебігу ЖХП проаналізовані прямі маркери ФП, котрі показують процеси фіброгенезу, фібринолізу та регенерації печінкової тканини у хворих із НАСГ та АСГ у сполученні з ОЖ і патологією БТ (табл. 1).

Як відомо, пошкодження печінки активує зірчасті клітини, збільшується кількість рецепторів до цитокінів, що стимулюють проліферацію та фіброгенез [1,4]. Один із факторів розвитку фіброзної тканини – руйнування білків матриксу ММП. Як поліфункціональні білки ММП-1 здатні денатурувати колагени, тобто у хворих із груп НАСГ та АСГ за зниженим рівнем цього показника йде активний процес фіброгенезу. В усіх групах хворих нами встановлене вірогідне зниження ММП-1 у 1,7 раза при НАСГ – 4931,9±170,6 пг/мл (p<0,001) і 5216,4±939,9 пг/мл зі зниженням у 1,6 раза при АСГ проти 8170,4±213,0 пг/мл у контролі (p<0,05). Це може свідчити про виснаження захисних механізмів, що протидіють формуванню фіброзу печінки.

Протилежний напрям змін зі зростанням у крові хворих із НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ ламініну є одним із важливих факторів прогресування фіброзу в печінці. У нашому дослідженні у хворих усіх груп визначено вірогідне збільшення вмісту ЛН, найменше – у групі НАСГ із рівнем 14,48±0,47 од./мл зі збільшенням у 1,8 раза щодо до ПЗО (7,98±0,30 од./мл; p<0,001). Найвищий рівень ЛН спостерігався у групі АСГ – 17,17±0,30 од./мл зі збільшенням у 2,2 раза щодо ПЗО (p<0,001) та у 1,2 раза щодо пацієнтів із НАСГ (p<0,001). Можливо, при НАСГ деградація ЛН відбувається інтенсивніше, ніж у пацієнтів з АСГ. Отже, можна стверджувати: концентрація ЛН у сироватці крові є чутливим біомаркером для скринінгу печінкового фіброзу. Підвищений рівень ЛН свідчить про відсутність деградації цього глікопротеїну печінки ендотеліальних клітин, що є

основною причиною підвищення цього білка при фібротичних процесах.

Також проаналізовані показники фактора росту гепатоцитів (HGF), що бере участь у регенерації печінки, є митогеном для гепатоцитів [6]. Вміст HGF був вірогідно знижений порівняно з контролем – у 1,5 та 1,6 раза відповідно при НАСГ і АСГ (p<0,001 при всіх порівняннях). Одночасно в цих групах знижений рівень ММП-1 і підвищений ЛН свідчать про прогресування фіброзу в пацієнтів зі стеатогепатитами з більш вираженим прогресуванням при алкогольному стеатогепатиті. Виявлені порушення можуть вказувати на несприятливий перебіг захворювань неалкогольного та алкогольного генезу та, як наслідок, – розвиток фібротичного процесу з можливістю дальшого прогресування до циротичних змін.

Дослідження ймовірної взаємозалежності прямих маркерів ФП із неалкогольним чи алкогольним стеатогепатитом виявило наявність вірогідного середнього ступеня прямого кореляційного взаємозв'язку між вмістом ЛН та етіологічним фактором виникнення стеатогепатитів ( $r_s=0,686$ ; p<0,001) і зворотного взаємозв'язку між рівнем HGF та етіологічним фактором стеатогепатиту ( $r_s=-0,439$ ; p<0,05), що є доказом того, що підвищений рівень ЛН і знижений HGF разом із наявністю неалкогольного чи алкогольного фактора вносять вагомий внесок до розвитку ФП у пацієнтів із НАСГ та АСГ у поєднанні з ожирінням та патологією БТ.

Отже, для оцінювання фіброзу можуть використовуватися прямі маркери фіброгенезу, які показують процеси деградації колагену, метаболізм сполучної тканини та регенерацію печінки з наявністю вірогідної різниці в досліджуваних маркерах фібринолізу, фіброгенезу та регенерації печінки при міжгруповому порівнянні хворих із НАСГ та АСГ, а також при порівнянні щодо ПЗО (від p<0,05 до p<0,001).

## Висновки

1. Результати дослідження за рівнем прямих маркерів фіброгенезу вказують, що на відміну від нормальної печінки у ПЗО, в печінці хворих із НАСГ та АСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ спостерігається формування фібротичних змін.

2. Встановлено, що знижений рівень ММП-1 і підвищений ЛН свідчать про прогресування фіброзу в пацієнтів зі стеатогепатитами з більш вираженим прогресуванням при алкогольному стеатогепатиті. Доведено, що підвищений рівень ЛН і знижений HGF разом із наявністю неалкогольного чи алкогольного фактора вносять вагомий внесок у розвиток ФП у пацієнтів із НАСГ та АСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ.

3. Дані порівняльного оцінювання маркерів фіброгенезу, що отримали, свідчать: виявлені порушення можуть вказувати на несприятливий перебіг коморбідних захворювань неалкогольного та алкогольного генезу та, як наслідок, – розвиток, прогресування фібротичного процесу на тлі виснаження захисних механізмів.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні особливостей змін прямих маркерів ФП у динаміці лікування хворих із коморбідним перебігом НАСГ та АСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ.

**Список літератури**

- [1] Маркеры фиброгенеза и урсосан при хронических диффузных заболеваниях печени: материалы семнадцатого Российского конгресса ["Гепатология сегодня"], (Москва, 19–21 марта 2012 г.) / В. Ягмур, В. Кудрявцева, С. Ягмур и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. XXII. – №2. – Прил. №39. – С. 75.
- [2] Chrostek L. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease / L. Chrostek, A. Panasiuk // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20(25). – P. 8018–23.
- [3] Fitzpatrick E. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future / E. Fitzpatrick, A. Dhawan // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20(31). – P. 10851–63.
- [4] Non-invasive separation of alcoholic and non-alcoholic liver disease with predictive modeling / J.P. Sowa, Ö. Atmaca, A. Kahraman, et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(7). – e101444.
- [5] Mahmoud A.A. Serum TGF- $\beta$ , Serum MMP-1, and HOMA-IR as non-invasive predictors of fibrosis in Egyptian patients with NAFLD / A.A. Mahmoud, A.S. Bacir, S.S. Shabana // *Saudi J. Gastroenterology*. – 2012. – №18(5). – P. 327–333.
- [6] Inhibition of hepcidin transcription by growth factors / J.B. Goodnough, E. Ramos, E. Nemeth et al. // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 25. – №10. – P. 1002–1015.
- [7] Наказ МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги хворим за спеціальністю «Гастроентерологія» від 13.06.2005 р. №271.
- [8] Наказ МОЗ України «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Неалкогольний стеатогепатит" та "Алкогольний гепатит"» від 06.08.2014 р. № 826.
- [9] Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline / J. Toouli, M. Fried, A.G. Khan, 2009. – 30 p.
- [10] Иммунологические методы 3. Методы исследований в иммунологии / под ред. И. Лefkovicitsa, Б. Перниса. – М. : Мир, 1988. – 530 с.

**References**

- [1] Yagmur, V., Kudryavceva, V., Yagmur, S., et al. (2012). Markery fibrogenезa i ursosan pri khronicheskikh diffuznykh zabolovaniyakh pecheni [Markers of fibrogenesis and Ursosan in chronic diffuse liver diseases] Proceedings of the 17<sup>th</sup> Russian Congress *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolonoproktologii*, 2(XXII), 75. [in Russian].
- [2] Chrostek, L., & Panasiuk, A. (2014). Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*, 20(25), 8018–23. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8018.
- [3] Fitzpatrick, E., & Dhawan, A. (2014). Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future. *World J Gastroenterol*, 20(31), 10851–63. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10851.
- [4] Sowa, J. P., Atmaca, Ö., Kahraman, A., Schlattjan, M., Lindner, M., Sydor, S., et al. (2014). Non-invasive separation of alcoholic and non-alcoholic liver disease with predictive modeling. *PLoS One*, 9(7), e101444. doi: 10.1371/journal.pone.0101444.
- [5] Mahmoud, A. A., Bacir, A. S., & Shabana, S. S. (2012). Serum TGF- $\beta$ , Serum MMP-1, and HOMA-IR as non-invasive predictors of fibrosis in Egyptian patients with NAFLD. *Saudi J. Gastroenterology*, 18(5), 327–333. doi: 10.4103/1319-3767.101132.
- [6] Goodnough, J. B., Ramos, E., Nemeth, E., & Ganz, T. (2012). Inhibition of hepcidin transcription by growth factors. *Hepatology*, 25(10), 1002–1015. doi: 10.1002/hep.25615.
- [7] (2005) Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy khvorym za spetsialnistiu Gastroenterologii» vid 13.06.2005 r. №271. [Order of the Ministry of Health of Ukraine On approval of protocols of medical care to patients in the specialty of Gastroenterology from June 13. 2005, №271] [in Ukrainian].
- [8] (2014) Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy "Nealkoholnyi steatohepatyt" ta "Alkoholnyi hepatyt"» vid 06.08.2014 r. №826. [Order of the Ministry of Health of Ukraine Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care «Nonalcoholic steatohepatitis», «Alcoholic hepatitis» from August 6. 2014, №826] [in Ukrainian].
- [9] Toouli, J., Fried, M., & Ghafoor, K.A. (2009). Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline.
- [10] Lefkovicitsa, I., & Pernisa, B. (1988) *Immunologicheskie metody 3. Metody issledovaniy v immunologii [Immunological methods 3. Research methods in immunology]*. Moscva: Mir. [in Russian].

**Відомості про автора:**

Філіппова О. Ю., канд. мед. наук, доцент, каф. внутрішньої медицини 2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна.

**Сведения об авторе:**

Филиппова А. Ю., канд. мед. наук, доцент, каф. внутренней медицины 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро, Украина.

**Information about author:**

Filipova A. Yu., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2, Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnipro, Ukraine.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 26.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 03.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 16.02.2017

# Peculiarities of surgical treatment of gastrointestinal tract combined congenital malformations in newborns

M. O. Makarova

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

## Key words:

newborn,  
gastroschisis,  
esophageal atresia,  
intestinal atresia,  
surgical procedures  
operative.

Zaporozhye  
medical journal  
2017; 19 (2), 172–174

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2017.2.95683

E-mail:  
doc.maryna@ukr.net

Congenital gastrointestinal (GI) malformations make up 21–25 % of all congenital anomalies and require surgical correction in the neonatal period.

**The aim** was to analyze the methods of operative treatment of hard composite congenital gastrointestinal malformations in infants.

**Materials and Methods.** There were 13 newborns with gastroschisis, omphalocele and esophageal atresia combined with intestinal atresia, anal atresia and also with congenital heart defects in our study.

**Results.** We have designed new preoperative care strategies for the newborns. All combined GI defects were corrected in one step. In gastroschisis and omphalocele in combination with small intestine atresia we made a plastic of anterior abdominal wall, bowel segment resection and anastomosis end-to-end. In esophageal atresia and atresia of the anus direct esophago-esophagoanastomosis was applied with suturing of tracheoesophageal fistula, also in two patients proctoplasty by Pena 2 was carried out, and in one patient with high anal atresia colostomy was applied, which was closed in the age of 6 months. In case of esophageal atresia combined with small intestine atresia direct esophago-esophagoanastomosis with tracheoesophageal fistula suturing was carried out, and resection of the bowel segment with anastomosis end-to-end was applied. In a patient with a combination of esophageal atresia and duodenal obstruction esophagoplasty and closure of tracheoesophageal fistula with anastomosis by Kimur was made. Preference was given to the combined anesthesia with neuraxial blockade. Postoperative care included prolonged artificial lung ventilation, anesthesia, parenteral nutrition, antibacterial and antifungal medicines.

**Conclusions.** One-step correction of the congenital GI malformations in newborns is effective and it gives opportunity to achieve the best results with a single surgical intervention. Extremely important links of the combined GI defects therapy is timely and balanced preoperative preparation, anesthetic management with the advantage of neuraxial blockade usage, as well as careful postoperative management of the patient.

## Ключові слова:

новонароджений,  
гастрошизис,  
атрезія стравоходу,  
атрезія кишечника,  
оперативне  
лікування.

Запорізький  
медичний  
журнал. – 2017. –  
Т. 19, № 2(101). –  
С. 172–174

## Особенности хирургического лечения комбинированных врожденных вад развития шлунково-кишечного тракта у новорожденных

M. O. Makarova

Врожденные вад развития шлунково-кишечного тракта (ШКТ) составляют 21–25 % усіх уроджених аномалій і потребують хірургічної корекції у періоді новонародженості.

**Мета роботи** – аналіз методів оперативного лікування тяжких комбінованих уроджених вад розвитку ШКТ у новонароджених.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 13 новонароджених дітей із гастрошизисом, омфалоцеле та атрезією стравоходу в комбінації з атрезією тонкого кишечника або ануса, а також із вродженими вадами серця.

**Результати.** Розробили схеми передопераційної підготовки для новонароджених. Усі комбіновані вад ЖКТ скоректовані за один етап. При гастрошизисі та омфалоцеле в поєднанні з атрезією тонкої кишки проводилась пластика передньої черевної стінки, резекція ділянки кишки та накладення анастомозу кінець у кінець. При атрезії стравоходу та атрезії ануса накладався прямий езофаго-езофагоанастомоз з ушиванням трахеостравохідної нориці, а також у двох пацієнтів здійснювалась проктопластика за Пена 2, а в одного пацієнта з високою атрезією ануса була накладена колостома, що надалі була закрита у 6-місячному віці. У пацієнта з поєднанням атрезії стравоходу та дуоденальної непрохідності здійснили езофагопластику, ушивання трахеостравохідної нориці, а також накладення анастомозу Кімура. Під час анестезіологічного забезпечення перевага надавалася комбінованій анестезії з використанням центральних нейроаксіальних блокад. Післяопераційне ведення містило пролонговану штучну вентиляцію легенів, знеболювання, парентеральне харчування, антибактеріальні та антимікотичні препарати.

**Висновки.** Одноетапна корекція комбінованих уроджених мальформацій ШКТ у новонароджених ефективна та дає можливість досягти найкращих результатів під час єдиного хірургічного втручання. Винятково важливими ланками терапії комбінованих вад ШКТ є своєчасна та збалансована передопераційна підготовка, анестезіологічне забезпечення з переважним використанням нейроаксіальних блокад, а також ретельне післяопераційне ведення пацієнта.

## Ключевые слова:

новорождённый,  
гастрошизис,  
атрезия пищевода,  
атрезия  
кишечника,  
оперативное  
лечение.

## Особенности хирургического лечения комбинированных врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у новорожденных

M. A. Makarova

Врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют 21–25 % от всех врожденных аномалий и требуют хирургической коррекции в периоде новорожденности.

**Цель работы** – анализ способов оперативного лечения тяжелых комбинированных врожденных пороков развития ЖКТ у новорожденных.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 13 новорождённых с гастрошизисом, омфалоцеле и атрезией пищевода в сочетании с атрезией тонкого кишечника или ануса, а также с врождёнными пороками сердца.

**Результаты.** Нами разработаны схемы предоперационной подготовки для новорождённых. Все комбинированные пороки ЖКТ нами были скорректированы в один этап. При гастрошизисе и омфалоцеле в сочетании с атрезией тонкой кишки производилась пластика передней брюшной стенки, резекция участка кишки и наложение анастомоза конец в конец. При атрезии пищевода и атрезии ануса накладывался прямой эзофаго-эзофагоанастомоз с ушиванием трахеопищеводного свища, также у двух пациентов проводилась проктопластика по Пена 2, а у одного пациента с высокой атрезией ануса была наложена колостома, которая в последующем была закрыта в возрасте 6 месяцев. У пациента с сочетанием атрезии пищевода и дуоденальной непроходимости произвели эзофагопластику, ушивание трахеопищеводного свища, а также наложение анастомоза Кимура. При проведении анестезиологического обеспечения преимущество отдавалось комбинированной анестезии с использованием нейроаксиальных блокад. Послеоперационное ведение включало в себя пролонгированную искусственную вентиляцию лёгких, обезболивание, парентеральное питание, антибактериальные и антимикотические препараты.

**Выводы.** Одноэтапная коррекция комбинированных мальформаций ЖКТ у новорождённых эффективна и позволяет добиться наилучших результатов при единственном хирургическом вмешательстве. Исключительно важными звеньями терапии комбинированных пороков ЖКТ является своевременная и сбалансированная предоперационная подготовка, анестезиологическое обеспечение с преимуществом использования нейроаксиальных блокад, а также тщательное послеоперационное ведение пациента.

The prevalence of congenital abnormalities doesn't tend to decrease recent years; on the contrary there are some data about the increasing of their frequency. The prevalence of congenital malformations in neonates is from 2.5 to 4.5 %. In the structure of congenital malformations gastrointestinal (GI) tract anomalies occupy a leading position, accounting for 21.7–25 % of all defects [1]. A common type of GI malformation is an atresia, in which a segment of the GI tract fails to form or develop normally. The most common type is esophageal atresia, followed by atresia in the jejunoileal region and in the duodenum [2]. Intestinal atresia is a congenital complete interruption of the intestinal lumen, which leads to intestinal obstruction. 50 % of all cases of the small intestine atresia occur in the duodenum, 36 % in the jejunum and 14 % in the ileum. Colon atresia is less common and account for about 10 % of the total intestinal atresia. The frequency of intestinal atresia varies from 1 in 330 to 1 in 1500 live births. Patients with bowel atresia often have other malformations such as an annular pancreas, intestinal malrotation, ectopic anus, gastroschisis, omphalocele etc [3].

Omphalocele is a protrusion of abdominal viscera from a midline defect at the base of the umbilicus. In omphalocele, the herniated viscera are covered by a thin membrane and may be small (only a few loops of intestine) or may contain most of the abdominal viscera (intestine, stomach, liver). Immediate dangers are desiccation of the viscera, hypothermia and dehydration due to evaporation of water from the exposed viscera, and infection of the peritoneal surfaces. The estimated incidence is 1 in 3000 live births. Omphalocele can be detected by prenatal ultrasonography. At delivery, the exposed viscera should be immediately covered with a sterile, moist, nonadherent dressing (e. g., medicated petrolatum gauze) to maintain sterility and prevent evaporation [2].

Gastroschisis is a protrusion of the abdominal viscera through a full-thickness abdominal wall defect, usually to the right of the umbilical cord insertion. The estimated incidence is 1 in 2500 live births (more common than omphalocele) [2]. According to other sources the prevalence of this malformation is 1 case per 10.000 births in general, but can be up to 7 or more cases per 10.000 newborns of mothers younger than 20 years [3]. Several communications have reported

a significant increase in the prevalence of gastroschisis at birth in the last three decades. It is referred to as "a pandemic strongly associated to low maternal age" in many countries [4]. In gastroschisis, unlike omphalocele, there is no membranous covering over the intestine, which is markedly edematous and erythematous and is often enclosed in a fibrin mat. These findings indicate long-standing inflammation due to the intestine being directly exposed to amniotic fluid. As in omphalocele, gastroschisis can be detected by prenatal ultrasonography, and delivery should take place at a tertiary care center [2]. Some authors even propose to provide planned elective cesarean delivery from 35 to 37 gestational weeks to minimize the risks of mortality [5,6]. Surgery is similar to that for omphalocele. It often takes several weeks before GI function recovers and oral feedings can be given [2].

Because about one third of infants with a GI malformation have another congenital anomalies, they must be evaluated for malformations of other organs and systems, especially of the CNS, heart, and kidneys [2,3].

**The purpose** was to analyze the methods of hard composite congenital GI malformations operative treatment in infants.

## Materials and Methods

There were 13 infants being treated in Anesthesiology and Intensive Care Neonatal Department of Zaporizhzhia City Multidiscipline Pediatric Hospital #5 under our supervision. All newborns had been transported from a maternity hospital on the first day after birth. Three patients had gastroschisis in combination with atresia of the small intestine, one – omphalocele and ileal atresia. 9 patients had esophageal atresia combined with anal atresia – in three cases, in combination with small intestine atresia – in one case, with annular pancreatic and duodenal obstruction – in one case, and with a bilateral megaureter and congenital amputation of both forearms – in 1 case. In another three patients esophageal atresia was combined with congenital heart disease: tetralogy of Fallot – 1 infant, septal defect and pulmonary stenosis – 2 infants.

## Results and Discussion

Preoperative preparation of patients with gastroschisis and in case of high intestinal obstruction presence was carried out for 2–3 hours, while in case of the other combined malformations of the digestive tract – for 24–48 hours. It included crystalloid infusion at a rate of 10 to 20 ml/kg/hour, by indications – colloids and fresh frozen plasma, and antibacterial therapy. As criteria of newborns readiness for surgery we considered: absence of clinical signs of dehydration, the oxygen saturation of 94–99 %, a mean blood pressure of 40 mm Hg, central venous pressure of 20 to 60 mm water column, cardiac index of 3.5–4.5 l/min/m<sup>2</sup> and a diuresis over 1 ml/kg/hr.

The operation was done under general anesthesia with tracheal intubation (in the case of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula, tracheal intubation was performed immediately after diagnosis) and mechanical lungs ventilation. Besides, neuraxial blockade was provided in 10 patients – spinal and/or sacral epidural anesthesia. The methodology of neuraxial blockade in newborns is rather simple to use, it is safe if preoperative preparation was effective, and it provides significantly better antinociceptive protection in comparison with traditional total intravenous anesthesia.

All combined GI defects were corrected in one step. In gastroschisis and omphalocele in combination with atresia of the small intestine we made a plastic of anterior abdominal wall, bowel segment resection and anastomosis end-to-end. In esophageal atresia and atresia of the anus direct esophago-esophagoanastomosis was performed with suturing of tracheoesophageal fistula, also in two patients proctoplasty by Pena 2 was carried out, and in one patient with high anal atresia colostomy was applied, which was subsequently closed in the age of 6 months. In esophageal atresia combined with atresia of a small intestine direct esophago-esophagoanastomosis with tracheoesophageal fistula suturing was performed, and resection of the bowel segment with anastomosis end-to-end was applied. In a patient with a combination of esophageal atresia and duodenal obstruction esophagoplasty with closure of tracheoesophageal fistula was made and anastomosis by Kimur was done.

Postoperative treatment included prolonged mechanical ventilation (1 to 5 days), thorough anesthesia, infusion therapy, broad-spectrum antibiotics (with essential usage of the drug with activity against anaerobic bacteria), antifungal drugs from the 3–4<sup>th</sup> day, parenteral nutrition from the first day after surgery, correction of water and electrolyte imbalance and acid-base status. Enteral nutrition was started at the 2–5<sup>th</sup> day after surgery. The criteria for enteral nutrition starting were the absence of the stomach contents stagnation and stool appearance.

Postoperative analgesia was conducted by continuous intravenous infusion of fentanyl during 2–5 days, and additionally epidural anesthesia by bupivacaine or ropivacaine through the sacral canal. Epidural blockade not only helps to achieve better analgesia, but also improves abdominal blood circulation and intestinal peristalsis recovery.

In patients with concomitant congenital heart defects surgical correction was performed in 2–3 months after birth at the Kyiv Institute of Cardiology.

## Conclusions

1. One-stage correction of the congenital GI malformations in newborns is effective and it gives an opportunity to achieve the best results by a single surgical intervention.

2. It is extremely important to combine GI defects surgical therapy with balanced preoperative preparation in proper time, as well as anesthetic management using advantageous neuraxial blockade and thorough postoperative management of the patient.

## References

- [1] Beniova, S. N., Stolina, M. L., Rudenko, N. V., Blokhina, N. P., Shegeda, M. H., & Abdullaeva, Ye. S. (2012). Zabolevaniya zheludочно-kishechnogo trakta u donoshennykh i nedonoshennykh novorozhdennykh [Gastrointestinal tract diseases in full-term and preterm infants]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 3. Retrieved from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6133>. [in Russian].
- [2] Cochran, W. J. (2013). Overview of Congenital GI Anomalies. *Merck Manual*. Retrieved from <http://www.merckmanuals.com/professional/pediatrics/congenital-gastrointestinal-anomalies/overview-of-congenital-gi-anomalies>.
- [3] Gubergic, N. B., Lukashovich, N. M., & Fomenko, P. G. (2009). Anomalii tolstoj kishki [Colon anomalies]. *Novosti mediciny i farmacii*, 304. Retrieved from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11037>. [in Ukrainian].
- [4] Nazer Herrera, J., Karachon Essedin, L., Cifuentes Ovalle, L., & Assar Cuevas, R. (2016). Gastroschisis: A pandemic with increasing rates? ECLAMC experience in Chile 1982–2015. *Rev Chil Pediatr.*, 87(5), 380–386. doi: 10.1016/j.rchipe.2016.06.003.
- [5] Mesas Burgos, C., Svenningsson, A., Vejde, J. H., Granholm, T., & Conner, P. (2015). Outcomes in infants with prenatally diagnosed gastroschisis and planned preterm delivery. *Pediatr Surg Int.*, 31(11), 1047–1053. doi: 10.1007/s00383-015-3795-8.
- [6] Sparks, T. N., Shaffer, B. L., Page, J., & Caughey, A. B. (2016). Gastroschisis: mortality risks with each additional week of expectant management. *Am J Obstet Gynecol.*, 216(1), 66.e1–66.e7. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27596619>. doi: 10.1016/j.ajog.2016.08.036.

## Information about author:

Makarova M. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Відомості про автора:

Макарова М. О., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторе:

Макарова М. А., канд. мед. наук, доцент каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 21.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 26.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 01.03.2017

## Досвід лікування хворих на гостру неспецифічну параневмонічну емпієму плеври зі застосуванням торакоскопичних втручань

В. І. Перцов, Я. В. Телушко, С. І. Савченко

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Мета роботи** – оцінити ефективність застосування торакоскопичних операцій і вивчити клініко-епідеміологічну характеристику хворих на емпієму плеври (ЕП).

**Матеріали та методи.** Ретроспективний аналіз результатів лікування 51 хворого на ЕП. Усім досліджуваним здійснили стандартне клініко-лабораторне обстеження, рентгенографію та комп'ютерну томографію органів грудної клітки, сонографію плевральних порожнин. Усі пацієнти (n=51; 100 %) підлягали торакоскопичним втручанням.

**Результати.** Середній вік пацієнтів –  $44,4 \pm 14,7$  року. Переважали чоловіки – 36 (71 %). Першу стадію ЕП діагностовано у 18 (35 %) хворих, другу – у 33 (65 %). Майже всі пацієнти (50 хворих – 98 %) до госпіталізації у спеціалізоване відділення перебували на лікуванні в інших закладах охорони здоров'я. У 70 % випадків діагностика ЕП і направлення хворих до відділення торакальної хірургії відбувалось на 2–3 тижні захворювання. Основні види операцій при першій стадії ЕП: торакоскопія з прицільним дрениванням плевральної порожнини та біопсією плеври (n=4; 22 %); відеоторакоскопія з руйнацією фібринозних злук (n=14; 78 %). При другій стадії емпієми плеври: відеоторакоскопія за типом адгезіолізу (n=22; 67 %) та відеоендоскопічна декортикація легень (n=11; 33 %). Позитивні результати бактеріологічного дослідження плеврального ексудату отримані у 9 хворих (18 %). Медіана тривалості плевральної ексудації при першій стадії ЕП становила 5 діб (4; 6), при другій стадії – 6 (5; 9) діб (p=0,058). Добрі результати отримані у 33 хворих (65 %), задовільні – у 15 (29 %), незадовільні – у 3 (6 %). Медіана перебування хворих у стаціонарі становила 18 (16; 21) діб. Летальних випадків не було.

**Висновки.** Діагностика емпієми плеври – складне завдання та потребує широкого впровадження сучасних методів променевої візуалізації (комп'ютерна томографія та сонографія). Стандартне мікробіологічне дослідження малоефективне в діагностиці збудника ЕП, що пов'язане з недосконалістю методів виявлення анаеробних бактерій і попередньою антибактеріальною терапією. Застосування торакоскопичних втручань у хворих на ЕП першої та другої стадії є ефективним та обґрунтованим, дає змогу досягти добрих результатів у 95 % та 94 % випадків відповідно.

**Ключові слова:**  
емпієма плеври,  
торакоскопія,  
відеоасистована  
торакальна хірургія.

Запорізький  
медичний  
журнал. – 2017. –  
Т. 19, № 2(101). –  
С. 175–180

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2017.2.96025

E-mail:  
S.I.Savchenko@ukr.net

## Опыт лечения больных острой неспецифической параневмонической эмпиемой плевры с применением торакоскопических вмешательств

В. И. Перцов, Я. В. Телушко, С. И. Савченко

**Цель работы** – оценить эффективность применения торакоскопических операций и изучить клиничко-эпидемиологическую характеристику больных эмпиемой плевры (ЭП).

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ результатов лечения 51 больного ЭП. Всем участникам проводили стандартное клиничко-лабораторное обследование, рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной клетки, сонографию плевральных полостей. Все пациенты (n=51, 100 %) подлежали торакоскопическим вмешательствам.

**Результаты.** Средний возраст пациентов –  $44,4 \pm 14,7$  года. Преобладали мужчины – 36 (71 %). Первая стадия ЭП диагностирована у 18 (35 %) больных, вторая – у 33 (65 %). Почти все пациенты (50 больных – 98 %) до госпитализации в специализированное отделение находились на лечении в других медицинских учреждениях. В 70 % случаев диагностика ЭП и направление больных в отделение торакальной хирургии происходило на 2–3 недели заболевания. Основные виды операций при первой стадии ЭП: торакоскопия с прицельным дренированием плевральной полости и биопсией плевры (n=4, 22 %); видеоторакоскопия с разрушением фибринозных спаек (n=14; 78 %). При второй стадии эмпиемы плевры: 1) видеоторакоскопия по типу адгезиолиза (n=22; 67 %) и видеоэндоскопическая декортикация лёгких (n=11; 33 %). Положительные результаты бактериологического исследования плеврального экссудата получены у 9 больных (18 %). Медиана продолжительности плевральной экссудации при первой стадии ЭП составила 5 суток (4, 6), при второй стадии – 6 (5, 9) суток (p=0,058). Хорошие результаты получены у 33 больных (65 %), удовлетворительные – у 15 (29 %), неудовлетворительные – у 3 (6 %). Медиана пребывания больных в стационаре составила 18 (16; 21) суток. Летальных исходов не было.

**Выводы.** Диагностика эмпиемы плевры представляет сложную задачу и требует широкого внедрения современных методов лучевой визуализации (компьютерная томография и сонография). Стандартное микробиологическое исследование малоефективно в диагностике возбудителя ЭП, что связано с несовершенством методов выявления анаэробных бактерий и предварительной антибактериальной терапией. Применение торакоскопических вмешательств у больных ЭП первой и второй стадии является эффективным и обоснованным, позволяет достичь хороших и удовлетворительных результатов в 95 % и 94 % случаев соответственно.

**Ключевые слова:**  
эмпиема плевры,  
торакоскопия,  
видеоассистиро-  
ванная торакаль-  
ная хирургия.

Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2017. –  
Т. 19, № 2(101). –  
С. 175–180

**Key words:**

емпієма, pleural, thoracoscopy, thoracic surgery, video-assisted.

Zaporozhye  
medical journal  
2017; 19 (2), 175–180

## The experience of using thoracoscopic surgery for treatment of patients with acute nonspecific parapneumonic pleural empyema

V. I. Pertsov, Ya. V. Telushko, S. I. Savchenko

**Objective.** To evaluate the effectiveness of thoracoscopic operations and to study the clinical and epidemiological characteristic of patients with pleural empyema (PE).

**Materials and Methods.** A retrospective analysis of 51 patients with PE treatment results has been done. All participants were examined by standard clinical and laboratory tests, X-rays and CT scans of the chest, ultrasound of pleural cavities. All patients (n=51, 100 %) were subject to thoracoscopic interventions.

**Results.** The average age of patients was  $44.4 \pm 14.7$  years. Men prevailed among them – 36 (71 %). The first stage of PE was diagnosed in 18 (35 %) patients, and the second – in 33 (65 %). Almost all patients (50 patients – 98 %) had been treated in other hospitals before hospitalization to a specialized department. Diagnostics of PE and patients admission to the thoracic surgery department took place on the 2–3 week of disease in 70 % of cases. The main types of surgery on the first stage of PE were: thoracoscopy with targeted drainage of pleural cavity and pleural biopsy (n=4, 22 %); video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) with destruction of fibrinous adhesions (n=14; 78 %). It has been done at the second stage of PE: VATS pneumolysis (n=22; 67 %) and VATS decortication of lung (n=11; 33 %). The positive results of pleural exudates bacteriological analysis have been obtained from 9 patients (18 %). The median of pleural exudation duration at the first stage of PE was 5 days (4, 6), at the second stage – 6 (5, 9) days (p=0.058). Good results were obtained in 33 patients (65 %), satisfactory – in 15 (29 %), unsatisfactory – in 3 (6 %). The median of hospital stay duration was 18 (16; 21). There have not been lethal outcomes.

**Conclusions.** Diagnosis of pleural empyema is a complex task and requires a broad introduction of modern techniques (CT and ultrasound). Standard microbiological testing is not effective in the diagnosis of PE pathogens, due to imperfection of anaerobic bacteria methods of detection and previous antibiotic therapy. The use of VATS in patients with PE on the first and the second stage is effective and reasonable, leads to good and satisfactory results in 95 % and 94 % of cases respectively.

Зростання захворюваності на емпієму плеври (ЕП) і чималі витрати у сфері охорони здоров'я під час лікування цієї патології потребує вивчення нових та удосконалення наявних методів лікування [2,4,6]. Найперспективнішими напрямками є інтраплевральне введення фібринолітичних препаратів і виконання відеоторакоскопічної декортикації легень [3]. Є суперечливі погляди щодо ефективності інтраплевральної фібринолітичної терапії. Дослідження, котре виконане N. M. Rahman et al. (2011) встановило, що інтраплевральна фібринолітична терапія ефективна тільки в комбінації тканинного активатора плазміногена та дезоксирибонуклеази, що значно підвищує вартість терапії [5,7,9].

Водночас ефективність хірургічного лікування ЕП не викликає сумнівів. Розробка нових хірургічних інструментів і широке впровадження мініінвазивних технологій дали можливість суттєво знизити вплив операційної травми та збільшити можливості торакаоскопічних операцій у хворих на ЕП [10]. Це призвело до розширення показань щодо виконання відеоендоскопічних втручань і збільшення кількості хворих, які підлягають оперативному лікуванню.

Отже, дослідження особливостей застосування торакаоскопічних операцій у хворих на ЕП – актуальне питання торакальної хірургії.

### Мета роботи

Оцінити ефективність застосування торакаоскопічних операцій, вивчити клініко-епідеміологічну характеристику хворих на ЕП.

### Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз результатів лікування 51 пацієнта, який хворий на ЕП, у відділенні торакальної хірургії КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої

медичної допомоги м. Запоріжжя» за період із 2014 по 2016 роки. Робота виконана відповідно до наявних локальних клінічних протоколів, із дотриманням етичних і законодавчих норм.

Критерії включення: хворі на неспецифічну ЕП першої та другої стадії (за класифікацією Європейської асоціації кардіо-торакальної хірургії (EACTS), що піддавались торакаоскопічним або відеоторакоскопічним втручанням у клініці [3]. Стадію захворювання визначали на підставі ендоскопічної картини. Ознаками першої стадії (ексудативна фаза або парапневмонічний ексудат) захворювання (n=18 (35 %) вважались виявлення вільно розташованого серозного та серозно-геморагічного ексудату або наявність пухких невазуляризованих фібринозних перетинок, відсутність змін вісцеральної плеври, що обмежують легеневу екскурсію, тривалість захворювання менша за 60 днів. Діагностика другої стадії ЕП (фібринозно-гнійної, n=33 (65 %) засновувалась на критеріях: виявлення гнійного ексудату, наявність аморфних фібринозних мас у плевральній порожнині, щільні васкуляризовані плевральні шварти, зміни вісцеральної плеври, що перешкоджають екскурсії легені.

Критерії виключення: вік хворого менший за 18 років, попередні інтраплевральні оперативні втручання на боці ураження (за винятком дренивання плевральної порожнини з приводу цього захворювання), підтверджена ВІЛ-інфекція, онкологічне захворювання поза станом стійкої ремісії, виявлення 3 стадії ЕП (хронічна: формування грубої рубцевої тканини у плевральній порожнині).

Діагностична програма складалась із клінічного обстеження пацієнтів, лабораторного дослідження зразків крові та сечі, цитологічного та бактеріологічного вивчення мокротиння, плеврального ексудату. Рентгенографія (рентгеноскопія) органів грудної клітки виконувалась за допомогою рентгенодіагностичної установки Listem REX-650RF. Сонографію плевральних порожнин здійснювали ультразвуковою діагностичною системою «Logiq E» (GE Medical System, КНР) і «Midray DC-7» (Shenzhen Mindray

Bio-Medical Electronics, КНР) із конвексним датчиком. Комп'ютерна томографія здійснювалась із застосуванням мультиспірального томографа Somatom Emotion 6 (Siemens, ФРН).

Рентгенографія ОГК у передній прямій проекції виявляє рідину тільки в кількості майже 175–500 мл. Але за наявності легеневої інфільтрації або при неможливості виконати дослідження в положенні пацієнта стоячи її інформативність зменшується. Через ці обмеження метод використовувався як первинна діагностика та для оцінювання інтраплевральних змін у динаміці (перед видаленням дренажів плевральної порожнини – як рентгенологічний контроль перед випискою).

Комп'ютерна томографія при діагностиці плевриту має чутливість 82% та специфічність 89%. Вимушене положення лежачи при проходженні обстеження зумовлює складність у диференційній діагностиці дорзально розташованих осумкувань із вільно розташованим ексудатом, що стікається під дією сили гравітації. Останні дослідження виявили можливість використання томографічних ознак (зокрема подвоєння плевральної лінії) у диференційній діагностиці ЕП та ускладненого парапневмонічного плевриту [1].

На нашу думку, недоліком цих методів є статичність (не можливо виконати в реальному часі) та відображення результуючого рентгенівського випромінювання після проходження всіх середовищ організму (сумація тіней).

Сонографія – безпечний і сучасний інструмент діагностики плеврального випоту: можливе виявлення навіть 10–50 мл рідини, чутливість становить 80–100%, а специфічність – 84%. Завдяки фізичним властивостям взаємодії ультразвуку з біологічними середовищами стають доступними дані про характеристики плеврального ексудату, прямі ознаки наявності осумкувань, динаміку змін у реальному часі.

Усі пацієнти (n=51; 100%) підлягали торакоскопичним втручанням. При першій стадії ЕП виконувалось прицільне дренирування плевральної порожнини та (за наявності) руйнація поодиноких фібринозних перетинок.

У другій стадії ЕП виконувалось видалення фібринозних аморфних мас, руйнування плевральних злук (за типом адгезіолізу), за потребою здійснювали діафрагмоліз. За наявності вісцеральної шварти, що обмежувала екскурсію легені, виконувалась типова інтраплевральна декортикація легені.

Усім пацієнтам на завершальному етапі операції виконували забір матеріалу (парієтальна та/або вісцеральна плевра) для морфологічної верифікації діагнозу.

Анатомічна класифікація поширення патологічного процесу найбільше відповідає запропонованій Г. І. Лукоським (1976). Виділяли поширену та обмежену ЕП. Під першою розуміють такий процес, що залучає дві й більше анатомічні стінки плевральної порожнини, ідеться не про кількість ексудату, а межі патологічного процесу. Обмеженою вважалась ЕП, коли злуковий процес та анатомічні особливості відділяли рідинне скупчення від решти плевральної порожнини. Також визначали осумковану ЕП, що встановлювалась за наявності численних перетинок в ексудаті, котрі розділяли його на окремі камери, що виявлялись під час УЗД або інтраопераційно. Остання форма ЕП здебільшого відбиває якісні

властивості плеврального вмісту, а не лише просторове розподілення ексудату.

У післяопераційному періоді здійснювалась антибактеріальна терапія (згідно з результатами дослідження чутливості мікрофлори), детоксикація, призначення експекторантів, протизапальних і знеболювальних препаратів, інгаляції лужних розчинів та антисептиків, санації плевральної порожнини, бронхосанації за позами. Дренажі плевральної порожнини видалялись за наявності стійкого аеростазу та відсутності плевральної ексудації або при її обсязі меншій ніж 50 мл і серозному характері протягом 24 годин.

Матеріал для мікробіологічного дослідження плеврального ексудату отримували до операції шляхом плевральної пункції, змивів плевральної порожнини стерильним фізіологічним розчином у 1 і кожні подальші 10 діб інтраопераційно.

Комплекс бактеріологічних досліджень здійснили в бактеріологічній лабораторії КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя» згідно з методичними рекомендаціями (наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р.). Для визначення ступеня чутливості бактерій до антибіотиків використовувався диско-дифузійний метод.

Вивчалися демографічні показники (стать, вік), стаж курця, тривалість захворювання до госпіталізації у відділення торакальної хірургії та попереднє лікування, наявні фонові зміни легеневої паренхіми (за даними оглядової рентгенографії чи комп'ютерної томографії), тип оперативного втручання та його тривалість, метод знеболювання, що використовувався (місцева, загальна внутрішньовенна чи інгаляційна анестезія), тривалість плевральної ексудації, рентгенологічна картина залишкових інтраплевральних змін.

Статистичний аналіз виконали за допомогою пакета програм MS Excel і Statistica 10.0. Характер розподілу величин, що досліджувались, визначався за критерієм Шапіро–Уїлка. У разі відповідності закону Гауса дані надано у вигляді середнього значення  $\pm$  стандартне квадратичне відхилення, у разі розподілення відмінного від нормального – представлено медіану (верхню та нижню квартиль). Непараметричний аналіз незалежних груп виконувався за допомогою U-критерію Манна–Уїтні. Оцінку вірогідності розподілення якісних ознак здійснили застосувавши критерій  $\chi^2$  з поправкою Йейтса. Непараметричний аналіз незалежних груп здійснили за допомогою t-критерію Стьюдента. Рівень статистичної значущості  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Здійснили аналіз результатів лікування 51 хворого на гостру неспецифічну парапневмонічну ЕП. Середній вік пацієнтів –  $44,4 \pm 14,7$  року, відповідає найбільш працездатній верстві населення. Ці дані узгоджуються з результатами досліджень закордонних вчених і зумовлюють важливу соціальну значущість захворювання [5]. Переважали чоловіки – 36 (71%).

Курців – 31 (61%) особа, серед них чоловіків – 30 (97%). Середній стаж курця –  $26,8 \pm 10,3$  пачко-року. Незважаючи на більшу кількість курців у досліджуваній вибірці, не виявлено статистично вагомого значення

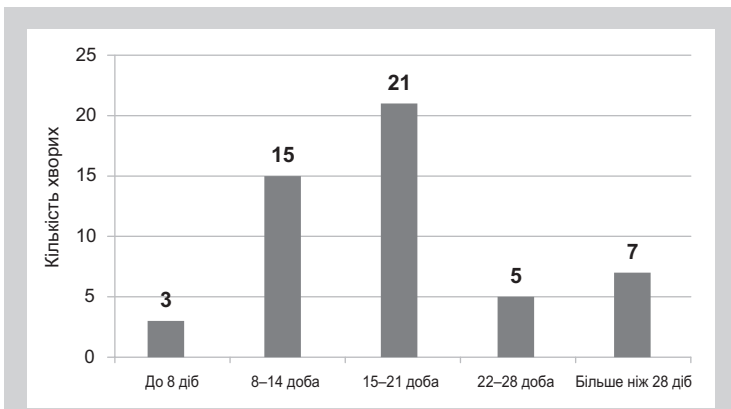


Рис. 1. Поділ хворих за тривалістю захворювання.

цього загальноприйнятого фактора ризику легеневих захворювань ( $p=0,3$ ).

Лівобічне ураження виявляли в 28 (55 %) випадках, правобічне – 23 (45 %), випадків двобічного ураження не спостерігалось. Першу стадію ЕП (ексудативну) діагностовано у 18 (35 %) хворих, другу (фібринозно-гнійну) – у 33 (65 %). Поширена ЕП встановлена у 3 (6 %) випадках, обмежена – у 8 (16 %), осумкована – у 40 (78 %). Поширена форма виявлялась лише в 1 стадії патологічного процесу – 3 випадки (17 % усіх випадків 1 стадії ЕП); обмежена – у 1 (6 %) хворого в першій стадії та в 7 (21 %) – в другій; осумкована – у 14 (77 %) пацієнтів із першою стадією та 26 (79 %) – з другою. Плевральні осумкування, за даними ультразвукового дослідження, як у першій, так і в другій стадії ЕП, виявлялись майже однаково часто та не мали статистичної значущості в диференційній діагностиці стадії нозології ( $p=0,79$ ).

Медіана тривалості захворювання до надходження у відділення торакальної хірургії становила 18 (14; 21) діб: для пацієнтів із першою стадією патологічного процесу вона становила 15 (11; 21) діб, з другою – 19 (14; 22) та не мала статистичної відмінності,  $p=0,29$  (рис. 1). Це свідчить про те, що часовий фактор у прогресії захворювання не завжди має таке значення, яке йому відводилось у минулому (Лукомський Г. І., 1976 р.; Колесников І. С. і співавтори, 1988 р.).

Майже всі пацієнти (50 хворих – 98 %) до госпіталізації у спеціалізоване відділення перебували на лікуванні в інших закладах охорони здоров'я. Дві третини пацієнтів (76 %) на початковому етапі лікування були госпіталізовані в терапевтичні та профільні пульмонологічні відділення, але встановлення діагнозу емпієми плеври та направлення до спеціалізованого відділення відбувалось тільки на 2–3 тижні захворювання (70 %). Це свідчить про важкість діагностики ЕП на тлі широкого поширення та загальної доступності антибактеріальних препаратів,

чималу кількість атипичних форм та обмеженість «класичних» методів діагностики захворювань легень і плеври (рентгенографія органів грудної клітки).

Наявність ураження легеневої паренхіми визначалась за даними рентгенографії або комп'ютерної томографії органів грудної клітки. Детальніше інформація наведена в таблиці 1.

Пневмонія частіше виявлялась під час першої стадії емпієми, ніж під час другої (56 % та 21 % відповідно;  $p=0,015$ ). Більш того, при другій стадії емпієми в 73 % випадків ураження легень не було, водночас при першій стадії – лише в 44 % ( $p=0,046$ ).

Серед хворих на першу та другу стадію емпієми плеври не виявлено вірогідної різниці за супутнім пневмофіброзом ( $p=0,462$ ) та наявною легеневою деструкцією ( $p=0,462$ ).

Супутні захворювання виявлені в 16 хворих (31 %). Отже, серед хворих на ЕП майже кожний третій має фонову патологію, що обтяжує клінічний перебіг і потребує додаткових терапевтичних заходів. Супутня патологія виявлялась майже однаково часто серед пацієнтів із першою ( $n=6$ ; 33 %) та другою стадією захворювання ( $n=10$ ; 30 %) і не мала статистичного значення ( $p=0,836$ ). Одне захворювання спостерігалось у 11 пацієнтів (22 %), два – у 4 (8 %), три – в 1 (2 %). Найчастіше спостерігались серцево-судинні (ІХС, гіпертонічна хвороба) та ендокринні (цукровий діабет) захворювання. Докладніше супутня патологія наведена в таблиці 2.

Оперовані всі хворі – 51 особа. Двічі оперовані 4 (8 %): на первинному етапі виконано торакоцентез із дренажуванням плевральної порожнини 2 пацієнтам із першою та 2 – із другою стадією ЕП. Надалі вони підлягали відеоендоскопічним утручанням.

Основні види операцій при першій стадії ЕП: торакоскопія з прицільним дренажуванням плевральної порожнини, біопсією плеври ( $n=4$ ; 22 %); відеоторакоскопія з руйнацією фібринозних злук ( $n=14$ ; 78 %).

При другій стадії емпієми плеври: відеоторакоскопія за типом адгезіолізу ( $n=22$ ; 67 %) та відеоендоскопічна декортикація легень ( $n=11$ ; 33 %).

Середня тривалість торакоскопічного втручання становила  $22,5 \pm 8,7$  хвилини. Відеоторакоскопічні втручання в пацієнтів із першою стадією тривали  $40,4 \pm 15,2$  хвилини. У пацієнтів із другою стадією адгезіоліз виконувався за  $53,1 \pm 15,4$  хвилини. Тривалість цього втручання була вірогідно нижчою за відеоендоскопічну декортикацію, яка займала  $110,9 \pm 32,9$  хвилини ( $p=0,001$ ). Аналогічний результат отримано під час порівняння тривалості операцій пацієнтам із першою та з другою стадією. Закономірно, що тривалість втручання вірогідно збільшується з поглибленням патологічних змін у плевральній порожнині. Максимальний час відзначався при виконанні декортикації легень, коли потовщена вісцеральна плев-

Таблиця 1. Види ураження легеневої паренхіми

Ураження легень	1 стадія (n, %)	2 стадія (n, %)	Взагалі (n, %)	p
Відсутнє	8, 44	24, 73	32, 63	0,046
Пневмонія	10, 56	7, 21	17, 33	0,015
Деструктивна пневмонія	0, 0	1, 3	1, 2	0,462
Пневмофіброз	0, 0	1, 3	1, 2	0,462
Усього	18, 100	33, 100	51, 100	

ра обмежувала екскурсію, а її видалення потребувало скрупульозної хірургічної техніки.

Методи знеболювання використовувались у вигляді місцевої інфільтраційної анестезії в поєднанні з блокадою міжреберних нервів у зоні втручання (n=5; 10 %) і наркозу (n=46; 90 %). Місцева анестезія виконана у 2 (4 %) випадках торакоскопії з біопсією плеври, у 2 (4 %) – відеоторакоскопії з біопсією плеври та у 1 (2 %) – відеоторакоскопії з адгезиолізом у пацієнта з 2 стадією. Загальна анестезія з використанням інгаляційних засобів виконана 26 хворим (51 %), ін'єкційних, переважно пропופолу, – 20 (39 %).

Позитивні результати бактеріологічного дослідження плеврального ексудату отримані в 9 хворих (18 %). Переважно виявляли стафілококову та стрептококову флору (10 %). Мала кількість позитивних результатів бактеріологічного дослідження плеврального ексудату пояснюється, по-перше, тим, що у 98 % спостережень хворі отримували курс антибактеріальної терапії, що зменшує інформативність мікробіологічного дослідження. По-друге, мала кількість облигатних анаеробів у дослідженні – 2 %, культивування яких потребує спеціального обладнання та складніших умов забору зразків. За даними інших вчених, полімеразна ланцюгова реакція виявляла збудники цієї групи у 25–75 % випадків [8]. Цей факт треба враховувати під час призначення медикаментозної терапії.

Медіана тривалості плевральної ексудації та необхідності у дрениванні в середньому становила 5 діб (4; 6) для пацієнтів із першою стадією ЕП і була дещо більшою при другій стадії ЕП – 6 (5; 9) діб, але не мала статистично вірогідної різниці (p=0,058).

Результати лікування оцінювались за клініко-рентгенологічними критеріями. Добрим результатом вважали випадки повного клінічного одужання: нормотермія, відсутність продуктивного кашлю, болю у грудній клітці, задухи під час помірного фізичного навантаження (підйом на 3 поверх) і відсутність гідропневмотораксу, ознак залишкової порожнини, змін анатомічних співвідношень куполів діафрагми, припустимими були потовщення плеври та наявність злук за даними оглядової рентгенографії (n=33; 65 %). Задовільними вважалися випадки, коли зберігалась субфебрильна температурна реакція у вечірній час, біль у грудній клітці, що потребував призначення анальгетиків у період амбулаторної реабілітації, продуктивний кашель (за відсутності супутньої легеневої патології, котра могла бути його причиною), задуха, що зменшувала працездатність, але не перешкождала самообслуговуванню, та наявність підтягнутого купола діафрагми, що фіксований злуками, та зниження прозорості легеневої паренхіми базальних відділів, що визначалось як гіповентиляція відповідної ділянки легені – 15 (29 %) і підтверджувалось рентгенологічно. До незадовільних результатів відносили летальні випадки, перехід до хронічної ЕП і виявлення залишкової порожнини 3 (6 %).

Добрі результати отримані у 12 (67 %) пацієнтів із першою стадією та у 21 (64 %) – з другою, задовільні – у 5 (28 %) та у 10 (30 %) відповідно, незадовільні – в 1 (6 %) та у 2 (6 %).

Медіана перебування хворих у стаціонарі становила 18 (16; 21) діб: при першій стадії ЕП – 17 (15; 20) діб, при другій – 19 (17; 22) діб і не мала статистичної різниці (p=0,06). Летальних випадків не було.

**Таблиця 2.** Супутні захворювання у хворих на емпієму плеври

Вид захворювання	Кількість хворих, %
Серцево-судинні	11; 22 %
Ендокринні	4; 8 %
Нервової системи	1; 2 %
Системи травлення	1; 2 %
Органів дихання	1; 2 %
Інші	3; 6 %

## Висновки

1. Діагностика емпієми плеври – складне завдання та потребує більш широкого впровадження сучасних і чутливих методів променевої візуалізації (комп'ютерна томографія та сонографія), аніж оглядова рентгенографія.

2. Стандартне мікробіологічне дослідження мало-ефективне в діагностиці збудника ЕП, що пов'язано з недосконалістю методів виявлення анаеробних бактерій і попередньою антибактеріальною терапією. Для поліпшення результатів ідентифікації мікроорганізмів доцільне використання полімеразної ланцюгової реакції, отримання зразків ексудату до початку антибактеріальної терапії.

3. Застосування торакоскопічних втручань у хворих на ЕП першої та другої стадії є ефективним та обґрунтованим, дає змогу досягти добрих і задовільних результатів у 95 та 94 % випадків відповідно.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні предикторів розвитку парапневмонічної емпієми та розробці неінвазивних методів діагностики стадії захворювання.

## Список літератури

- [1] A Simple Method for Differentiating Complicated Parapneumonic Effusion/Empyema from Parapneumonic Effusion Using the Split Pleura Sign and the Amount of Pleural Effusion on Thoracic CT [Електронний ресурс] / N. Tsujimoto, T. Saraya, R.W. Light et al. // Plos One. – 2015. – Vol. 10. – Issue 6. – e0130141. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4468172>.
- [2] Burgos J. The Increasing Incidence of Empyema / J. Burgos, V. Falco, A. Pahissa // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 2013. – №19. – С. 350–356.
- [3] EACTS expert consensus statement for surgical management of pleural empyema / M. Scarci, U. Abah, P. Sollia et al. // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2015. – №48. – С. 642–653.
- [4] Emergence of parapneumonic empyema in the USA / C.G. Grijalva, Y. Zhu, J.P. Nuorti et al. // Thorax. – 2011. – №66(8). – С. 663–668.
- [5] Intrapleural Use of Tissue Plasminogen Activator and DNase in Pleural Infection / N.M. Rahman, D. Phil, N.A. Maskell et al. // The New England Journal of Medicine. – 2011. – №11. – С. 518–526.
- [6] Rosenstengel A. Pleural infection-current diagnosis and management / A. Rosenstengel // Journal of Thoracic Disease. – 2012. – №4. – С. 186–193.
- [7] Shirota C. Initial treatment of septated parapneumonic empyema with drainage plus fibrinolytic agents is equally effective as videoassisted thoracoscopic surgery, and is suitable as first-line therapy / C. Shirota, H. Uchida // Translational Pediatrics. – 2015. – №1. – С. 41–44.
- [8] The Bacteriology of Pleural Infection by Genetic and Standard Methods and Its Mortality Significance / N.A. Maskell, S. Batt, E.L. Hedley et al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2006. – №174. – С. 817–823.
- [9] U.K. Controlled Trial of Intrapleural Streptokinase for Pleural Infection / N.A. Maskell, C.W. Davies, A.J. Nunn et al. // The new england journal of medicine. – 2005. – №9. – С. 865–874.
- [10] Videoassisted thoracoscopic decortication for the management of late stage pleural empyema, is it feasible? / M.H. Waseem, A. Iftikhar, A.A. Sami et al. // Annals of Thoracic Medicine. – 2016. – №11. – С. 71–78.

## References

- [1] Tsujimoto, N., Saraya, T., Light, R., Tsukahara, Y., Koide, T., Kurai, D., et al. (2015). A Simple Method for Differentiating Complicated Parapneumonic Effusion/Empyema from Parapneumonic Effusion Using the Split Pleura Sign and the Amount of Pleural Effusion on Thoracic CT. *PLOS ONE*, 10(6), e0130141. doi: 10.1371/journal.pone.0130141.
- [2] Burgos, J., Falcó, V., & Pahissa, A. (2013). The increasing incidence of empyema. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 19(4), 350–356. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283606ab5.
- [3] Scarci, M., Abah, U., Solli, P., Page, A., Waller, D., van Schil, P., et al. (2015). EACTS expert consensus statement for surgical management of pleural empyema. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 48(5), 642–653. doi: 10.1093/ejcts/ezv272.
- [4] Grijalva, C. G., Zhu, Y., Nuorti, J. P., & Griffin, M. R. (2011). Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax*, 66(8), 663–668. doi: 10.1136/thx.2010.156406.
- [5] Rahman, N., Maskell, N., West, A., Teoh, R., Arnold, A., Mackinlay, C., et al. (2011). Intrapleural Use of Tissue Plasminogen Activator and DNase in Pleural Infection. *New England Journal of Medicine*, 365(6), 518–526. doi: 10.1056/NEJMoa1012740.
- [6] Rosenstengel, A. (2012). Pleural infection-current diagnosis and management. *Journal of Thoracic Disease*, 4(2), 186–193. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.01.12.
- [7] Shirota, C., & Uchida, H. (2015). Initial treatment of septated parapneumonic empyema with drainage plus fibrinolytic agents is equally effective as video-assisted thoracoscopic surgery, and is suitable as first-line therapy. *Translational Pediatrics*, 4(1), 41–44. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.02.01.
- [8] Maskell, N. A., Batt, S., Hedley, E. L., Davies, C. W., Gillespie, S. H., & Davies, R. J. (2006). The Bacteriology of Pleural Infection by Genetic and Standard Methods and Its Mortality Significance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(7), 817–823. doi: 10.1164/rccm.200601-074OC.
- [9] Maskell, N. A., Davies, C. W., Nunn, A. J., Hedley, E. L., Gleeson, F. V., Miller, R., et al. U.K. Controlled Trial of Intrapleural Streptokinase for Pleural Infection. (2005). *New England Journal of Medicine*, 352(20), 2146–2146. doi: 10.1056/NEJMoa042473.
- [10] Hajjar, W. M., Ahmed, I., Al-Nassar, S. A., Alsultan, R. K., Alwagait, W. A., Alkhalaf, H. H., & Bisht, S. C. (2016). Video-assisted thoracoscopic decortication for the management of late stage pleural empyema, is it feasible? *Annals of Thoracic Medicine*, 11(1), 71–78. doi: 10.4103/1817-1737.165293.

Savchenko S. I., MD, Post-graduate, Department of Medical Catastrophes, Military Medicine, Anaesthesiology and Resuscitation Science, Zaporizhzhia State Medical University, Manager of Regional Center of Thermal Injuries and Plastic Surgery, Ukraine.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 01.02.2017

Після доопрацювання / Revised: 13.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2017

## Відомості про авторів:

Перцов В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Телушко Я. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Савченко С. І., аспірант каф. медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Перцов В. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. медицины катастроф, военной медицины, анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Телушко Я. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицины катастроф, военной медицины, анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Савченко С. И., аспирант каф. медицины катастроф, военной медицины, анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Information about authors:

Pertsov V. I., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Medical Catastrophes, Military Medicine, Anaesthesiology and Resuscitation Science, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Telushko Ya. V., MD, PhD, Assistant Professor, Department of Medical Catastrophes, Military Medicine, Anaesthesiology and Resuscitation Science, Zaporizhzhia State Medical University, Manager of Regional Center of Thermal Injuries and Plastic Surgery, Ukraine.

# Сучасний погляд на сутність дефіцитних станів у дітей раннього віку

Н. В. Банадыга

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

**Мета роботи** – встановити особливості перебігу дефіцитних станів та активність гуморального імунітету в дітей раннього віку.

**Матеріали та методи.** Комплексне обстеження 106 дітей із залізодефіцитною анемією віком до 3 років передбачало спеціальні дослідження: визначення вмісту сироваткових цинку, міді та їхньої екскреції з сечею; оцінювання стану гуморальної ланки імунітету (сироваткові імуноглобуліни).

**Результати.** У групі обстежених переважали діти з легким і тяжким ступенем анемії, у віковому аспекті домінували хворі другого року життя (43,4%). Провідними факторами виникнення анемії були аліментарні: короткочасне вигодовування грудним молоком, раннє застосування немодифікованого коров'ячого молока, використання неадаптованих сумішей (у 30,2% випадків), несвоєчасне і не в повному обсязі введення страв прикорму. Діагностовані порушення фізичного та психомоторного розвитку, рахіт. Залізодефіцитна анемія в дітей супроводжувалась диселементозом: вірогідно знижена сироваткова мідь ( $11,74 \pm 0,48$ ) мкмоль/л,  $p < 0,05$ , при вірогідно нижчих значеннях при I та II ступенях. У всіх обстежених добова екскреція міді була вірогідно нижчою порівняно з контролем. Виявлено вірогідне зниження рівня цинку в сироватці крові в дітей із ЗДА ( $12,18 \pm 0,34$ ) мкмоль/л і тенденцію до зниження добової екскреції цинку з сечею ( $341,11 \pm 11,56$ ) мг/добу. Залізодефіцитна анемія супроводжується порушеннями з боку гуморальної ланки імунітету: знижений вміст IgG, активований синтез IgA. Останній на тлі анемії, ймовірно, має компенсаторний характер, бо в умовах дефіциту заліза знижується бактерицидна здатність сироватки.

**Висновки.** Сучасний клінічний перебіг дефіцитних станів у дітей раннього віку визначається як полідефіцитний: залізодефіцитна анемія у 82,1% випадків поєднується з вірогідно низьким рівнем міді, цинку в сироватці крові та порушеннями їхньої екскреції з сечею; у 36,8% хворих із рахітом; у 48,1% пацієнтів із дисгармонійним фізичним розвитком. Діагностований диселементоз на тлі залізодефіцитної анемії в поєднанні з дисімуноглобулінемією (знижений синтез IgG, тенденція до зростання IgA), що збігається в часі з «критичними» періодами становлення імунної системи, призводить до напруження фізіологічних процесів обміну та імуногенезу в дітей раннього віку.

**Ключові слова:**

диселементоз, імуноглобуліни, ранній вік, діти.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 181–185

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95687

E-mail: Natalija\_pediatric@i.ua

## Современный взгляд на сущность дефицитных состояний у детей раннего возраста

Н. В. Банадыга

**Цель работы** – установить особенности течения дефицитных состояний и активность гуморального иммунитета у детей раннего возраста.

**Материалы и методы.** Комплексное исследование 106 детей с железодефицитной анемией в возрасте до 3 лет включало проведение специальных методик: определение содержания в крови цинка, меди и их экскреции с мочой; оценку состояния гуморального звена иммунитета (сывороточные иммуноглобулины).

**Результаты.** Среди обследованных преобладали дети с лёгкой и среднетяжёлой анемией, в возрастном аспекте преобладали пациенты второго года жизни (43,4%). Основными факторами возникновения анемии были алиментарные: кратковременное кормление грудным молоком, преждевременное использование немодифицированного коровьего молока, использование неадаптированных смесей (в 30,2% случаев), несвоевременное, не в полном объёме использование блюд прикорма. Диагностированы нарушения физического и нервно-психического развития, рахит. Железодефицитная анемия сочеталась с дисэлементозом: достоверно сниженный уровень сывороточной меди ( $11,74 \pm 0,48$ ) мкмоль/л,  $p < 0,05$ , в то же время достоверно более низкие значения при I та II степенях. У всех обследованных суточная экскреция меди была достоверно ниже, в сравнении с контролем. Установлены достоверное снижение уровня цинка в сыворотке крови у детей с железодефицитной анемией ( $12,18 \pm 0,34$ ) мкмоль/л и тенденция к снижению суточной экскреции цинка с мочой ( $341,11 \pm 11,56$ ) мг/сутки. Железодефицитная анемия сопровождалась нарушениями со стороны гуморального иммунитета: низкое содержание IgG, активированный синтез IgA. Последний на фоне анемии, возможно, имеет компенсаторный характер, поскольку в условиях дефицита железа снижается бактерицидная способность сыворотки.

**Выводы.** Современное клиническое течение дефицитных состояний у детей раннего возраста определяется как полидефицитное: железодефицитная анемия в 82,1% случаев сочетается с достоверно низким уровнем меди, цинка в сыворотке крови и нарушением их экскреции с мочой; у 36,8% больных с рахитом; у 48,1% пациентов с дисгармоническим физическим развитием. Установленный дисэлементоз на фоне железодефицитной анемии в сочетании с дисімуноглобулінемією (сниженный синтез IgG, тенденция к нарастанию IgA), что совпадает во времени с «критическими» периодами становления иммунной системы, обуславливает напряжённость физиологических процессов обмена, имуногенеза у детей раннего возраста.

**Ключевые слова:**

дисэлементоз, иммуноглобулины, ранний возраст, дети.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 181–185

## Contemporary view on the nature of deficient states in early age children

N. V. Banadyha

**The aim of the study.** To set the peculiarities of micronutrient deficiencies and activity of humoral immunity in young children.

**Materials and methods.** Comprehensive survey of 106 children with iron deficiency anemia under 3 years involved special study methods, such as: determination of serum zinc and copper and their excretion in the urine; assessment of humoral immunity (serum immunoglobulins).

**Key words:**

dyselementosis, immunoglobulin, infant, children.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (2), 181–185

**Results.** Patients with light and severe anemia prevailed, most part of them were two years old ones (43.4%). The leading factors of anemia were nutritional, short-term feeding with human milk, early use of unmodified cow's milk (in 30.2% of cases), untimely and incomplete introduction of foods. Physical and psychomotor development were assessed, rickets was diagnosed.

Iron deficiency anemia in children was accompanied with dyselementosis: significantly reduced serum copper ( $11.74 \pm 0.48$  mmol/l,  $p < 0.05$ , with significantly lower values at the first and second stages. The daily excretion of copper in all surveyed was significantly lower compared to the control. Significant reduction in serum zinc was found in children with iron deficiency anemia ( $12.18 \pm 0.34$  mmol/l) and the downward trend of zinc daily excretion of urine ( $341.11 \pm 11.56$  mg/day). Iron deficiency anemia was accompanied by impaired humoral immunity, lowered maintenance of IgG, Ig activated synthesis A which was probably compensatory in nature, when in conditions of iron deficiency serum bactericidal ability usually decreases.

**Conclusions.** Modern clinic deficient states in young children are defined as polydeficient status: iron deficiency anemia in 82.1% of cases is combined with significantly low levels of copper, zinc in serum and violations of excretion in urine; in 36.8% of patients with rickets; in 48.1% of patients with disharmonious physical development. Dyselementosis diagnosed on the background of iron deficiency anemia in combination with dysimmunoglobulinemia (reduced synthesis of IgG, upward trend IgA), which coincides in time with the «critical» periods of the formation of the immune system, leads to stress of physiological processes of exchange and immunogenesis in early age children.

З огляду на важливість процесів функціонального становлення більшості систем людського організму в перші роки життя, логічним є підвищений інтерес до забезпеченості мікро- та макроелементами, вітамінами, що відіграють провідну роль в інтенсивному анаболічному спрямуванні обміну речовин. Коли йдеться про дефіцитні стани в дітей, то лікар передусім думає про рахіт, незбалансованість фізичного розвитку, рахіт, принаймні – про анемію, але не про полігіповітаміноз, диселементоз. Однак напруженість обмінних процесів у дитячому організмі попри низьку ферментативну активність, морфо-функціональну незрілість травної системи на першому році життя потребує адекватного нутритивного забезпечення. У дитини грудного віку налагодити належне надходження необхідних компонентів (білків, жирів, вуглеводів, мікроелементів, мікроелементів, вітамінів) можливо тільки за умови адекватного, раннього та тривалого грудного вигодовування (в тому числі це – належний раціон мами-годувальниці). Аліментарні чинники є здебільшого вирішальними у виникненні більшості згаданих вище дефіцитних станів. Але нерідко побутує думка, що моно- чи полікомпонентні дефіцити є приводом саме для дисгармонійного розвитку, а питання становлення імуногенезу, формування інтелектуальних здібностей дитини залишаються недооціненими. Цілком логічним є бажання відстежити предметно роль заліза та інших мікро-, макроелементів у виникненні патології в малюків, імовірні наслідки. Аналіз доступної медичної літератури показав: серед дітей раннього віку діагностують передусім факт незбалансованого харчування: надлишок калоражу (в основному, за рахунок вуглеводів) при достатній або меншій за вікову потребі кількості білка, істотний дефіцит вітамінів, заліза, кальцію, інших мікроелементів [5,7]. Незбалансованість харчового раціону зумовлює неналежну нутритивну забезпеченість головних механізмів, що підтримують стабільність гомеостазу. У випадку залізодефіцитної анемії (ЗДА), яка здебільшого є наслідком грубих аліментарних порушень, слід виключати дефіцит інших мікроелементів, зокрема тих, що беруть участь у кровотворенні (мідь, марганець, селен, кобальт, йод) [2,9], становленні імунної реактивності (цинк) [1,3]. На думку спеціалістів, відомих вчених [4,6,8], найпоширенішою у грудному віці є проблема раннього та надмірного вживання коров'ячого молока. Немодифіковане коров'яче молоко не тільки бідне на вміст заліза, але й містить велику кількість кальцію та казеїнового білка,

що спроможні легко утворювати комплекси та знижувати абсорбцію заліза; водночас воно не містить факторів, що підтримують інтенсивні процеси обміну заліза (натомість грудне молоко містить лактоферин).

Дефіцит мікроелементів зумовлює виникнення псевдоадаптаційного синдрому, вираженість якого залежить від глибини порушень і стадії. Спершу (початкова стадія) зміни в обміні окремого елемента піддаються самокорекції; надалі настає фаза метаболічної компенсації, коли специфічні клінічні ознаки ще відсутні. Прогресуючий дефіцит призводить до фази метаболічної декомпенсації, яка має вже окремі клінічні прояви патології, порушення імунологічної реактивності. У клінічній фазі псевдоадаптаційного синдрому присутні специфічні клінічні (наприклад, при ЗДА – сидеропенічний синдром) і параклінічні критерії.

У клінічній практиці лікар користується положеннями чинного Протоколу (2015 р.) щодо діагностики та лікування залізодефіцитної анемії, в котрому увага зосереджена лише на монодефіциті. Однак клінічний досвід, результати оприлюднених вітчизняних і закордонних досліджень мотивують вивчення структури дефіцитних станів у дітей та їхніх клінічних маркерів. Водночас зауважимо, що за умов фізіології має значення не тільки кількість чи рівень мікроелемента, а і його збалансованість з іншими елементами, що й визначає їхню метаболічну активність.

## Мета роботи

Встановити особливості перебігу дефіцитних станів і стан гуморального імунітету в дітей раннього віку.

## Матеріали і методи дослідження

Комплексне обстеження 106 дітей із ЗДА віком до 3 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні міської дитячої лікарні, передбачало поглиблене клініко-лабораторне обстеження. Рівень гемоглобіну (HGB, спектрофотометричний метод), кількість еритроцитів (RBC, кондуктометричний метод) та їхні морфологічні характеристики (розрахункові показники: середній об'єм еритроцитів – MCV, середній вміст гемоглобіну в еритроциті – MCH, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті – MCHC, ширина розподілу еритроцитів – RDW) визначались за допомогою гематологічного аналізатора.

Біохімічне дослідження охоплювало визначення рівня сироваткового заліза (СЗ), загальної та латентної залізов'язувальної здатності сироватки крові (ЗЗЗС, ЛЗЗС), % насичення трансферину; рівня мікроелементів (міді, цинку) в сироватці крові та сечі фотометричним методом [2]. Рівні основних імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) визначали методом радіальної імунодифузії в гелі за G. Mancini (1965). До групи контролю ввійшли діти віком від 3 місяців до 3 років (n=21), що мали середні значення фізичного розвитку (25–75 центилі), отримували адекватне віку харчування та в яких не діагностовані соматичні чи інфекційні захворювання.

Статистичний аналіз даних, що отримали, здійснили на персональному комп'ютері IBM PC/AT, використовуючи електронні таблиці Excel 2000 for Windows (Microsoft, USA), що опрацьовані методами математичної статистики програмою Statistica 6.0. Характер розподілу ознак оцінювали за критерієм Пірсона та Шапіро–Уїлка. Середні величини представлені як  $M \pm m$ . Для оцінювання зв'язку між кількісними ознаками використали коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, для оцінювання розбіжностей між показниками використали непараметричні методи. Вірогідними вважали розбіжності за умов  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Анемія I ступеня діагностована у 33 (31,1%), II ступеня – у 27 (25,4%), III ступеня – у 28 (26,4%), IV ступеня – у 18 (16,9%) пацієнтів. Даними гематологічного аналізатора підтверджений гіпохромний характер анемії: вірогідно нижчі значення MCV, MCH, MCHC із паралельним підвищенням RDW – маркера анізоцитозу. Вищезгадане підтверджено надалі зміненими біохімічними показниками (зниження СЗ, % трансферину, підвищення ЗЗЗС, ЛЗЗС), що дало змогу верифікувати діагноз ЗДА (табл. 1).

У групі обстежених переважали діти з легким і важким ступенем анемії. У віковому аспекті домінували хворі другого року життя (43,4%), тоді як серед пацієнтів першого року життя (29,2%) та третього (27,4%) анемія виявлялась майже з однаковою частотою. Ці дані демонструють переважання фази декомпенсації та клінічних проявів дефіциту заліза. Серед хворих дещо переважали жителі сільської місцевості (53,8%) саме з III–IV ступенями тяжкості.

Ретельно зібраний анамнез життя допоміг встановити істотний вплив патологічного перебігу вагітності в мами (63,3%) чи поєднано з наявними інтранатальними факторами ризику (24,5%). Серед постнатальних причин провідною була аліментарна. А саме, в дітей, котрі отримували грудне молоко короткочасно (менше ніж 6 місяців), переважали тяжкий і надтяжкий ступені анемії (рис. 1). Тільки декілька дітей з анемією тяжкого та надтяжкого ступенів отримували грудне молоко у другому півріччі першого року життя (відповідно: 1,9% та 3,8% випадків).

Значну тривогу викликає і те, що за відсутності природного вигодовування малюки лише у 30,2% випадків отримували адаптовані суміші, решта – немодифіковане коров'яче молоко. Несвоєчасне, нерегулярне введення страв прикорму в переважній більшості пацієнтів було додатковим обтяжувальним фактором. Водночас одноманітне (переважно молочно-круп'яне харчування) може спонукати до виникнення дефіциту інших мікроелементів і вітамінів, насамперед вітаміну Д. Під час огляду в кожній третій дитині діагностували рахіт різного ступеня тяжкості.

Клінічний інтерес викликало питання: як за такого незбалансованого харчування установлюються темпи фізичного та психомоторного розвитку? Встановили, що неналежне забезпечення дітей необхідними харчовими продуктами призвело до затримки фізичного розвитку в 10 (9,4%) обстежених, дисгармонійного фізичного розвитку – у 51 (48,1%) дитини, затримки психомоторного розвитку – у 19 (17,9%) обстежених (рис. 2). Однак частота дисгармонійного розвитку у групі обстежених водночас свідчить про високі компенсаторні можливості дитячого організму в умовах хронічної гіпоксії, що насторожує не тільки в аспекті пізньої появи типових клінічних симптомів, але й у виснаженні інших механізмів підтримки гомеостазу, що мають схоже нутритивне забезпечення.

Саме тому увагу привернула забезпеченість цинком (імунонотрієнт) та міддю (підтримує процеси кровотворення) у хворих із ЗДА. Вірогідними критеріями насичення організму мікроелементами є визначення їхнього вмісту у волоссі дитини, однак методика дорога й здебільшого недоступна. Водночас баланс мікроелементів визначається групою факторів: надходження, депонування, екскреція. У зв'язку з цим був визначений їхній вміст у сироватці крові та відстежена екскреція досліджуваних елементів (міді, цинку) із сечею. Сироваткова мідь

Таблиця 1. Морфологічні параметри еритроцитів, показники ферокінетики в дітей ( $M \pm m$ )

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=21)	Групи обстежених із ЗДА			
		I ст. (n=33)	II ст. (n=27)	III ст. (n=28)	IV ст. (n=18)
MCV, фл	87,43±0,73	66,42±1,92*	53,95±1,24*	49,31±1,00*	48,00±1,84*
MCH, пг	28,76±0,47	23,38±0,89*	16,95±0,51*	13,71±0,41*	13,19±0,79*
MCHC, г/л	350,95±4,19	352,89±11,65	315,32±8,18*	276,96±4,27*	273,27±7,57*
RDW, %	14,24±0,36	17,19±0,65*	19,09±0,36*	20,85±0,36*	21,84±0,58*
Гемоглобін, г/л	129,29±1,70	96,45±1,02*	82,42±1,59*	59,85±1,43*	43,86±1,64*
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,02±0,07	4,05±0,11	4,41±0,13	4,11±0,15	3,43±0,21
СЗ, мкмоль/л	13,60±0,49	6,43±0,21*	4,97±0,30*	4,63±0,35*	3,04±0,28*
ЗЗЗС, мкмоль/л	57,81±0,86	74,46±1,05*	76,10±1,36*	84,74±1,42*	86,43±2,10*
ЛЗЗС, мкмоль/л	44,22±1,04	68,03±1,18*	76,10±1,36*	80,00±1,64*	83,39±2,21*
% трансферину	23,67±0,96	8,83±0,38*	6,24±0,42*	5,83±0,55*	3,72±0,49*

\*:  $p < 0,001$  – вірогідність порівняно з контрольною групою.

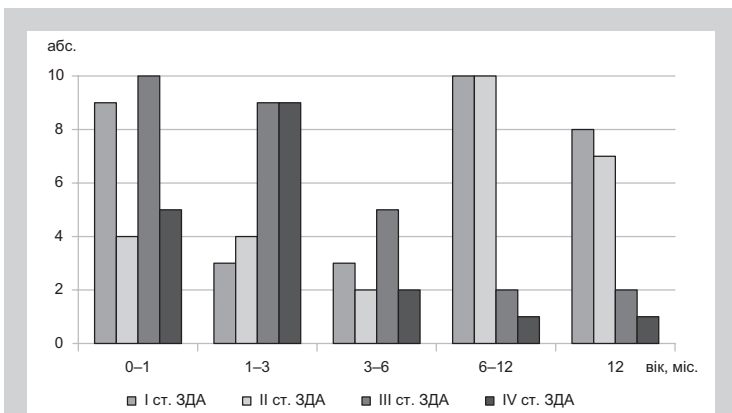


Рис. 1. Тривалість природного годуювання в дітей зі ЗДА на першому році життя, абс. ч.

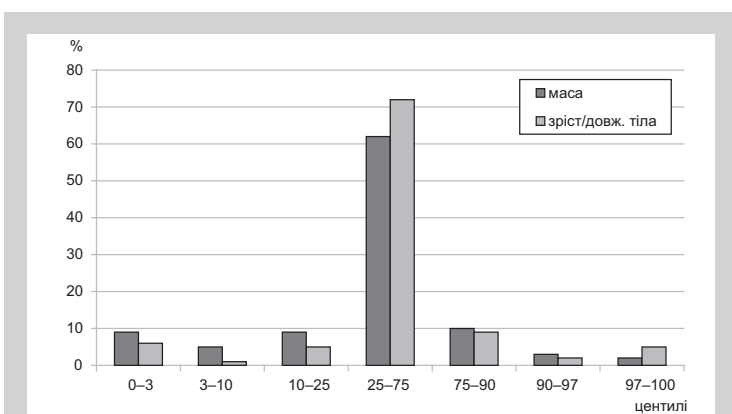


Рис. 2. Показники маси, довжини тіла в дітей зі ЗДА за центильними таблицями (%).

у дітей зі ЗДА вірогідно знижена ( $11,74 \pm 0,48$ ) мкмоль/л,  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою ( $13,71 \pm 0,40$ ) мкмоль/л, із коливаннями показника залежно від тяжкості анемії при вірогідно нижчих значеннях при I та II ступенях ЗДА: ( $11,47 \pm 0,87$ ) мкмоль/л і ( $10,76 \pm 0,71$ ) мкмоль/л,  $p < 0,01$ . Щодо обміну міді відомо, що майже 4% її виводиться із сечею, тому визначення екскреції дає змогу більш детально оцінити обмін цього мікроелемента. У всіх обстежених зі ЗДА добова екскреція міді була вірогідно нижчою ( $0,24 \pm 0,02$ ) г/л порівняно з контролем ( $0,26 \pm 0,03$ ) г/л. Виявили вірогідну різницю між рівнем цинку в сироватці крові в дітей зі ЗДА ( $12,18 \pm 0,34$ ) мкмоль/л і контрольною групою ( $15,19 \pm 0,49$ ) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ; вірогідно відрізнялись показники при I–III ступенях ЗДА порівняно з контролем,  $p < 0,001$ . Визначаючи добову екскрецію цинку з сечею в дітей зі ЗДА, встановили, що низький рівень у сироватці крові супроводжується тенденцією до зниження добової екскреції цинку з сечею ( $341,11 \pm 11,56$ ) мг/добу порівняно з контрольною групою ( $363,22 \pm 11,12$ ) мг/добу.

Відсутність зв'язку між структурою диселементозу та ступенем тяжкості ЗДА свідчить не тільки про неадекватне аліментарне надходження елементів, а і про глибші зміни, починаючи з процесів всмоктування, що пов'язані з конкуренцією та порушенням співвідношення на рівні шлунково-кишкового тракту, транспортування, обміну на рівні біохімічних процесів і депонування хімічних елементів.

Раніше встановили, що вміст імуноглобулінів у сироватці крові хворих характеризувався дисімуноглобулінемією: істотно низьким IgG ( $7,27 \pm 0,31$ ) г/л при нормальних значеннях IgM [1]. У результаті наших досліджень виявили підвищення рівня IgA у групі дітей зі ЗДА ( $2,18 \pm 0,10$ ;  $p < 0,001$ ) г/л, вірогідна різниця відзначалась у пацієнтів із легкою анемією. Зберігалась тенденція до підвищення рівня IgA в дітей з анемією II–IV ступенів. Підвищення рівня сироваткового IgA, переважно в тяжких випадках захворювання, може бути зумовлене підвищенням руйнуванням еритроцитів унаслідок субклінічного аутоімунного процесу, котре, як вважають деякі дослідники, трапляється під час ЗДА [1,3]. Виявлене підвищення рівня сироваткового IgA на тлі анемії, ймовірно, має компенсаторний характер, оскільки в умовах дефіциту заліза бактерицидна активність IgA знижується. До того ж, у ранньому віці присутній фізіологічний дефіцит секреторного IgA з низькою спроможністю природних бар'єрів. Отже, виявлена тенденція до зростання вмісту IgA, в тому числі за відсутності гострих захворювань, свідчить про передчасну напруженість гуморальної відповіді на тлі ЗДА, що спроможні надалі спотворити темпи становлення механізмів імуногенезу.

Здійснили вивчення залежності вмісту досліджуванних параметрів між собою. Зокрема, виявлений зворотний зв'язок середньої сили між C3 та 333C ( $r = -0,693$ ;  $p < 0,001$ ) і сильну зворотну залежність між C3 і Л33С ( $r = -0,777$ ;  $p < 0,001$ ); між C3 і % трансферину виявлено сильний прямий зв'язок ( $r = 0,976$ ;  $p < 0,001$ ); при цьому наявний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем C3 і гемоглобіном ( $r = 0,621$ ;  $p < 0,001$ ), тоді як між кількістю еритроцитів крові та рівнем гемоглобіну є пряма слабка залежність ( $r = 0,212$ ;  $p < 0,05$ ). Підтверджена наявність тісних зв'язків між обміном досліджуваних мікроелементів у сироватці крові: прямого зв'язку середньої сили між сироватковими рівнями цинку та міді ( $r = 0,432$ ;  $p < 0,001$ ); а також прямий зв'язок між міддю сироватки та її добовою екскрецією ( $r = 0,444$ ;  $p < 0,01$ ). Встановлений зворотний зв'язок середньої сили між 333С і рівнем IgA ( $r = -0,444$ ;  $p < 0,001$ ), що свідчить про залежність між показниками ферокінетики та гуморальним імунітетом. Підтверджена наявність середньої сили зворотного зв'язку між сироватковим рівнем цинку та IgG ( $r = -0,508$ ;  $p < 0,001$ ), а також між добовою екскрецією цього мікроелемента та IgG ( $r = -0,454$ ;  $p < 0,05$ ).

## Висновки

1. Сучасний клінічний перебіг дефіцитних станів у дітей раннього віку визначається як полідефіцитний стан: залізодефіцитна анемія у 82,1% випадків поєднується із вірогідно низьким рівнем міді, цинку в сироватці крові та порушеннями їхньої екскреції; у 36,8% хворих – із рахітом; у 48,1% пацієнтів – із дисгармонійним фізичним розвитком.

2. Діагнований диселементоз на тлі залізодефіцитної анемії в поєднанні з дисімуноглобулінемією (знижений синтез IgG, тенденція до зростання IgA), що збігається в часі з «критичними» періодами становлення імунної системи, призводить до напруження фізіологічних процесів обміну та імуногенезу в дітей раннього віку.

**Перспективи подальших досліджень.** Дані, що отримали, свідчать про полікомпонентність дефіциту

при залізодефіцитній анемії в пацієнтів раннього віку, а це зумовлено здебільшого нераціональним типом вигодовування, коли дитина з їжею не отримує не тільки залізо, але й інші мікроелементи, що є необхідними для процесів кровотворення та імуногенезу. З цих міркувань доцільно відстежити, як впливає перенесена залізодефіцитна анемія на розвиток дитини, формування імунної резистентності надалі. Цілком імовірно, що діагностований полідефіцитний стан спроможний видозмінити темпи становлення імунної системи, можливо, в цьому й криється відповідь на причину частих гострих респіраторних інфекцій у дошкільному віці.

### Список літератури

- [1] Банадыга Н.В. Вплив залізодефіцитної анемії у дітей на формування системного імунітету / Н.В. Банадыга, Я.В. Рогальська, І.О. Рогальський // Современная педиатрия. – 2014. – №3. – С. 40–43.
- [2] Банадыга Н.В. Обмін міді у дітей раннього віку на тлі залізодефіцитної анемії / Н.В. Банадыга, Я.В. Рогальська // Вісник наукових досліджень. – 2013. – №3. – С. 45–47.
- [3] Марушко Ю.В. Роль дефіциту цинку у клінічній практиці (огляд літератури, особисті дані та міркування) / Ю.В. Марушко, А.О. Асонов // Новая медицина тысячелетия. – 2011. – №3. – С. 3–9.
- [4] Baker R.D. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics / R.D. Baker, F.R. Greer // Pediatrics. Nov. – 2010. – Vol. 126(5). – P. 1040–1050.
- [5] Bortolini G.A. Relationship between iron deficiency and anemia in children younger than 4 years / G.A. Bortolini, M.R. Vitolo // J Pediatr (Rio J). – 2010. – Vol. 86(6). – P. 488–492.
- [6] Thompson J. Effects of Daily Iron Supplementation in 2- to 5-Year Old Children: Systematic Review and Meta-analysis / J. Thompson, S.-R. Pasricha // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131. – P. 739–752.
- [7] Vitamin B-12, folate, iron, and vitamin A concentrations in rural Indian children are associated with continued breastfeeding, complementary diet, and maternal nutrition / S.R. Pasricha, A.S. Shet, J.F. Black, et al. // Am J Clin Nutr. – 2011. – Vol. 94(5). – P. 1358–1370.
- [8] Iron Intake and Status of Children Aged 6–36 Months in Europe: A Systematic Review / S. Eussen, M. Alles, L. Uijterschout, et al. // Ann Nutr Metab. – 2015. – Vol. 66. – P. 80–92.
- [9] Gupta V. Serum Zinc and Copper Levels in Aplastic Anemia / V. Gupta, A. Kumar, R.K. Asthana // Indian Pediatr. – 2012. – Vol. 49. – P. 493–494.
- [10] WHO. Guideline: Use of multiple micronutrient powders for home fortification of foods consumed by infants and children 6–23 months of age. Geneva, World Health Organization, 2011.

### References

- [1] Banadyha, N. V., Rogalska, Ya. V., & Rogalsky, I. O. (2014) Vplyv zalizodefitsytnoi anemii u ditei na formuvannia systemnoho imunitetu [Influence of iron deficiency anemia on the formation of systemic immunity in children]. *Sovremennaya pediatriya*, 3, 40–43. [in Ukrainian].
- [2] Banadyha, N. V., & Rogalska, Ya. V. (2013) Obmin midi u ditei rannoho viku na tli zalizodefitsytnoi anemii [Metabolism in Young Children on the Background of Iron Deficiency Anaemia]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*, 3, 45–47. [in Ukrainian].
- [3] Marushko, Y. V. (2011) Rol defitsytu tsynku u klinichnii praktytsi (ohliad literatury, osobysti dani ta mirkuvannia) [The role of zinc deficiency in clinical practice (literature review, personal data and reasoning)]. *Novaya medicina tysyacheletiya*, 3, 3–9. [in Ukrainian].
- [4] Baker, R. D., & Greer, F. R. (2010) Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. *Pediatrics. Nov.*, 126(5), 1040–1050. doi: 10.1542/peds.2010-2576.
- [5] Bortolini, G. A., & Vitolo, M. R. (2010) Relationship between iron deficiency and anemia in children younger than 4 years. *J Pediatr (Rio J)*, 86(6), 488–492. doi:10.2223/JPED.2039.
- [6] Thompson, J., & Pasricha, S.-R. (2013) Effects of Daily Iron Supplementation in 2- to 5-Year Old Children: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*, 131(4), 739–752. doi: 10.1542/peds2012-2256.
- [7] Pasricha, S. R., Shet, A. S., Black, J. F., Sudarshan, H., Prashanth, N. S., & Biggs, B. A. (2011) Vitamin B-12, folate, iron, and vitamin A concentrations in rural Indian children are associated with continued breastfeeding, complementary diet, and maternal nutrition. *Am J Clin Nutr.*, 94(5), 1358–1370. doi: 10.3945/ajcn.111.018580.

- [8] Eussen, S., Alles, M., Uijterschout, L., Brus, F., & van der Horst-Graat, J. (2015) Iron Intake and Status of Children Aged 6–36 Months in Europe: A Systematic Review. *Ann Nutr Metab.*, 66, 80–92. doi: 10.1159/000371357.
- [9] Gupta, V., Kumar, A., & Asthana, R. K. (2012) Serum Zinc and Copper Levels in Aplastic Anemia. *Indian Pediatr.*, 49, 493–494.
- [10] (2011). WHO. Guideline: Use of multiple micronutrient powders for home fortification of foods consumed by infants and children 6–23 months of age. Geneva, World Health Organization.

### Відомості про автора:

Банадыга Н. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії ННІПО, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

### Сведения об авторе:

Банадыга Н. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии УНИПО, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».

### Information about author:

Banadyha N. V., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Pediatric of Postgraduate Studying, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

### Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 18.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 24.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 22.02.2017

## Концепция ранней реабилитации (fast track) в оперативной гинекологии

О. С. Лашкул

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

**Ключевые слова:** реабилитация, вагинальная гистерэктомия, послеоперационный период.

**Запорожский медицинский журнал.** – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 186–189

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.2017.2.95688

**E-mail:**  
OSLashkul79@gmail.com

**Цель работы** – оценить влияние использования концепции ранней мультимодальной реабилитации на течение послеоперационного периода.

**Материалы и методы.** В исследованиях приняли участие 39 больных, которые были рандомизированы методом конвертов на две группы. В основной группе (20 больных) применяли протокол ранней мультимодальной реабилитации. В контрольной группе (19 больных) использовали традиционный периоперационный режим. В обеих группах вагинальную гистерэктомию с лапароскопической поддержкой проводили под комбинированной общей анестезией ИВЛ. Анальгезия фентанилом (3–5 мкг/кг/час) и эпидурально 0,5 % раствор бупивакаина (6–8 мл). Объем инфузии в основной группе – 5–6 мл/кг/час, в контрольной – 10 мл/кг/час. В периоперационное обезболивание включали НПЗЗ (декскетпрофен, кетаролак, парацетамол). Неинвазивный мониторинг осуществляли монитором «Leon» (StO<sub>2</sub>, AT, ЧСС, капнограмма), учитывали почасовой диурез, проводили термометрию. В послеоперационном периоде в обеих группах 24 часа использовали продленную эпидуральную анальгезию небольшими болюсами 0,25 % раствора бупивакаина (4 мл/час) в комбинации с системным введением декскетпрофена (100–150 мг/сутки) + кеторолака (60 мг/сутки) + парацетамола (2000 мг/сутки).

**Результаты.** Группы были однородны по анамнестическим (начало менструации, количество беременностей, родов, аборт, выкидышей), антропометрическим и демографическим характеристикам, по продолжительности операций и исходным показателям систолического, диастолического, среднего артериального давления и ЧСС. Послеоперационный койко-день у пациенток основной группы (FTS) был значительно короче (5,00±0,26), чем у пациенток контрольной группы без FTS (7,16±0,40), p<0,05.

**Выводы.** Оптимальная анестезиологическая тактика позволяет быстро экстубировать больного и эффективно убирать послеоперационную боль в первые 24 часа. Использование протокола ранней мультимодальной реабилитации сокращает сроки восстановления пациенток после вагинальной гистерэктомии с лапароскопической поддержкой.

**Ключові слова:** реабілітація, вагінальна гістеректомія, післяопераційний період.

**Запорізький медичний журнал.** – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 186–189

## Концепція ранньої реабілітації (fast track) в оперативній гінекології

О. С. Лашкул

**Мета роботи** – оцінити вплив використання концепції ранньої мультимодальної реабілітації на перебіг післяопераційного періоду.

**Матеріали та методи.** У дослідженнях взяли участь 39 хворих, які рандомізовані методом конвертів на дві групи. В основній групі (20 хворих) застосовували протокол ранньої мультимодальної реабілітації. У контрольній групі (19 хворих) використовували традиційний периопераційний режим. В обох групах вагінальну гістеректомію з лапароскопічною підтримкою здійснили під комбінованою загальною анестезією з ШВЛ. Анальгезія фентанілом (3–5 мкг/кг/год) та епідурально 0,5 % розчин бупівакаїна (6–8 мл). Об'єм інфузії в основній групі – 5–6 мл/кг/год, у контрольній – 10 мл/кг/год. У периопераційне знеболення включали НПЗЗ (декскетпрофен, кетаролак, парацетамол). Неінвазивний моніторинг здійснювали монітором «Leon» (StO<sub>2</sub>, AT, ЧСС, капнограма), враховували погодинний діурез, проводили термометрію. У післяопераційному періоді в обох групах 24 години використовували продовжену епідуральну анальгезію невеликими болюсами 0,25 % розчину бупівакаїну (4 мл/год) у комбінації з системним введенням декскетпрофену (100–150 мг/добу) + кеторолака (60мг/добу) + парацетамола (2000 мг/добу).

**Результати.** Групи були однорідні за анамнестичними (початок менструації, кількість вагітностей, пологів, абортів, викиднів), антропометричними та демографічними характеристиками, за тривалістю операцій і початковими показниками систолического, діастолического, середнього артеріального тиску й ЧСС. Післяопераційний ліжко-день у пацієнток основної групи (FTS) був значно коротший (5,00±0,26), ніж у пацієнток контрольної групи без FTS (7,16±0,40), p<0,05.

**Висновки.** Оптимальна анестезіологічна тактика дає змогу швидко екстубувати хворого та ефективно усунути післяопераційний біль у перші 24 години. Використання протоколу ранньої мультимодальної реабілітації скорочує терміни відновлення пацієнток після вагінальної гістеректомії з лапароскопічною підтримкою.

**Key words:** rehabilitation, vaginal hysterectomy, postoperative period.

**Zaporozhye medical journal** 2017; 19 (2), 186–189

## The concept of early rehabilitation (fast track) in operative gynecology

O. S. Lashkul

**Introduction.** Application of laparoscopic techniques corresponds to the principles of the FTS maximally.

**Aim** – to assess the impact of the early multimodal rehabilitation concept use on the postoperative period.

**Material and Methods.** The study involved 39 patients who were randomized by method of envelopes into two groups. In the basic group (20 patients) a multimodal protocol of early rehabilitation was used. In the control group (19 patients) a traditional perioperative regimen was performed. In both groups, vaginal hysterectomy with laparoscopic support under general anesthesia

combined with mechanical ventilation was carried out. Fentanyl analgesia (5–3 mcg/kg/hr) and 0.5 % bupivacaine solution into epidural space (6.8 mL) were given. The volume of the infusion in the main group was 5–6 ml/kg/h, in the control group – 10 ml/kg/hr. The perioperative analgesia included NSAIDs (dexketoprofen, ketorolac, paracetamol). Noninvasive monitoring was carried out by monitor «Leon» (blood pressure, heart rate, capnogram), the hourly diuresis was taken into account, and thermometry was done. Postoperatively in both groups 24 hours prolonged epidural analgesia with small boluses of 0.25 % bupivacaine solution (4 ml/hour) in combination with systemic injection of dexketoprofen (100–150 mg/day) + ketorolac (60 mg/day) + paracetamol (2000 mg/day) was used.

**Results.** The groups were homogeneous by anamnestic (the onset of menstruation, number of pregnancies, childbirths, induced abortions, spontaneous abortions), anthropometric and demographic characteristics, by the duration of operations and the reference levels of systolic, diastolic, mean arterial pressure and heart rate. The volume of blood loss (ml) in patients with FTS was (282 ± 22), in patients of the control group – (347 ± 21),  $p < 0.05$ . Intraoperative hemohydrobalance (ml) in patients with FTS was (547 ± 57), in the control group – (942 ± 62),  $p < 0.05$ . The postoperative bed-day index in patients of the main group (FTS) was significantly lower (5.00 ± 0.26) than in the control group of patients without FTS (7.16 ± 0.40),  $p < 0.05$ .

**Conclusions.** Optimal anesthetic tactic allows patients to be extubated quickly and to eliminate postoperative pain in the first 24 hours effectively. Using the early multimodal rehabilitation protocol reduces the time of patients' recovery after vaginal hysterectomy with laparoscopic assistance.

В последние годы развитие хирургических технологий позволило повысить эффективность оперативного лечения гинекологических больных за счёт минимизации хирургической травмы и ранней реабилитации пациентов. Активное внедрение эндоскопических методов лечения привело к уменьшению сроков госпитализации, скорейшему выздоровлению и восстановлению трудоспособности оперируемых больных. Ускоренное восстановление после операций (Enhanced recovery after surgery – ERAS) или «fast-track surgery – FTS» – это концепция, предусматривающая комплекс мер в периоперационном периоде, направленных на уменьшение сроков госпитализации и реабилитации после плановых хирургических вмешательств. Каждая из этих мер в отдельности, согласно принципам доказательной медицины, оказывает положительное воздействие на процесс восстановления, а концепция ERAS подразумевает их комплексное использование. Цель FTS – это уменьшение периода нахождения в стационаре, количества послеоперационных осложнений и материальных затрат на лечение. FTS впервые была предложена в 90-е годы прошлого века Н. Kehlet при лечении колоректального рака. В последствии программа начала применяться в кардиохирургии, а затем в ортопедии, гинекологии и общехирургической практике [1].

Максимально принципам fast track хирургии соответствует применение лапароскопических технологий. Растущий интерес к этой программе отражается в абдоминальной хирургии, онкологии, гинекологии и других хирургических дисциплинах [2,3].

Несмотря на рекомендации Американского колледжа акушеров и гинекологов о том, что влагалищная гистерэктомия является методом выбора, большинство гистерэктомий в США продолжают выполнять абдоминальным доступом. Влияние ранней реабилитации после влагалищной гистерэктомии с лапароскопической поддержкой до сих пор остаётся малоизученным [4,5].

## Цель работы

Оценить влияние использования концепции ранней мультимодальной реабилитации на течение послеоперационного периода.

## Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 39 больных, которые рандомизированы методом конвертов на две группы. В основной группе (20 больных) применяли протокол ранней мультимодальной реабилитации. Предоперационный период: информирование и обучение пациента; отказ от подготовки кишечника; отказ от голодания; использование пищевых углеводных смесей; профилактика тромбозомболических осложнений.

Интраоперационный период: антибиотикопрофилактика; регионарная (эпидуральная аналгезия); использование анестетиков короткого действия; ограничение послеоперационной инфузионной терапии; отказ от рутинной назогастральной интубации; нормотермия; отказ от использования дренажей; минимально-инвазивные операции.

Послеоперационный период: эффективное обезболивание; неопиоидные анальгетики; профилактика тошноты и рвоты; ранняя мобилизация (после регрессии эпидурального блока); раннее энтеральное питание.

В контрольной группе (19 больных) использовали традиционный периоперационный режим: более длительный режим голода до операции – пациентка не ест после 18 часов накануне операции, режим голода и жажды с утра перед операцией. Мобилизация и приём жидкой пищи через 24 часа после операции. Мочевой катетер в течение 24–48 часов после операции находился в мочевом пузыре.

В обеих группах вагинальную гистерэктомию с лапароскопической поддержкой проводили под комбинированной общей анестезией с ИВЛ. В премедикацию включали накануне соннат, за 12 часов до операции – клексан 0,4 мл подкожно. На операционном столе вводили атропин 0,01 мг/кг, блокатор  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, ингибитор циклооксигеназы (декскетопрофен – 50 мг внутривенно). На начальных этапах индукции выполняли денитрогенизацию по схеме в течение 4–10 минут с преоксигенацией 100 %  $O_2$ . Индукцию осуществляли двумя способами: севофлюраном 6–8 об% и газотоком 6 л/мин в течение 3–4 минут на спонтанной вентиляции или пропофолом – 2 мг/кг с ИВЛ аппаратом «Leon» кислородно-воздушной смесью. В индукцию включали фентанил (0,2 мг). Ингаляцию газовой смеси на этапах индукции во всех случаях проводили по полуоткрытому контуру с высоким газовым

**Таблица 1.** Показатели операционной кровопотери, диуреза и гемогидробаланса при трансвагинальных операциях с лапароскопической поддержкой (M±m)

Показатель	Вагинальная гистерэктомия с FTS, n=20	Вагинальная гистерэктомия без FTS, n=19	P
Объём кровопотери, мл	282,50±22,15	347,37±20,76	< 0,05
Объём диуреза, мл	320,50±22,48	315,79±17,54	> 0,05
Гемогидробаланс, мл	546,60±57,08	942,11±61,80	< 0,05

**Таблица 2.** Оценка уровня боли по ВАШ в покое, мм (M±m)

Период	ВАШ (FTS), n=20	ВАШ (без FTS), n=19	p
Через 6 ч	8,71±0,52	12,40±0,71	< 0,05
Через 24 ч	17,15±0,62	19,51±0,74	< 0,05

**Таблица 3.** Оценка уровня боли по ВАШ при кашле, мм (M±m)

Период	ВАШ (FTS), n=20	ВАШ (без FTS), n=19	p
Через 6 ч	25,06±1,23	34,40±1,51	< 0,05
Через 24 ч	32,13±1,75	41,21±3,28	< 0,05

**Таблица 4.** Сроки извлечения мочевого и венозного катетеров, дренажей в послеоперационном периоде у больных при трансвагинальных операциях (M±m)

Показатель	Вагинальная гистерэктомия с FTS, n=20	Вагинальная гистерэктомия без FTS, n=19	P
Мочевой катетер, час	15,70±1,27	28,53±2,99	< 0,05
Венозный катетер, час	19,00±2,04	19,47±0,59	> 0,05
Дренаж, час	14,25±1,13	34,89±3,91	< 0,05

**Таблица 5.** Показатели восстановления перистальтики и активизации у больных при трансвагинальных операциях (M±m)

Показатель	Вагинальная гистерэктомия с FTS, n=20	Вагинальная гистерэктомия без FTS, n=19	P
Перистальтика, час	6,65±0,17	13,11±1,14	< 0,05
Активизация, час	14,00±1,04	18,16±0,92	< 0,05

**Таблица 6.** Послеоперационный койко-день у больных, которым проведено оперативное лечение трансвагинальным доступом (M±m)

Показатель	Вагинальная гистерэктомия с FTS, n=20	Вагинальная гистерэктомия без FTS, n=19	P
Послеоперационный койко-день, сутки	5,00±0,26	7,16±0,40	< 0,05

потоком (> 4 л/мин). Интубации трахеи проводили по стандартной схеме: миоплегия дитилином 2 мг/кг или тракриумом 0,5–0,6 мг/кг. Затем проводили насыщение севофлюраном в дозе 4 об% с газотоком 4 л/мин в течение 4 минут (FiO<sub>2</sub> – 0,5). Затем снижали газоток до 2 л/мин и севофлюран до 2 об%. Анальгезия фентанилом (3–5 мкг/кг/час) и эпидурально 0,5 % раствор бупивакаина (6–8 мл). За 7–10 мин до окончания операции газоток в контуре повышали и полностью прекращали подачу газовых анестетиков до окончания операции. В послеоперационное обезбоживание включали НПВС (декскетопрофен, кеторолак, парацетамол). Неинвазивный мониторинг осуществляли монитором «Leon» (StO<sub>2</sub>,

АД, ЧСС, капнограмма), учитывали почасовой диурез, проводили термометрию.

В послеоперационном периоде в обеих группах 24 часа использовали продлённую эпидуральную анальгезию небольшими болюсами 0,25 % раствора бупивакаина (4 мл/час) в комбинации с системным введением декскетопрофена (100–150 мг/сутки) + кеторолака (60 мг/сутки) + парацетамола (2000 мг/сутки).

Полученные результаты обработаны в зависимости от распределения непараметрическим (тест Манна–Уитни) и параметрическим (t-критерий Стьюдента) методами с использованием пакета статистического анализа, который входит в состав программы MS Excel. За уровень статистической значимости принималась величина p < 0,05.

## Результаты и их обсуждение

Группы были однородны по анамнестическим (начало менструаций, количество беременностей, родов, абортов, выкидышей), антропометрическим и демографическим характеристикам, по длительности операций и исходным показателям систолического, диастолического, среднего артериального давлений и ЧСС.

Интраоперационный период. В *таблице 1* приведены показатели операционной кровопотери. В основной группе объём кровопотери на 22,9 % меньше, чем в контрольной группе (p < 0,05). Показатель диуреза в группах достоверно не отличался. Положительный интраоперационный гемогидробаланс в группе с FTS был почти в два раза меньшим, чем в контрольной группе.

Послеоперационный период. Уровень боли определяли по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ). При оценке боли по ВАШ в покое, как видно из *таблицы 2*, выявлена статистическая значимая разница на этапах исследования 6 и 24 часа. Тем не менее, на этапах исследования уровень боли в контрольной группе не превышал 30 мм, что свидетельствует об адекватной анальгезии в покое.

Уровень боли при кашле приведён в *таблице 3*.

Уровень боли при кашле в контрольной группе превышал уровень боли в основной группе, статистическая разница определялась через 6 часов и 24 часа, но был незначительно выше 30 мм, что требовало дополнительного введения анальгетиков.

В *таблице 4* приведены средние сроки извлечения катетеров и дренажей.

Мочевой катетер и дренаж в основной группе удаляли на 1 сутки, в контрольной группе – на вторые сутки (p < 0,05).

В *таблице 5* приведены сроки восстановления перистальтики и активизации больных.

Восстановление перистальтики и возможность вертикализации пациенток основной группы наступали раньше, чем у пациенток контрольной группы.

В *таблице 6* приведены показатели послеоперационного койко-дня у больных при трансвагинальных операциях (M±m).

Послеоперационный койко-день у пациенток основной группы (FTS) был значительно короче, чем у пациенток контрольной группы без FTS.

## Выводы

Использование протокола ранней мультимодальной реабилитации сокращает сроки восстановления пациентов после влагалищной гистерэктомии с лапароскопической поддержкой.

## Список литературы

- [1] Мизитова М.И. Fast Track хирургия – мультимодальная стратегия ведения хирургических больных / М.И. Мизитова, Э.Р. Мустафин // Казанский медицинский журнал. – 2012. – №5. – С. 792–802.
- [2] Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/ oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations – Part I / G. Nelson, A.D. Altman, A. Nick et al. // *Gynecologic Oncology*. – 2016. – Vol. 140. – №2. – P. 313–322.
- [3] Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/ oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations – Part II / G. Nelson, A.D. Altman, A. Nick et al. // *Gynecologic Oncology*. – 2016. – Vol. 140. – №2. – P. 323–332.
- [4] Wodlin N.B. The development of fast-track principles in gynecological surgery / N.B. Wodlin, L. Nilsson // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2013. – Vol. 92(1). – P. 17–27.
- [5] Wright J.D. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in United States / J.D. Wright, T.J. Herzog, J. Tsui et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 122. – P. 233–241.

## References

- [1] Mazitova, M. I., & Mustafin, E. R. (2012) Fast Track khirurgiya – multimodal'naya strategiya vedeniya khirurgicheskikh bol'nykh [Fast Track Surgery – a multimodal strategy for managing surgical patients]. *Kazanskij medicinskij zhurnal*, 5, 792–802. [in Russian].
- [2] Nelson, G., Altman, A. D., Nick, A., Meyer, L. A., Ramirez, P. T., Achdari, C., et al. (2016) Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/ oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations – Part 1. *Gynecologic Oncology*, 140(2), 313–322. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.11.015.
- [3] Nelson, G., Altman, A. D., Nick, A., Meyer, L. A., Ramirez, P. T., Achdari, C., et al. (2016) Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/ oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations – Part II. *Gynecologic Oncology*, 140(2), 323–332. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.12.019.
- [4] Wodlin, N. B., & Nilsson, L. (2013) The development of fast-track principles in gynecological surgery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 92(1), 17–27. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01525.x.
- [5] Wright, J. D., Herzog, T. J., Tsui, J., Ananth, C. V., Lewin, S. N., Lu, Y. S. et al. (2013) Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in United States. *Obstet. Gynecol.*, 122, 233–241. doi: 10.1097/AOG.0b013e318299a6cf.

## Сведения об авторе:

Лашкул О. С., аспирант каф. акушерства и гинекологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», врач отделения гинекологии, КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС, Украина.

## Відомості про автора:

Лашкул О. С., аспірант каф. акушерства та гінекології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», лікар відділення гінекології КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

## Information about author:

Lashkul O. S., P.G. of obstetrics and gynecology, State establishment: “Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health Protection in Ukraine”, MD gynecology department of Zaporizhzhia regional clinical hospital, Ukraine.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

Надійшло до редакції / Received: 25.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 13.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2017

## Особливості акушерської та перинатальної патології на тлі загрози передчасних пологів

А. О. Шевченко

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** невиношування вагітності, ускладнення вагітності, фетоплацентарний комплекс.

**Запорізький медичний журнал.** – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 190–194

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.2017.2.95690

**E-mail:**  
shady lady\_2003@inbox.ua

Спонтанні передчасні пологи, котрі виникають майже в 5–13 % вагітних, – першочергова проблема перинатальної захворюваності та смертності, але, на жаль, за останні 10 років частота їх виникнення суттєво не змінилась.

**Мета роботи** – проаналізувати особливості клінічного перебігу вагітності, пологів, стану плода та новонародженого у вагітних на тлі загрози передчасних пологів (ЗПП) у терміні гестації 22–34 тижні та функціонального стану фетоплацентарного комплексу в цієї когорти вагітних.

**Матеріали та методи.** Здійснили аналіз результатів клінічного, лабораторного та функціонального обстеження в 121 жінки, яких поділили на 3 групи: основна – 43 жінки з одноплідною вагітністю та загрозою передчасних пологів у терміні 22–34 тижні, які отримували лікування в обсязі: профілактики РДС (дексаметазон 6 мг в/м № 4 або бетаспан 12 мг в/м № 2), гестагенної підтримки (утрожестан 200 мг 1 раз на день вагінально) та далмаксин 200 мг 1 раз на день ректально; група порівняння – 42 жінки з одноплідною вагітністю та загрозою передчасних пологів у терміні гестації 22–34 тижні, які отримували лікування загрози згідно з алгоритмом наказу МОЗ № 624 від 03.11.2008 р.; контрольну групу становили 36 жінок з одноплідною вагітністю, вагітність яких мала фізіологічний перебіг і завершилась народженням живих доношених дітей.

**Результати.** Середній вік пацієнток, яких обстежили, становив  $27,08 \pm 0,79$  року. Середня оцінка аналізу STV у плодів у терміні гестації 22–34 тижні з ЗПП основної групи становила  $11,5 \pm 0,98$  мсек, групи порівняння –  $9,8 \pm 0,97$  мсек. Вірогідних відмінностей у показниках матково-плацентарно-плодового кровообігу вагітних з обстежених груп не відзначено. Середній гестаційний вік новонароджених основної групи становив  $37,9 \pm 2,38$  тижня гестації і хоча не вірогідно, але був вищим за групу порівняння ( $36,9 \pm 4,2$ ). Передчасними пологами завершилися 23,81 % вагітностей групи порівняння, що вірогідно більше, ніж в основній групі ( $p < 0,05$ ), де цей показник становив 13,95 %. У структурі перинатальної захворюваності провідними були: гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС із синдромом пригнічення, неонатальна жовтяниця, синдром дихальних розладів переважно I типу, внутрішньозлощочкові крововиливи мозку та ретинопатія недоношених.

**Висновки.** Використання під час вагітності лікування загрози передчасних пологів в обсязі утрожестан 200 мг 1 раз на день вагінально, далмаксин 200 мг 1 раз на день ректально знижує відсоток передчасних пологів і поліпшує перебіг вагітності та стан плода. Про ефективність лікування загрози передчасних пологів пацієнток основної групи свідчить не лише регресія клінічних симптомів цього ускладнення, задовільний функціональний стан фетоплацентарного комплексу, а також зниження відсотка ранніх передчасних пологів і, як наслідок, важкої перинатальної захворюваності.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, осложнения беременности, фетоплацентарный комплекс.

**Запорожский медицинский журнал.** – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 190–194

## Особенности акушерской и перинатальной патологии на фоне угрозы преждевременных родов

А. А. Шевченко

Спонтанные преждевременные роды, возникающие в 5–13 % беременностей, являются одной из главных причин перинатальной заболеваемости и смертности, но за последние 10 лет частота их возникновения существенно не изменилась.

**Цель работы** – проанализировать особенности клинического течения беременности, родов, состояния плода и новорожденного у беременных на фоне угрозы преждевременных родов в сроке гестации 22–34 недели, а также данные о функциональном состоянии фетоплацентарного комплекса у данной когорты беременных.

**Материалы и методы.** Проведён анализ результатов клинического, лабораторного, функционального обследования у 121 женщины, распределённых на 3 группы: основная группа – 43 пациентки с одноплодной беременностью и угрозой преждевременных родов в сроке 22–34 недели, которые получали профилактику РДС (дексаметазон 6 мг в/м № 4 или бетаспан 12 мг в/м № 2), гестагенную терапию (утрожестан 200 мг 1 раз в день вагинально) и далмаксин 200 мг 1 раз в день ректально; группа сравнения – 42 пациентки также с одноплодной беременностью и угрозой преждевременных родов в сроке гестации 22–34 недели, получавшие лечение согласно алгоритму приказа МЗ № 624 от 03.11.2008; контрольную группу составили 36 женщин с одноплодной беременностью и физиологическим течением беременности и родов, которые завершились рождением живых доношенных детей.

**Результаты.** Средний возраст обследованных пациенток составил  $27,08 \pm 0,79$  года. Средняя оценка анализа STV у плодов в сроке гестации 22–34 недели с клиническими признаками угрозы преждевременных родов основной группы составила  $11,5 \pm 0,98$  мсек, группы сравнения –  $9,8 \pm 0,97$  мсек. Достоверных различий в показателях маточно-плацентарно-плодового кровотока беременных обследованных групп отмечено не было. Средний гестационный возраст новорождённых основной группы составил  $37,9 \pm 2,38$  недели гестации и был выше, чем в группе сравнения ( $36,9 \pm 4,2$  недели). Преждевременными родами завершились 23,81 % беременностей группы сравнения, что достоверно больше, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ), где данный показатель составил 13,95 %. В структуре перинатальной заболеваемости лидирующими были: гипоксическо-ишемическое повреждение ЦНС с синдромом угнетения, неонатальная желтуха, синдром дыхательных расстройств I типа, внутрижелудочковые кровоизлияния мозга и ретинопатия недоношенных.

**Выводы.** Использование во время беременности лечения угрозы преждевременных родов в объёме утрожестан 200 мг 1 раз в день вагинально, далмаксин 200 мг 1 раз в день ректально снижает показатель преждевременных родов, улучшает течение беременности и состояние плода. Об эффективности лечения угрозы преждевременных родов у пациенток основной группы свидетельствует не только регресс клинических симптомов данного осложнения, удовлетворительное функциональное состояние фетоплацентарного комплекса, но и снижение процента ранних преждевременных родов и, как следствие, тяжёлой перинатальной заболеваемости.

## Obstetrical and perinatal pathology in women with risk of preterm labor

A. A. Shevchenko

Spontaneous preterm births occurring in 5–13% of pregnancies are the major cause of perinatal morbidity and mortality, but their frequency has not changed significantly over the past 10 years.

**Aim.** To make the analysis of the clinical features of pregnancy, childbirth, state of the newborn and fetus in pregnant women with premature birth risk in 22–34 weeks' gestation and feto-placental complex functional state in pregnant women of this cohort.

**Materials and Methods.** The analysis of the clinical, laboratory and functional examination results of 121 women has been done. Women were divided into 3 groups: the main group – 43 patients with singleton pregnancy and risk of premature delivery at term 22–34 weeks who received prevention of RDS (dexamethasone 6 mg i. m. № 4 or betaspan 12 mg i. m. № 2), progestogen therapy (utrozhestan 200 mg 1 time a day vaginally) and dalmaksin 200 mg 1 time a day rectally; comparison group – 42 patients also with singleton pregnancy and risk of premature delivery at term 22–34 weeks of gestation who were treated according to the algorithm of the Ukrainian National Guideline № 624 of 03.11.2008; the control group consisted of 36 women with singleton normal pregnancy and delivery which ended with the birth of live full-term newborn.

**Results.** The average age of the examined patients was  $27.08 \pm 0.79$  years. The average assessment of fetuses STV analysis at 22–34 weeks' gestation with clinical signs of premature birth risk with the main group was  $-11.5 \pm 0.98$  ms, with the comparison group  $-9.8 \pm 0.97$  ms. No significant differences in uterine-placental-fetal circulation of analyzed groups pregnant women were noted. The average gestational age of the main group newborns was  $37.9 \pm 2.38$  weeks and it was higher than in the comparison group ( $36.9 \pm 4.2$  weeks). 23.81% of comparison group pregnancies ended with a preterm birth, which was significantly higher than in the main group ( $p < 0.05$ ), where this indicator was 13.95%. In the structure of perinatal morbidity the leading were: hypoxic-ischemic injury of the CNS with suppression syndrome, neonatal jaundice, respiratory distress syndrome type I, intraventricular hemorrhages, and retinopathy of prematurity.

**Conclusions.** Using for premature birth risk treatment utrozhestan 200 mg 1 time a day vaginally, dalmaksin 200 mg 1 time a day rectally reduces the risk of preterm birth rate and improves physiological condition of pregnancy and fetus. The effectiveness of the premature birth risk treatment of the main group patients shows not only the improvement of this complication clinical symptoms and satisfactory functional state of feto-placental complex, but also reduction the percentage of early preterm birth, and as a consequence, decrease in severe perinatal morbidity.

Спонтанні передчасні пологи, які виникають майже у 5–13% вагітних, є першочерговою проблемою перинатальної захворюваності та смертності, але, на жаль, за останні 10 років частота їх виникнення значно не змінилась [2,3].

Передчасні пологи (ПП) – поширене явище, що влєвно зберігає свої позиції серед питань наукового пошуку та практичних упроваджень [4]. ПП – це подія в житті родини, що змінює її соціальний і матеріальний статус, випробовує стосунки між подружжям і чинить серйозний фізичний, психоемоційний стрес [1]. Значення проблеми передусім пов'язане з високими показниками неонатальної смертності та захворюваності, але не варто забувати й про наслідки невиношування вагітності для материнського організму: інфікування порожнини матки, пов'язані з ним курси антибіотикотерапії, розлади лактаційної регуляції тощо [1].

Загроза передчасних пологів (ЗПП) або хибні рейми в терміні недоношеної вагітності залишаються однією з основних причин госпіталізації вагітних, сягаючи 30% усіх показань до стаціонарного лікування [5,6]. Незважаючи на вдосконалення знань про причини та механізми передчасних пологів, а також сучасні профілактичні заходи, щорічно у світі народжується 15 млн недоношених дітей [8].

Дослідження останніх років підкреслюють неоднозначність думок авторів щодо значення загрози переривання

вагітності для матері та плода, критеріїв істинної загрози переривання та необхідності госпіталізації цієї групи жінок [7,9]. Деякі дослідники довели відсутність зв'язку між загрозою переривання гестації у II триместрі та розвитком ПП [6]. Виявлено, що вагітні, які перенесли загрозу переривання в II триместрі вагітності, входять до групи ризику розвитку аномалій пологової діяльності та народження дітей із гіпотрофією плода та патологією перинатального періоду [6]. Клінічний досвід показує, що приблизно в 50% жінок, які госпіталізовані з діагнозом «загроза передчасних пологів», вагітність вдається пролонгувати до доношеного терміну [10]. Тому вкрай важливим є вдосконалення концепції ризику щодо невиношування вагітності.

### Мета роботи

Проаналізувати особливості клінічного перебігу вагітності, пологів, стану плода та новонароджених у вагітних на тлі загрози передчасних пологів у терміні гестації 22–34 тижні та виявити особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу в цієї когорти вагітних.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі КЗ «Обласний перинатальний центр» ЗОП (КЗ «ОПЦ» ЗОП) за період із 2013

### Key words:

premature birth, risk of preterm birth, maternal-fetal relations.

### Zaporozhye

medical journal

2017; 19 (2), 190–194

по 2016 рік. Для виконання завдань, що накреслені в роботі, виконаний аналіз результатів клінічного, лабораторного та функціонального обстеження у 121 жінки, які спостерігалися з ранніх термінів вагітності, а також досліджено перинатальні наслідки цих вагітностей. Пацієнтки спостерігались спеціалістами лікувального закладу в динаміці гестаційного процесу, а також були розроджені у КЗ «ОПЦ» ЗОР.

Як оптимальний дизайн дослідження обрали когортне ретроспективне дослідження. Відповідно до поставлених завдань під час ретроспективного дослідження сформувавши такі групи:

– основна група: 43 жінки з одноплідною вагітністю та загрозою передчасних пологів у терміні 22–34 тижні, які отримували лікування в обсязі: профілактики РДС плода (дексаметазон 6 мг в/м № 4 з інтервалом 12 годин або бетаспан 12 мг в/м № 2 1 раз на добу протягом 1 тижня з моменту госпіталізації), гестагенної підтримки (утрожестан 200 мг 1 раз на день вагінально, тривалість курсу індивідуальна) та далмаксин 200 мг 1 раз на день ректально впродовж першого тижня з моменту госпіталізації.

– група порівняння: 42 жінки з одноплідною вагітністю та загрозою передчасних пологів у терміні гестації 22–34 тижні, які отримували лікування загрози згідно з алгоритмом наказу МОЗ № 624 від 03.11.2008 р.

– контрольна група: 36 жінок з одноплідною вагітністю, котра мала фізіологічний перебіг і завершилася народженням живих доношених дітей.

Згідно з програмою пренатального скринінгу, УЗД проведена всім вагітним у терміні 11–14, 18–22 і 32–34 тижні. Кількість навкоплідних вод оцінювали за величиною максимальної вертикальної кишені за відсутності в ній елементів плода та пуповини. Для оцінювання зрілості плаценти застосовували класифікацію, що запропонована Р. Granum et al. (1979).

Кардіотокографічне дослідження (КТГ) здійснювали за загальноприйнятою методикою приладом SONICAID FM800 ENCORE (Велика Британія). Вагітна приймає положення Фаулера, щоб уникнути виникнення синдрому здавлювання нижньої порожнистої вени. Датчик розташовували в області стабільної реєстрації серцевого ритму плода, та вагітна за допомогою спеціального датчика самостійно реєструвала рухи плода. Завдяки розрахунку показника STV (Short-term Variability, «коротка варіабельність») оцінювали функціональний стан плода, ступінь важкості метаболічної гіпоксії з урахуванням індивідуального терміну гестації з 24 тижня вагітності.

В автоматичному режимі обраховувався показник STV за критеріями Доуза/Редмана, який корелює з рН крові плода й допомагає визначити наявність метаболічної ацидемії. STV (Short-term Variability, «коротка варіабельність») – це показник різниці між середнім пульсовим інтервалом, що зареєстрований протягом попереднього та наступного проміжку, рівного 1/16 хвилини. У нормі цей показник коливається між 5 та 10 мсек.

До критеріїв Доуза–Редмана (Dawes/Redman) належать: базальна частота серцевого ритму від 116 до 160 уд./хв, один рух плода або три акселерації, відсутність децелерацій, один епізод високої варіабельності, відсутність ознак синусоїдального ритму плода, варіабельність за короткі відрізки часу STV повинна пере-

вищувати 4,0 мсек, втрата сигналу не більше ніж 30 % часу, відсутність артефактів під час завершення запису.

Опираючись на STV, можна здійснити оцінювання метаболічної гіпоксії плода: >4,0 мсек – ацидемія відсутня; 4,0–3,5 – ацидемія, порушення кровоплину, органічні зміни у плаценті; 3,49–3,0 – ацидоз, органічні зміни у плаценті; 2,99–2,5 – метаболічна гіпоксія; <2,5 – загроза антенатальної загибелі плода.

Доплерометричне дослідження вагітних здійснювали в терміні 32–34 тижні гестації шляхом виміру кривих швидкостей кровотоку (КСК). У спектрі артеріальних судин визначали загальноприйняті кутонезалежні показники судинної резистентності: систоло-діастолічне відношення (СДВ), індекс резистентності (ІР), пульсаційний індекс (ПІ). Вимір показників проводився в артерії пуповини (АП), правих і лівих маткових артеріях (ПМА й ЛМА), середньо мозковій артерії плода (СМА), ductus venosus.

Результати опрацьовані методами варіаційної статистики за допомогою програми «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) за загальноприйнятою методикою. Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Kolmogorov–Smirnov (K–S), Shapiro–Wilk (W). При нормальному розподілі описова статистика наведена у вигляді  $M \pm t$  (M – середнє, t – помилка середньої), при розподілі, що відрізняється від нормального – у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25–Q75). Для порівняння груп хворих із нормальним розподілом ознак використовували Student's t-test, при ненормальному – U-критерій Mann–Whitney. Оцінювання ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, що є вираженими в кількісній шкалі, здійснювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Pearson (r) або Spearman (R) залежно від характеру розподілу змінних. Оцінювання вірогідності коефіцієнтів кореляції виконували, порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Аналіз анамнестичних даних показав, що середній вік обстежених пацієнток –  $27,08 \pm 0,79$  року, при цьому пацієнтки групи порівняння були молодшими ( $27,1 \pm 0,8$ ) за пацієнток з основної групи ( $28,5 \pm 0,87$ ). У контрольній групі середній вік становив  $25,63 \pm 0,79$  року.

Різні екстрагенітальні захворювання виявлені у 39 пацієнток: в основній групі – 25,58 %, у групі порівняння – 50 %, у контрольній групі – 19,44 %. Спектр екстрагенітальної патології всіх трьох груп дослідження суттєво не відрізнявся, найпоширенішими захворюваннями були: ожиріння різного ступеня, міопія, НЦД, ПМК, захворювання нірок.

Вивчення гінекологічного анамнезу показало, що вік початку менструацій у всіх обстежених варіював від 11 до 15 років, не відрізняючись у групах спостереження. Середній вік менархе становив  $12,7 \pm 2,4$ . За тривалістю превалював нормопануючий менструальний цикл, середня його тривалість –  $29,47 \pm 3,14$  дня. Серед гінекологічних захворювань найчастіше виявлялись фоніві захворювання шийки матки, доброякісні пухлини матки та додатків.

Серед жінок основної групи був високий відсоток тих, хто повторно народжував (41,86), порівняно з контроль-

ною групою та групою порівняння, в яких цей відсоток був меншим і становив 22,22 % та 23,81 % відповідно. Серед усіх обстежених пацієнток частота мимовільних викиднів в анамнезі становила 11,57 %, вагітностей, що завершили на ранніх термінах і завершилися передчасними пологами – 13,22 %, позаматкових вагітностей і кесаревих розтинів – 0,8 %. Вірогідної різниці даних обтяженого гінекологічного анамнезу серед трьох груп пацієнток, яких обстежили, не виявили. Артифіційні аборти в анамнезі мали 18,2 % пацієнток, при цьому у групі порівняння частота абортів була вищою, ніж в основній.

Середня оцінка аналізу STV у плодів у терміні гестації 22–34 тижні з ЗПП основної групи становила  $11,5 \pm 0,98$  мсек, групи порівняння –  $9,8 \pm 0,97$  мсек, базальний ритм основної групи –  $137,6 \pm 1,66$  уд./хв, базальний ритм групи порівняння –  $136,7 \pm 2,06$  уд./хв, що відповідало критерію задовільного стану плода. Середній показник аналізу STV у контрольній групі варіював у межах  $14,2 \pm 0,87$  мсек, базальний ритм –  $149,4 \pm 2,34$  уд./хв. Випадків, коли STV аналіз виявив ознаки ацидозу, не виявили.

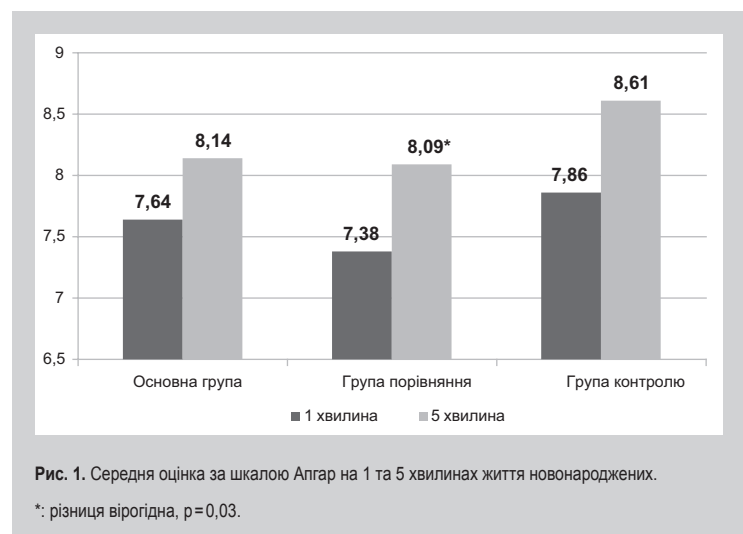
Вірогідних відмінностей у показниках матково-плацентарно-плодового кровообігу вагітних обстежених груп не відзначили. За даними доплерометрії, загроза передчасних пологів завдяки збалансованому стаціонарному лікуванню не вплинула на стан внутрішньоутробного плода. Основні криві швидкості кровотоку трьох обстежених груп наведені в таблицях 1–3.

Середній гестаційний вік новонароджених основної групи становив  $38 \pm 1,48$  тижня гестації та був вірогідно вищим за групу порівняння  $37,19 \pm 2,49$  тижня ( $p=0,000002$ ). У контрольній групі пологи відбулись у  $39,47 \pm 0,84$  тижня. Передчасними пологами завершилися 23,81 % вагітностей групи порівняння, що більше, ніж в основній групі, де цей показник становив 13,95 %.

У розподіленні передчасних пологів за тижнями гестації переважали 35–36 тижнів, що значно не вплинуло на зниження антропометричних показників при народженні та рівень перинатальної захворюваності. Дуже ранні передчасні пологи (менше ніж 28 тижнів) в основній і групі порівняння завдяки своєчасному скеруванню пацієнток і призначеному лікуванню відсутні.

Середня оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилинах життя новонароджених усіх обстежених груп наведена на рисунку 1. Вірогідну різницю середньої оцінки новонароджених за шкалою Апгар виявлено на 5 хвилині у групі порівняння ( $p=0,03$ ), що вказує на ефективність лікування загрози передчасних пологів в основній групі.

Враховуючи, що майже кожна четверта вагітність (23,81 %) з групи порівняння завершилась передчас-



Таблиця 1. Показники матково-плацентарного та плодового кровообігу вагітних основної групи

Артерії пуповини			Середня мозкова артерія			Права маткова артерія			Ліва маткова артерія		
RI	PI	S/D	RI	PI	S/D	RI	PI	S/D	RI	PI	S/D
0,67±0,03	1,1±0,29	3,0±0,99	0,8±0,07	1,9±0,36	4,7±1,25	0,4±0,06	0,6±0,13	1,8±0,2	0,4±0,06	0,6±0,13	1,8±0,2

Таблиця 2. Показники матково-плацентарного та плодового кровообігу вагітних групи порівняння

Артерії пуповини			Середня мозкова артерія			Права маткова артерія			Ліва маткова артерія		
RI	PI	S/D	RI	PI	S/D	RI	PI	S/D	RI	PI	S/D
0,6±0,1	1,0±0,28	2,9±1,14	0,9±0,43	1,6±0,44	4,2±1,06	0,5±0,07	0,9±0,31	2,0±0,44	0,5±0,07	0,9±0,31	2,0±0,44

Таблиця 3. Показники матково-плацентарного та плодового кровообігу вагітних контрольної групи

Артерії пуповини			Середня мозкова артерія			Права маткова артерія			Ліва маткова артерія		
RI	PI	S/D	RI	PI	S/D	RI	PI	S/D	RI	PI	S/D
0,59±0,1	0,82±0,2	2,33±0,46	0,8±0,05	1,92±0,41	5,38±1,57	0,5±0,17	0,74±0,24	1,87±0,36	0,47±0,09	0,72±0,25	1,9±0,47

Таблиця 4. Антропометричні показники під час народження обстежених новонароджених

	Вага	Зріст	Окружність голови	Окружність грудної клітини
Основна група	$3126,4 \pm 490,1^*$ ( $p=0,012$ )	$50,8 \pm 3,19^*$ ( $p=0,023$ )	$34,1 \pm 1,44$ ( $p=0,29$ )	$32,9 \pm 1,75^*$ ( $p=0,005$ )
Група порівняння	$2973,8 \pm 777,7^*$ ( $p=0,0009$ )	$49,6 \pm 4,43^*$ ( $p=0,0004$ )	$32,9 \pm 2,74^*$ ( $p=0,023$ )	$31,4 \pm 3,55^*$ ( $p=0,0004$ )
Контрольна група	$3458,3 \pm 338,1$	$52,77 \pm 2,31$	$34,57 \pm 1,31$	$34,14 \pm 1,42$

\*: різниця статистично вірогідна порівняно з групою контролю  $p < 0,05$ , враховуючи нормальний розподіл даних, використано T-test for Independent.

ними пологами, а в основній групі – 13,95%, відсоток перинатальної захворюваності у групі порівняння був також вищим і становив 40,48%. У структурі захворювань групи порівняння провідними були: гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС із синдромом пригнічення, неонатальна жовтяниця, синдром дихальних розладів переважно I типу, внутрішньо шлуночкові крововиливи та ретинопатія недоношених. В основній групі 2 дітей мали вроджену ваду серця у вигляді ДМШП і ДМПП, 2 дітей – неонатальну жовтяницю.

## Висновки

1. Середній показник аналізу STV у плодів у терміні гестації 24–34 тижні на тлі загрози передчасних пологів пацієнток основної групи був вищим, ніж у групі порівняння, та становив  $11,5 \pm 0,98$  мсек і  $9,8 \pm 0,97$  мсек у групі порівняння відповідно.

2. Середні показники кривих швидкостей матково-плацентарно-плодового кровотоку основної групи та групи порівняння вірогідно не відрізнялися від таких у контрольній групі.

3. Використання під час вагітності лікування загрози передчасних пологів в обсязі утрощестан 200 мг 1 раз на день вагінально, далмаксин 200 мг 1 раз на день ректально знижує відсоток передчасних пологів і поліпшує перебіг вагітності та стан плода.

4. Про ефективність лікування загрози передчасних пологів пацієнток основної групи свідчить не тільки поліпшення клінічних симптомів цього ускладнення, задовільний функціональний стан фетоплацентарного комплексу, а і зниження відсотка ранніх передчасних пологів та, як наслідок, важкої перинатальної захворюваності.

## Список літератури

- [1] Спиридонова Н.В. Состояние новорожденных у женщин при преждевременных родах в зависимости от наличия угрозы прерывания беременности в I, II, III триместрах гестации / Н.В. Спиридонова, Е.В. Мелкадзе // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя» (24–27 сентября 2013 г.). – М., 2013. – С. 461–462.
- [2] Преждевременные роды, как важнейшая проблема современного акушерства / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер и др. // Акушерство и гинекология. – 2012. – №8/2. – С. 4–10.
- [3] Жабченко И. Профилактика преждевременных родов: современные организационные и лечебные возможности / И. Жабченко // З турботою про жінку. – 2012. – №8. – С. 69–71.
- [4] Особенности инициации преждевременных родов на фоне системного нарушения метаболизма / Н.А. Друккер, З.В. Зенкина, М.Г. Некрасова и др. // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2013. – С. 57.
- [5] Гичка Н.М. Удосконалення діагностично-терапевтичних заходів при загрозі інтранатального пошкодження недоношеного плода: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н. / Н.М. Гичка. – Львів, 2016. – 20 с.
- [6] Repeated measures of urinary oxidative stress biomarkers during pregnancy and preterm birth / K.K. Ferguson, T.F. McElrath, Y.H. Chen, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 212(2). – 208.e18.
- [7] Preterm uterine contractions ultimately delivered at term: safe but not out of danger / H. Ganer Herman, H. Miremberg, A. Dekalo et al. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2016. – Vol. 199. – P. 1–4.
- [8] Prevention of spontaneous preterm birth (excluding preterm premature rupture of membranes): Guidelines for clinical practice – Text of the Guidelines / L. Sentilhes, M.V. Senat, P.Y. Ancel et al. // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). – 2016. – №8. – pii: S0368-2315(16)30112-0.
- [9] Navathe R. Progesterone as a tocolytic agent for preterm labor: a systematic review / R. Navathe, V. Berghella // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 28(6). – P. 464–469.
- [10] Azria E. The use of progestatives for the prevention of spontaneous preterm birth / E. Azria // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). – 2016. – Vol. 45(10). – P. 1280–1298.

## References

- [1] Spiridonova, N. V., & Melkadze, E. V. (2013) Sostoyanie novorozhdennykh u zhenschin pri prezhdevremennykh rodakh v zavisimosti ot nalichiya ugrozy preryvaniya beremennosti v I, II, III trimestrah gestatsii [State of newborn in women with preterm birth depending on the presence of threatened abortion in I, II, III trimester of gestation]. *Mat' i ditya* Proceedings of the XIV All-Russian Scientific Forum. (P. 461–462), Moscow. [in Russian].
- [2] Savel'eva, G. M., Shalina, R. I., Kurcer, M. A., Klimenko, P. A., Sichinava, L. G., Panina, O. B., et al. (2012) Prezhdevremennyye rody, kak vazhneyshaya problema sovremennogo akusherstva [Preterm labor as the most important problem of modern obstetrics]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 8(2), 4–10 [in Russian].
- [3] Zhabchenko I. (2012) Profilaktika prezhdevremennykh rodov: sovremennyye organizatsionnye i lechebnye vozmozhnosti [Prophylaxis of preterm birth: modern properties of organization and treatment]. *Z turbotoiu pro zhinku*, 8, 69–71 [in Ukrainian].
- [4] Drukker, N. A., Zenkina, Z. V., Nekrasova, M. G., Kryimshokalova, Z. S., & Anikeva, N. M. (2013) Osobennosti iniciatsii prezhdevremennykh rodov na fone sistemnogo narusheniya metabolizma [Features of initiation of preterm labor on the background of systemic metabolic disorders]. *Mat' i ditya* Proceedings of the XIV All-Russian Scientific Forum. (P. 57), Moscow. [in Russian].
- [5] Hychka, N. M. (2016) *Udoskonalennia diahnostychno-terapevtychnykh zakhodiv pry zahrozi intranatalnoho poshkodzhennia nedonoshenoho ploda* (Avto-ref. dis...kand. med. nauk). [Improving of the diagnostic and therapeutic actions at risk of intrapartum damage of premature delivered fetus]. Extended abstract of candidate's thesis. Lviv [in Ukrainian].
- [6] Ferguson, K. K., McElrath, T. F., Chen, Y. H., Loch-Carusio, R., Mukherjee, B., & Meeker, J. D. (2015) Repeated measures of urinary oxidative stress biomarkers during pregnancy and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.*, 212(2), 208.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2014.08.007.
- [7] Ganer Herman, H., Miremberg, H., Dekalo, A., Barda, G., Bar, J., & Kovo, M. (2016) Preterm uterine contractions ultimately delivered at term: safe but not out of danger. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 199, 1–4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.019.
- [8] Sentilhes, L., Senat, M. V., Ancel, P. Y., Azria, E., Benoist, G., Blanc, J., et al. (2016) Prevention of spontaneous preterm birth (excluding preterm premature rupture of membranes): Guidelines for clinical practice – Text of the Guidelines. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 8, pii: S0368-2315(16)30112-0. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.011.
- [9] Navathe, R., & Berghella, V. (2016) Progesterone as a tocolytic agent for preterm labor: a systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 28(6), 464–469. doi: 10.1097/GCO.0000000000000327.
- [10] Azria, E. (2016) The use of progestatives for the prevention of spontaneous preterm birth. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 45(10), 1280–1298. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.012.

## Відомості про автора:

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

## Сведения об авторе:

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

## Information about author:

Shevchenko A. A., MD, Postgraduate, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 09.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 27.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 06.02.2017

## Структура коморбідних психопатологічних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу

В. В. Чугунов<sup>1</sup>, О. В. Ткаченко<sup>2</sup>, Н. В. Данілевська<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

**Мета роботи** – виявити та дослідити структуру коморбідних психопатологічних порушень у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

**Матеріали та методи.** Обстежили 543 особи, які хворі на ЦД 2 типу. Середній вік хворих становив  $56,2 \pm 0,65$  року. Пацієнтів поділили на три групи за ступенем тяжкості цукрового діабету. Перша клінічна група (КГ-1) – 57 хворих на ЦД 2 типу легкого ступеня тяжкості, які проходили амбулаторне лікування; середній вік у групі становив  $51,8 \pm 1,28$  року. Друга клінічна група (КГ-2) – 312 хворих на ЦД 2 типу середнього ступеня тяжкості, які проходили стаціонарне лікування; середній вік у групі –  $55,1 \pm 1,12$  року. Третя клінічна група (КГ-3) – 174 хворих на ЦД 2 типу важкого ступеня тяжкості, які проходили стаціонарне лікування; середній вік у групі –  $61,8 \pm 0,85$  року. Методи дослідження: клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний, статистичний.

**Результати.** Встановлено частоту зустрічальності неспихотичних психічних порушень різного ступеня вираженості у хворих на цукровий діабет 2 типу на рівні 94,11 %, серед них у 91,16 % – психогенного генезу.

Встановлено зворотно пропорційну кореляційну залежність між ступенем тяжкості цукрового діабету 2 типу та відсутністю коморбідних психопатологічних проявів ( $r_s = -0,3416$ ,  $p < 0,01$ ). Виявлено, що домінуючими психопатологічними синдромами серед усіх хворих на цукровий діабет 2 типу були психоорганічний (62,43 %), диссомнічний (60,86 %), астеничний (55,58 %) та тривожний (43,05 %) синдроми. Встановлено структуру домінуючих психопатологічних синдромів залежно від ступеня тяжкості цукрового діабету 2 типу: у КГ-1 домінували диссомнічний (36,84 %), тривожний (31,58 %), психоорганічний (21,05 %) синдроми; в КГ-2 – психоорганічний (65,38 %), астеничний (40,38 %), диссомнічний (38,46 %), тривожний (37,82 %); в КГ-3 – диссомнічний (97,70 %), астеничний (89,08 %), психоорганічний (70,69 %), тривожний (48,28 %) синдроми. Виявлено вірогідне превалювання серед усіх груп дослідження істеричного ( $\chi^2 = 13,416$ ,  $p < 0,01$ ) і фобічного синдромів ( $\chi^2 = 6,161$ ,  $p < 0,05$ ) у КГ-1 порівняно з КГ-2 та КГ-3 та астеничного ( $\chi^2 = 162,663$ ,  $p < 0,01$ ), тривожного ( $\chi^2 = 7,177$ ,  $p < 0,05$ ), депресивного ( $\chi^2 = 13,298$ ,  $p < 0,01$ ), диссомнічного ( $\chi^2 = 171,058$ ,  $p < 0,01$ ), іпохондричного ( $\chi^2 = 19,331$ ,  $p < 0,01$ ), психоорганічного синдромів ( $\chi^2 = 47,830$ ,  $p < 0,01$ ) в КГ-3 порівняно з КГ-1 і КГ-2. Встановлено пряму кореляційну залежність між ступенем тяжкості цукрового діабету 2 типу та наявністю у клінічній картині астеничного ( $r_s = 0,4033$ ,  $p < 0,01$ ) та психоорганічного ( $r_s = 0,2344$ ,  $p < 0,01$ ) синдромів і зворотну кореляційну залежність між ступенем тяжкості цукрового діабету 2 типу та наявністю у клінічній картині хворих істеричного синдрому ( $r_s = -0,1444$ ,  $p < 0,01$ ).

**Висновки.** У результаті дослідження встановили частоту зустрічальності та генез неспихотичних психічних порушень різного ступеня вираженості у хворих на ЦД 2 типу. Встановлені кореляційні залежності між ступенем тяжкості ЦД 2 типу та коморбідними психопатологічними проявами. Виявлені домінуючі психопатологічні синдроми серед хворих на ЦД 2 типу, а також структуру психопатологічних порушень залежно від ступеня тяжкості ЦД 2 типу.

### Ключові слова:

цукровий діабет 2 типу, психопатологічні порушення, діагностика.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 195–199

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95730

E-mail: legennant@rambler.ua

## Структура коморбідних психопатологічних порушень у больових сахарним діабетом 2 типа

В. В. Чугунов, О. В. Ткаченко, Н. В. Данилевская

**Цель работы** – выявить и исследовать структуру коморбидных психопатологических нарушений у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Материалы и методы.** Обследовано 543 больных СД 2 типа. Средний возраст пациентов –  $56,2 \pm 0,65$  года. Больных разделили на три группы по степени тяжести СД. Первую клиническую группу (КГ-1) составили 57 больных СД 2 типа легкой степени тяжести, которые проходили амбулаторное лечение; средний возраст в группе –  $51,8 \pm 1,28$  года. Вторую клиническую группу (КГ-2) составили 312 больных СД 2 типа средней степени тяжести, проходившие стационарное лечение; средний возраст в группе –  $55,1 \pm 1,12$  года. Третью клиническую группу (КГ-3) составили 174 больных СД 2 типа тяжелой степени тяжести, проходившие стационарное лечение; средний возраст в группе –  $61,8 \pm 0,85$  года. Методы исследования: клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, статистический.

**Результаты.** Установлена частота встречаемости неспихотических психических нарушений различной степени выраженности у больных сахарным диабетом 2 типа на уровне 94,11 %, среди них у 91,16 % – психогенного генеза.

Установлена обратно пропорциональная корреляционная зависимость между степенью тяжести сахарного диабета 2 типа и отсутствием коморбидных психопатологических проявлений ( $r_s = -0,3416$ ,  $p < 0,01$ ). Вывявлено, что доминирующими психопатологическими синдромами среди всех больных сахарным диабетом 2 типа были психоорганічний (62,43 %), диссомнічний (60,86 %), астеничний (55,58 %) та тривожний (43,05 %) синдроми. Установлено структуру домінуючих психопатологічних синдромів в залежності від ступеня тяжкості сахарного діабета 2 типа: в КГ-1 домінували диссомнічний (36,84 %), тривожний (31,58 %), психоорганічний (21,05 %) синдроми; в КГ-2 – психоорганічний (65,38 %), астеничний (40,38 %), диссомнічний (38,46 %), тривожний (37,82 %) синдроми; в КГ-3 – диссомнічний (97,70 %), астеничний (89,08 %), психоорганічний (70,69 %), тривожний (48,28 %) синдроми. Виявлено достовірне превалювання серед усіх груп дослідження істеричного ( $\chi^2 = 13,416$ ,  $p < 0,01$ ) і фобічного синдромів

### Ключевые слова:

сахарный диабет 2 типа, психопатологические нарушения, диагностика.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 195–199

( $\chi^2=6,161$ ,  $p<0,05$ ) в КГ-1 по сравнению с КГ-2 и КГ-3 и астенического ( $\chi^2=162,663$ ,  $p<0,01$ ), тревожного ( $\chi^2=7,177$ ,  $p<0,05$ ), депрессивного ( $\chi^2=13,298$ ,  $p<0,01$ ), диссомнического ( $\chi^2=171,058$ ,  $p<0,01$ ), ипохондрического ( $\chi^2=19,331$ ,  $p<0,01$ ), психоорганического синдромов ( $\chi^2=47,830$ ,  $p<0,01$ ) в КГ-3 по сравнению с КГ-1 и КГ-2. Установлена прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести сахарного диабета 2 типа и наличием в клинической картине астенического ( $r_s=0,4033$ ,  $p<0,01$ ) и психоорганического ( $r_s=0,2344$ ,  $p<0,01$ ) синдромов и обратная корреляционная зависимость между степенью тяжести сахарного диабета 2 типа и наличием в клинической картине больных истерического синдрома ( $r_s=-0,1444$ ,  $p<0,01$ ).

**Выводы.** В результате исследования установлена частота встречаемости и генез непсихотических психических нарушений различной степени выраженности у больных СД 2 типа. Установлены корреляционные зависимости между степенью тяжести СД 2 типа и коморбидными психопатологическими проявлениями. Выявлены доминирующие психопатологические синдромы среди больных СД 2 типа, а также структура психопатологических нарушений в зависимости от степени тяжести СД 2 типа.

**Key words:**

type 2<sup>nd</sup> diabetes mellitus, psychopathology, diagnosis.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (2), 195–199

## Structure of comorbid psychopathological disorders in patients with type 2<sup>nd</sup> diabetes mellitus

V. V. Chugunov, O. V. Tkachenko, N. V. Danilevska

**Aim:** to identify and explore the structure of comorbid psychopathological disorders in patients with type 2<sup>nd</sup> diabetes mellitus (DM).

**Materials and methods.** 543 patients with type 2<sup>nd</sup> DM were included into the study. The average age of patients was (56.2±0.65) years. The patients were divided into three groups according to the severity of DM. The first clinical group (CG-1) included 57 patients with type 2<sup>nd</sup> DM of mild severity, who was treated in outpatient department; the average age in the group was (51.8±1.28) years. The second clinical group (CG-2) made up of 312 patients with type 2<sup>nd</sup> DM, moderate severity, they were in inpatient department; the median age of the group was (55.1±1.12) years. The third clinical group (CG-3) included 174 patients with type 2<sup>nd</sup> DM, severe degrees of severity, they undergone inpatient treatment too; average age in the group was (61.8±0.85) years. Research methods: clinical-anamnesis, clinical- psychopathological, statistical.

**Results.** The study established the incidence of non-psychotic mental disorders of varying severity in patients with type 2<sup>nd</sup> DM at the level of 94.11 %, among them, for 91.16 % – of psychogenic origin.

Proportional correlation between the severity of type 2<sup>nd</sup> DM and the absence of comorbid psychopathological manifestations was detected ( $r_s=-0.3416$ ,  $p<0.01$ ). It is revealed that the dominant psychopathological syndromes among all patients with type 2<sup>nd</sup> DM were psychoorganic (62.43 %), dyssomnia (60.86 %), asthenic (55.58 %) and anxiety (43.05 %) syndromes. Structure of the dominant psychopathological syndromes was established depending on severity of type 2<sup>nd</sup> DM: in CG-1 dominated dyssomnia (36.84 %), anxiety (31.58 %), psychoorganic (21.05 %) syndromes; in CG-2 – psychoorganic (65.38 %), asthenic (40.38 %), dyssomnia (38.46 %), anxiety (37, and 82 %) syndromes; in CG-3 – dyssomnia (97.70 %), asthenic (89.08 %), organic mental (70.69 %), anxious 48.28 %) syndromes. Significant prevalence among all study groups was detected for hysterical ( $\chi^2=13.416$ ,  $p<0.01$ ) and phobic syndromes ( $\chi^2=6.161$ ,  $p<0.05$ ) in g CG-1 compared to CG-2 and CG-3; and asthenia ( $\chi^2=162.663$ ,  $p<0.01$ ), anxiety ( $\chi^2=7.177$ ,  $p<0.05$ ), depression ( $\chi^2=13.298$ ,  $p<0.01$ ), dyssomnia ( $\chi^2=171.058$ ,  $p<0.01$ ), hypochondric ( $\chi^2=19.331$ ,  $p<0.01$ ), psychoorganic ( $\chi^2=47.830$ ,  $p<0.01$ ) syndromes in CG-3 compared to CG-1 and CG-2. Direct correlation between the severity of type 2<sup>nd</sup> DM and the presence of the clinical picture asthenic ( $r_s=0.4033$ ,  $p<0.01$ ) and psychoorganic ( $r_s=0.2344$ ,  $p<0.01$ ) syndromes was identified; and inverse correlation between the severity of type 2<sup>nd</sup> DM and the presence of the clinical manifestation of patients with hysterical syndrome ( $r_s=-0.1444$ ,  $p<0.01$ ).

**Conclusions.** The study established the frequency of occurrence and genesis of nonpsychotic mental disorders of varying severity in patients with type 2 DM. Correlation between the severity of type 2<sup>nd</sup> DM and comorbid psychopathological symptoms was revealed. The identified dominant psychopathological syndromes among patients with type 2<sup>nd</sup> DM, as well as the structure of psychopathological disorders depended on the severity of type 2<sup>nd</sup> DM.

Зростання частоти зустрічальності хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу у світі привертає увагу дослідників до коморбідних йому порушень, в тому числі – психопатологічних [1–5].

Коморбідні психічні порушення у хворих на ЦД 2 типу можуть розвиватися на різних етапах перебігу захворювання та виявляються психопатологічними синдромами психогенного, соматогенного, органічного реєстрів. Клінічна картина й ступінь вираженості різномірневої психопатологічної семіотики залежить від стадії та характеру перебігу захворювання, швидкості прогресування, рівня компенсації ЦД, наявності хронічних ускладнень і супутньої патології (серцево-судинні захворювання, ожиріння, діабетична полінейропатія, ретинопатія, ангіопатія нижніх кінцівок тощо) [1,3,6,7].

Неповнота та недосконалість уявлень про психопатологічний континуум психопатологічних розладів у хворих

на ЦД 2 типу зумовлює необхідність їхнього виявлення, встановлення особливостей, систематизації, а також визначення факторів їх ампліфікації та екзацерації.

### Мета роботи

Виявити та дослідити структуру коморбідних психопатологічних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу.

### Матеріали і методи дослідження

На базах КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10» та КУ «Обласний клінічний ендокринологічний диспансер» Запорізької обласної ради за умов усвідомленої інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики та деонтології здійснили обстеження хворих на ЦД 2 типу,

які перебували на лікуванні (543 хворих). Середній вік хворих становив  $(56,2 \pm 0,65)$  року.

Критерії виключення: ЦД 1 типу, вторинний ЦД, гестаційний ЦД, панкреатектомія, наявність макросудинних ускладнень (гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність III–IV функціонального класу), ШКФ (швидкість клубочкової фільтрації)  $\leq 30$  мл/хв (за формулою СКД–ЕРІ), проліферативна діабетична ретинопатія, синдром діабетичної стопи.

Хворих поділили на три групи за ступенем тяжкості ЦД. Першу клінічну групу (КГ-1) становили 57 хворих на ЦД 2 типу легкого ступеня тяжкості, які проходили амбулаторне лікування; середній вік у групі –  $(51,8 \pm 1,28)$  року. Другу клінічну групу (КГ-2) становили 312 осіб, які хворі на ЦД 2 типу середнього ступеня тяжкості, які проходили стаціонарне лікування; середній вік у групі –  $(55,1 \pm 1,12)$  року. Третю клінічну групу (КГ-3) становили 174 хворі на ЦД 2 типу важкого ступеня тяжкості, які проходили стаціонарне лікування; середній вік у групі –  $(61,8 \pm 0,85)$  року.

Тривалість захворювання осіб КГ-1 становила від 3 до 10 років, у середньому –  $(7,89 \pm 0,26)$  року. Тривалість захворювання серед осіб КГ-2 становила від 3 до 19 років, у середньому –  $(11,21 \pm 1,62)$  року. Тривалість захворювання у КГ-3 становила від 7 до 27 років, у середньому –  $(17,37 \pm 2,81)$  року.

Методи дослідження: клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний, статистичний. Статистичний аналіз та опрацювання даних здійснили за допомогою програм MS Excel for Windows XP та SPSS 10.0.5 for Windows. Для статистичного опрацювання даних використовували методи клінічної, описової та математичної статистики (визначення середньоарифметичних значень і середньоарифметичних відхилень  $M(s)$ , стандартизованої помилки середнього  $M \pm m$ , метод рангової кореляції Спірмена  $r_s$ , критерій Пірсона  $\chi^2$ , t-критерій Стюдента з універсальним значенням статистичної ймовірності  $p < 0,05$ ).

## Результати та їх обговорення

Клініко-психопатологічне дослідження дало змогу діагностувати у 511 хворих (94,11 %) на ЦД 2 типу неспсихотичні психічні порушення різного ступеня вираженості. У 495

хворих (91,16 %) виявляли психогенно зумовлені невротичні порушення неспсихотичного рівня. У 16 хворих (2,95 %) знижений настрій за клініко-анамнестичним дослідженням не був психогенно зумовленим і розглядався тільки як наслідок ендогенно-органічного компонента патогенезу ЦД 2 типу. Загальний розподіл психопатологічних синдромів по контингентах наведений у таблиці 1.

Домінуючими психопатологічними проявами серед усіх хворих на ЦД 2 типу були психоорганічний (339 хворих – 62,43 %), диссомнічний (311 хворих – 60,86 %), астеничний (284 хворих – 55,58 %) синдроми, що виявлялись у більше ніж половини хворих, а також тривожний синдром, який діагностувався у 220 хворих, – 43,05 % ( $p < 0,01$ ). Це свідчить, що саме на ці чотири психопатологічні компоненти слід орієнтувати рутинні фармако- та психотерапевтичні втручання у хворих на ЦД 2 типу як обов'язковий терапевтичний компонент лікування хворих на ЦД 2 типу.

Привертало увагу вірогідне переважання психічно здорових осіб (без наявності психопатологічних проявів) у КГ-1 (20 осіб – 35,09 %) порівняно з КГ-2 (12 осіб – 3,85 %) та КГ-3 (відсутність психічно здорових осіб) ( $p < 0,01$ ); а також прогресивне наростання психопатологічної симптоматики зі зменшенням кількості хворих без неї, що дало можливість встановити зворотну пропорційну кореляційну залежність між ступенем тяжкості ЦД 2 типу та відсутністю коморбідних психопатологічних проявів ( $r_s = -0,3416$ ,  $p < 0,01$ ).

У результаті клініко-анамнестичного дослідження встановили: на початку захворювання психічні порушення у хворих на ЦД 2 типу проявлялись емоційною лабільністю та підвищеною сенситивністю до психогенних чинників, що, зокрема, знаходило відбиття в диссомнічних порушеннях, а надалі розвивалось у повноцінний психоендокринний синдром із домінуванням проявів астеничного та психоорганічного кіл.

Як видно з рисунка 1, домінуючими психопатологічними проявами у КГ-1 були диссомнічний (21 хворий – 36,84 %), тривожний (18 хворих – 31,58 %), психоорганічний (12 хворих – 21,05 %) синдроми ( $p < 0,01$ ).

У КГ-2 домінуючими психопатологічними проявами були психоорганічний (204 хворих – 65,38 %), астеничний (126 хворих – 40,38 %), тривожний (118 хворих – 37,82 %), диссомнічний (120 хворих – 38,46 %) ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 1. Розподіл психопатологічних синдромів серед хворих на ЦД 2 типу

Синдром	Групи дослідження						$\chi^2$	p	Сума (n=543)	
	КГ-1 (n=57)		КГ-2 (n=312)		КГ-3 (n=174)					
	n	%	n	%	n	%			n	%
астеничний	3	5,26	126	40,38	155	89,08	162,663	<0,01	284	55,58
тривожний	18	31,58	118	37,82	84	48,28	7,177	<0,05	220	43,05
фобічний	5	8,77	9	2,88	12	6,90	6,161	<0,05	26	5,09
депресивний	6	10,53	26	8,33	34	19,54	13,298	<0,01	66	12,92
істеричний	8	14,04	39	12,50	5	2,87	13,416	<0,01	52	10,18
диссомнічний	21	36,84	120	38,46	170	97,70	171,058	<0,01	311	60,86
іпохондричний	2	3,51	7	2,24	20	11,49	19,331	<0,01	29	5,68
психоорганічний	12	21,05	204	65,38	123	70,69	47,830	<0,01	339	62,43
відсутність психопатологічних порушень	20	35,09	12	3,85	0	0,00	100,854	<0,01	32	5,89
$\chi^2$	51,649		707,679		748,831				1330,988	
p	<0,01		<0,01		<0,01				<0,01	

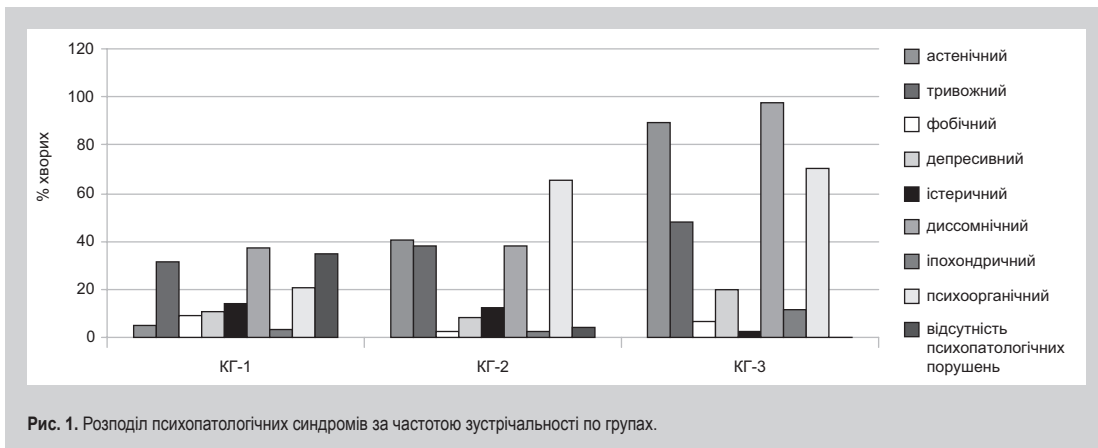


Рис. 1. Розподіл психопатологічних синдромів за частотою зустрічальності по групах.

Провідними психопатологічними проявами у КГ-3 були диссомнічний (170 хворих – 97,70%), астеничний (155 хворих – 89,08%), психоорганічний (123 хворих – 70,69%), тривожний (84 хворих – 48,28%) синдроми ( $p < 0,01$ ).

При цьому в КГ-1 порівняно із КГ-2 та КГ-3 вірогідно переважала кількість осіб з істеричним ( $\chi^2 = 13,416$ ,  $p < 0,01$ ) і фобічним ( $\chi^2 = 6,161$ ,  $p < 0,05$ ) синдромами; а в КГ-3 порівняно з КГ-1 та КГ-2 – з астеничним ( $\chi^2 = 162,663$ ,  $p < 0,01$ ), тривожним ( $\chi^2 = 7,177$ ,  $p < 0,05$ ), депресивним ( $\chi^2 = 13,298$ ,  $p < 0,01$ ), диссомнічним ( $\chi^2 = 171,058$ ,  $p < 0,01$ ), іпохондричним ( $\chi^2 = 19,331$ ,  $p < 0,01$ ), психоорганічним ( $\chi^2 = 47,830$ ,  $p < 0,01$ ).

Привертала увагу динаміка зміни зустрічальності психопатологічних синдромів залежно від ступеня

тяжкості ЦД 2 типу. Так, у міру прогресування ЦД 2 типу виявлялось рівномірне прогредієнтне зростання кількості осіб з астеничним (5,26% – 40,38% – 89,08%), психоорганічним (21,05% – 65,38% – 70,96%) синдромами; різке пікоподібне зростання кількості хворих із тривожним (31,58% – 37,82% – 48,28%) та диссомнічними синдромами у хворих на ЦД 2 типу важкого ступеня тяжкості (36,84% – 38,46% – 97,70%); зменшення кількості осіб з істеричним синдромом у хворих на ЦД 2 типу важкого ступеня тяжкості (14,04% – 12,50% – 2,87%) та параболічно-подібна зміна кількості хворих із фобічним (8,77% – 2,88% – 6,90%), депресивним (10,53% – 8,33% – 19,54%) та іпохондричним (3,51% – 2,24% – 11,49%) синдромами, що може бути пов'язане з етапністю психологічної відповіді на соматичні та нозогенні чинники у структурі патогенезу ЦД 2 типу (рис. 2).

Відзначене вище дало можливість встановити прямі кореляційні залежності між ступенем тяжкості ЦД 2 типу та наявністю у клінічній картині таких коморбідних ЦД 2 типу психопатологічних синдромів, як астеничний ( $r_s = 0,4033$ ,  $p < 0,01$ ), психоорганічний ( $r_s = 0,2344$ ,  $p < 0,01$ ); а також зворотні кореляційні залежності між ступенем тяжкості ЦД 2 типу та наявністю у клінічній картині істеричного синдрому ( $r_s = -0,1444$ ,  $p < 0,01$ ).

## Висновки

У роботі встановлені клініко-психопатологічні особливості хворих на ЦД 2 типу, їхню структуру та кореляційні зв'язки зі ступенем тяжкості ЦД 2 типу:

1. Встановлено, що непсихотичні психічні порушення різного ступеня вираженості діагностувались у 94,11% хворих на ЦД 2 типу, серед них у 91,16% – психогенного генезу.

2. Відсутність психопатологічних порушень виявлена в 5,89% хворих на ЦД 2 типу. При цьому встановлено зворотно пропорційну кореляційну залежність між ступенем тяжкості ЦД 2 типу та відсутністю коморбідних психопатологічних проявів ( $r_s = -0,3416$ ,  $p < 0,01$ ).

3. Домінуючими психопатологічними синдромами серед усіх хворих на ЦД 2 типу були психоорганічний (62,43%), диссомнічний (60,86%), астеничний (55,58%) тривожний (43,05%) синдроми.

4. Представленість домінуючих психопатологічних синдромів залежно від ступеня тяжкості ЦД 2 типу мала таку структуру: у КГ-1 були диссомнічний (36,84%), тривожний (31,58%), психоорганічний (21,05%) синдроми;

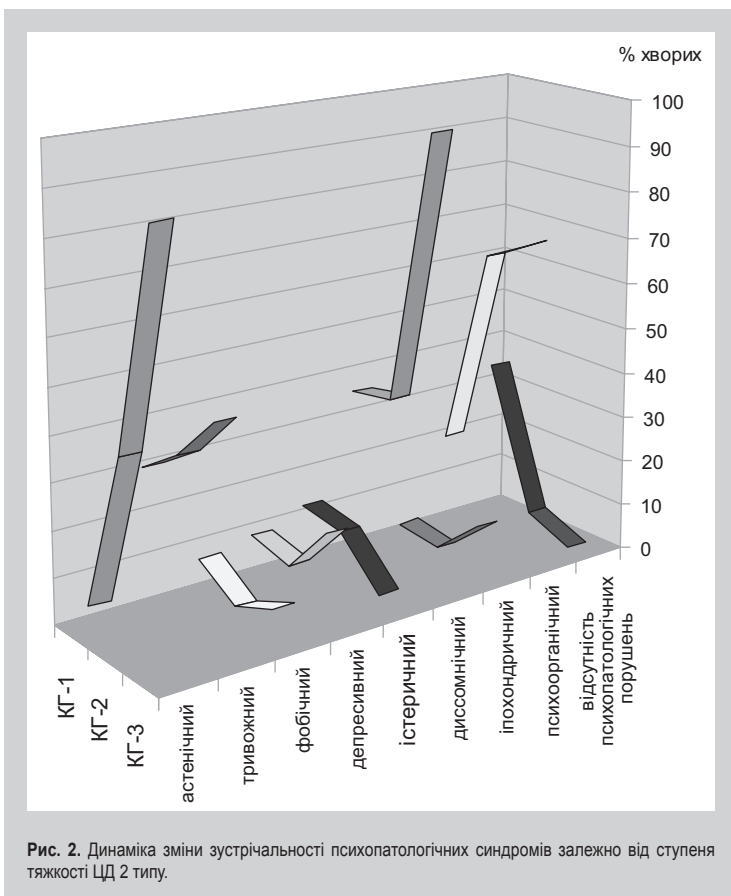


Рис. 2. Динаміка зміни зустрічальності психопатологічних синдромів залежно від ступеня тяжкості ЦД 2 типу.

в КГ-2 – психоорганічний (65,38 %), астеничний (40,38 %), диссомнічний (38,46 %), тривожний (37,82 %) синдроми; в КГ-3 – диссомнічний (97,70 %), астеничний (89,08 %), психоорганічний (70,69 %), тривожний (48,28 %) синдроми.

5. Виявили вірогідне превалювання серед усіх груп дослідження істеричного ( $\chi^2=13,416$ ,  $p<0,01$ ) та фобічно-го синдромів ( $\chi^2=6,161$ ,  $p<0,05$ ) в КГ-1 порівняно з КГ-2 та КГ-3 й астеничного ( $\chi^2=162,663$ ,  $p<0,01$ ), тривожного ( $\chi^2=7,177$ ,  $p<0,05$ ), депресивного ( $\chi^2=13,298$ ,  $p<0,01$ ), диссомнічного ( $\chi^2=171,058$ ,  $p<0,01$ ), іпохондричного ( $\chi^2=19,331$ ,  $p<0,01$ ), психоорганічного синдромів ( $\chi^2=47,830$ ,  $p<0,01$ ) в КГ-3 порівняно з КГ-1 і КГ-2.

6. Динаміка зміни зустрічальності психопатологічних синдромів залежно від ступеня тяжкості ЦД 2 типу продемонструвала пряму кореляційну залежність між ступенем тяжкості ЦД 2 типу та наявністю у клінічній картині астеничного ( $r_s=0,4033$ ,  $p<0,01$ ) і психоорганічного ( $r_s=0,2344$ ,  $p<0,01$ ) синдромів і зворотну кореляційну залежність між ступенем тяжкості ЦД 2 типу та наявністю у клінічній картині хворих істеричного синдрому ( $r_s=-0,1444$ ,  $p<0,01$ ).

### Список літератури

- [1] International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes // *Diabetes Care*. – 2009. – №32(7). – P. 1327–1334.
- [2] Khosravan S. Effects of Continuous Care Model Based Non-Pharmacological Intervention on Sleep Quality in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial / S. Khosravan, A. Alami, S.G. Rahni // *Int. J. Community Based Nurs. Midwifery*. – 2015. – №3(2). – P. 96–104.
- [3] Roy T. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review / T. Roy, C.E. Lloyd // *Journal of affective disorders*. – 2012. – №142. – P. 8–21.
- [4] Smyth S. Diabetes and obesity: the twin epidemics / S. Smyth, A. Heron // *Nature Medicine*. – 2006. – №12(1). – P. 75–80.
- [5] Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, H. King // *Diabetes Care*. – 2004. – №27(5). – P. 1047–1053.
- [6] Role of Sleep Duration and Quality in the Risk and Severity of Type 2 Diabetes / K.L. Knutson, A.M. Ryden, B.A. Mander, E. Van Cauter // *Mellitus Arch. Intern Med.* – 2006. – №166. – P. 1768–1774.
- [7] Fatati G. Diabetes, psychosocial distress and quality of care / G. Fatati // *Recenti Prog. Med.* – 2014. – P. 105(10). – P. 374–378.

### References

- [1] International Expert Committee (2009). International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 32(7), 1327–1334. doi: 10.2337/dc09-9033.
- [2] Khosravan, S., Alami, A., & Rahni, S. G. (2015). Effects of Continuous Care Model Based Non-Pharmacological Intervention on Sleep Quality in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int. J. Community Based Nurs. Midwifery*, 3(2), 96–104.
- [3] Roy, T., & Lloyd, C. E. (2012) Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 142, 8–21. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70004-6.
- [4] Smyth, S., & Heron, A. (2006). Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nature Medicine*, 12(1), 75–80. doi: 10.1038/nm0106-75.
- [5] Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), 1047–1053. doi: 10.2337/diacare.27.5.1047.
- [6] Knutson, K. L., Ryden, A. M., Mander, B. A., & Van Cauter, E. (2006) Role of Sleep Duration and Quality in the Risk and Severity of Type 2 Diabetes. *Mellitus Arch. Intern Med.*, 166, 1768–1774. doi: 10.1001/archinte.166.16.1768.
- [7] Fatati, G. (2014) Diabetes, psychosocial distress and quality of care. *Recenti Prog. Med.*, 105(10), 374–378. doi: 10.1701/1626.17668.

### Відомості про авторів:

Чугунов В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ткаченко О. В., канд. мед. наук, асистент каф. терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». Данилевська Н. В., асистент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

### Сведения об авторах:

Чугунов В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткаченко О. В., канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Данилевская Н. В., ассистент каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

### Information about authors:

Chugunov V. V., MD, PhD, DSci., Professor, Head of Department of psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tkachenko O. V., MD, PhD, Assistant of Department of Therapy, Pharmacology and Clinical Endocrinology, State establishment: "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health in Ukraine".

Danilevska N. V., Assistant of Department of psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 20.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 25.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 14.02.2017

## Структурна реорганізація нейронів СА1 поля гіпокампа в динаміці після експериментальної термічної травми при застосуванні ліофілізованої ксеношкіри

С. О. Литвинюк, К. С. Волков, А. С. Вольська, З. М. Небесна, С. Б. Крамар

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

### Ключові слова:

гіпокамп,  
нейрони,  
опіки,  
ліофілізована  
ксеношкіра.

### Запорізький медичний

журнал. – 2017. –  
Т. 19, № 2(101). –  
С. 200–205

### DOI:

10.14739/2310-1210.  
2017.2.95734

### E-mail:

sveta-volkova@i.ua

**Мета роботи** – встановлення особливостей структурної реорганізації нейронів СА1 поля гіпокампа тварин у динаміці після експериментальної термічної травми під час застосування ліофілізованої ксеношкіри.

**Матеріали та методи.** В експерименті на 35 статевозрілих білих щурах-самцях здійснили мікроскопічні, електронно-мікроскопічні та морфометричні дослідження гіпокампа тварин після тяжкої термічної травми в умовах здійснення ранньої некректомії ураженої ділянки та закриття рани ліофілізованою ксеношкірою. Піддослідних тварин третьої експериментальної групи декапітували на 7, 14 та 21 добу експерименту. Для гістологічних досліджень забирали шматочки тканини великого мозку з ділянкою гіпокампа, фіксували в 96° спирті й 10 % нейтральному формаліні та заливали в парафінові блоки. Зрізи, що отримані на санному мікротомі, фарбували гематоксилином та еозином і толуїдиновим синім за методом Ніссля. Ультратонкі зрізи контрастували ураніацетатом і цитратом свинцю згідно з методом Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Морфометричні дослідження здійснювали, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів.

**Результати.** Встановили, що вже на 7 добу досліду за умов застосування коригувального чинника кількість нейронів, що загинули в СА1 поля гіпокампа, була меншою, але ще невірогідно порівняно з опеченими, нелікованими тваринами. Нейрони перебувають у стадії периферійного або сегментарного тигролізу, відзначається збільшення площі ядер гіпохромних клітин, у частині з них містяться великі ядрця. Мікроскопічно та електронно-мікроскопічно на 14 та особливо 21 добу експерименту встановлене суттєве покращення гістологічного стану нейронів, чисельна щільність нервових клітин у СА1 поля гіпокампа вірогідно більша в 1,25 раза, а кількість нормохромних клітин у 5,52 раза більша, ніж у тварин з опіками.

**Висновки.** Отже, застосування ліофілізованої ксеношкіри після здійснення ранньої некректомії опечених ділянок шкіри в ранній термін (7 доба досліду) після термічної травми запобігає глибоким змінам нейронів поля СА1 гіпокампа, зменшує кількість пошкоджених клітин. Позитивний вплив використання ліофілізованої ксеношкіри найбільш виразний у пізній термін після опіку (14, 21 добу досліду). Гістологічно відбувається відносна нормалізація мікроскопічної та ультраструктурної організації нейронів, поліпшуються показники щільності та кількісного співвідношення різних типів нервових клітин у СА1 полі гіпокампа.

### Ключевые слова:

гиппокамп,  
нейроны,  
ожоги,  
лиофилизированная  
ксенокожа.

### Запорожский медический

журнал. – 2017. –  
Т. 19, № 2(101). –  
С. 200–205

## Структурная реорганизация нейронов СА1 поля гиппокампа в динамике после экспериментальной термической травмы при применении лиофилизированной ксенокожи

С. А. Литвинюк, К. С. Волков, А. С. Вольская, З. М. Небесная, С. Б. Крамар

**Цель работы** – изучение особенностей структурной реорганизации нейронов СА1 поля гиппокампа животных в динамике после экспериментальной термической травмы при применении лиофилизированной ксенокожи.

**Материалы и методы.** В эксперименте на 35 половозрелых белых крысах-самцах проведены микроскопические, электронно- и морфометрические исследования гиппокампа животных после тяжелой термической травмы в условиях проведения ранней некрэктомии пораженного участка и закрытия раны лиофилизированной ксенокожей. Подопытных животных третьей экспериментальной группы декапитировали на 7, 14 и 21 сутки эксперимента. Для гистологических исследований иссекали кусочки ткани большого мозга с участком гиппокампа, фиксировали в 96° спирте и 10 % нейтральном формалине и заливали в парафиновые блоки. Полученные на санном микротоме срезы окрашивали гематоксилином и еозином и толуидиновым синим по методу Ниссля. Ультратонкие срезы контрастировали ураниацетатом и цитратом свинца согласно методу Рейнольдса и изучали в электронном микроскопе ПЭМ-125К. Морфометрические исследования осуществляли, используя систему визуального анализа гистологических препаратов.

**Результаты.** Установлено, что уже на 7 сутки опыта в условиях применения корректирующего фактора количество нейронов, погибших в СА1 поля гиппокампа, было меньше, но еще недостаточно по сравнению с обожженными, нелечеными животными. Нейроны находятся в стадии периферического или сегментарного тигролиза, отмечается увеличение площади ядер гипохромных клеток, в части которых содержатся большие ядрышки. Микроскопически и электронно-микроскопически на 14 и особенно 21 сутки эксперимента установлено существенное улучшение гистологического состояния нейронов, численная плотность нервных клеток в СА1 поля гиппокампа достоверно больше в 1,25 раза, а количество нормохромных клеток в 5,52 раза больше, чем у животных с ожогами.

**Выводы.** Таким образом, применение лиофилизированной ксенокожи после проведения ранней некрэктомии обожженных участков кожи в ранние сроки (7 сутки опыта) после термической травмы предупреждает глубокие изменения нейронов поля СА1 гиппокампа, уменьшает количество поврежденных клеток. Положительное влияние использования лиофилизированной ксенокожи наиболее выразительное в поздние сроки после ожога (14, 21 сутки опыта). Гистологически отмечается относительная нормализация микроскопической и ультраструктурной организации нейронов, улучшаются показатели плотности и количественного соотношения различных типов нервных клеток в СА1 поле гиппокампа.

## Structural reorganization of neurocytes of CA1 field of hippocampus in dynamic after experimental thermal trauma and application of lyophilized xenograft

S. O. Lytvynuk, K. S. Volkov, A. S. Volska, Z. M. Nebesna, S. B. Kramar

**The aim of the research** was to establish the peculiarities of CA1 field of hippocampus neurocytes structural reorganization of animals in dynamics after experimental thermal injury and use of lyophilized xenograft.

**Materials and Methods.** In the experiment on 35 mature white male rats microscopic, electronmicroscopic and morphometric study of animals' hippocampus were made after severe thermal injury in terms of early necrectomy of affected area and closure by lyophilized xenograft. Experimental animals of the third experimental group were decapitated on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> days of experiment.

Sections of the brain tissue have been taken from the hippocampus area for histological studies, fixed in 96° alcohol and 10 % neutral formalin and embedded in the paraffin blocks. Obtained on microtome sections were stained with hematoxylin and eosin and toluidine blue with Nissl method. Ultrathin sections were contrasted by uranyl acetate and lead citrate according to Reynolds method and were studied in the electron microscope PEM-125K. Morphometric study was performed using system of visual analysis of histological specimens.

**Results.** It has been established that on the 7<sup>th</sup> day of the experiment with the usage of corrective factor the number of destroyed neurons in CA1 field of hippocampus was less, but still not significant compared to burned untreated animals. Neurocytes were in state of peripheral or segmental tigrolysis, and there was an increase in the square of hypochromic cells nuclei, some of them contained large nucleoli.

Microscopically and electronmicroscopically on the 14<sup>th</sup> and especially on the 21<sup>st</sup> days of the experiment, there was found a significant improvement of histological condition of neurocytes, numerical density of the nerve cells in the CA1 field of hippocampus was significantly 1.25 times higher, and the number of normochromic cells 5.52 times more than in the animals with burns.

**Conclusions.** Thus, the application of lyophilized xenograft after early necrectomy of burned skin earlier (the 7<sup>th</sup> day of experiment) after burn injury prevents deep changes of hippocampus CA1 field neurocytes, reduces the number of damaged cells.

The positive impact of lyophilized xenograft application is the most expressive at the later stages after burn (the 14<sup>th</sup> and the 21<sup>st</sup> days of the experiment). Histologically there is a relative normalization of microscopic and ultrastructural composition of neurocytes, improvement in indices of density and proportion of nerve cells different types in the CA1 field of the hippocampus.

Опіки посідають третє місце у структурі загального травматизму. Але важливість цієї проблеми визначається не стільки частотою, скільки ступенем важкості ураження, складністю протікання та довготривалістю лікування, високою летальністю [1]. Глибокі опіки поряд із втратою шкіри викликають чималі структурно-функціональні порушення всіх органів і систем опеченого організму, в тому числі органів центральної нервової системи [1,2]. Гіпокамп – центральний орган лімбічної системи, являє собою впорядковану ділянку головного мозку, яка відіграє важливу роль у виконанні ряду функцій (формуванні емоцій, орієнтуванні у просторі, підтриманні іонного гомеостазу, регуляції артеріального тиску тощо) [3,4].

У патогенезі деструктивних змін після термічного ураження ключову роль відіграє інтоксикація організму, джерелом якої є опікова рана. Тому її лікування з застосуванням нових методів є актуальним завданням практичної медицини. Одним з ефективних чинників для тимчасового закриття опікової рани є ліофілізована ксеношкіра. Накладання її на очищену від некротизованих тканин рану запобігає прогресуючій інтоксикації з вогнища ураження та розвиток інфекції в рані, зменшує можливість дальшого розвитку опікової хвороби та сприяє відновленню шкірного покриву в коротший термін, що, своєю чергою, позитивно впливає на морфофункціональний стан органів опеченого організму [5–9]. Незважаючи на вирішальне значення ЦНС при різних впливах на організм факторів стресорного генезу [10–12], недостатньо вивченими залишаються особливості морфофункціональних змін нейронів CA1 поля гіпокампа тварин у динаміці перебігу опікової хвороби та застосуванні ліофілізованої ксеношкіри.

### Мета роботи

Встановлення особливостей структурної реорганізації нейронів CA1 поля гіпокампа тварин у динаміці після експериментальної термічної травми під час застосування ліофілізованої ксеношкіри.

### Матеріали і методи дослідження

Експериментальні дослідження виконані на 35 статевозрілих білих щурах-самцях, які були поділені на 3 групи: 1 – інтактні тварини, 2 – тварини з опіковою травмою, 3 – тварини з опіковою травмою, яким була здійснена рання некректомія з дальшим закриттям рани ліофілізованою ксеношкірою. Під час досліджень дотримувались міжнародних правил і положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986) і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що ухвалені І національним конгресом із біоетики (Київ, 2001). Термічну травму наносили під кетаміновим наркозом двома мідними пластинами площею 14,5 см<sup>2</sup>, які нагріли у кип'ячій воді до температури 97–100 °С на епільовану поверхню шкіри спини тварини протягом 15 секунд. Площа ураження становила 18–20 % поверхні тіла тварини, а опіки були III ступеня. Ранню некректомію пошкоджених ділянок шкіри здійснили через добу після травми. Закриття рани, що утворилась, виконали ліофілізованою шкірою свині. Піддослідних тварин декапітували на 7, 14 та 21 добу експерименту (відповідно до стадій ранньої та пізньої токсемії та септикотоксемії опікової хвороби). Для гістологічних досліджень забирали шматочки тканини великого мозку з ділянкою гіпокампа,

**Key words:**  
hippocampus,  
neurons,  
burns,  
lyophilized  
xenografts.

Zaporozhye  
medical journal  
2017; 19 (2), 200–205

**Таблиця 1.** Чисельна щільність нейрокитів СА1 поля гіпокампа тварин у різні терміни після термічної травми та за умов застосування ліофілізованої ксеноскіри

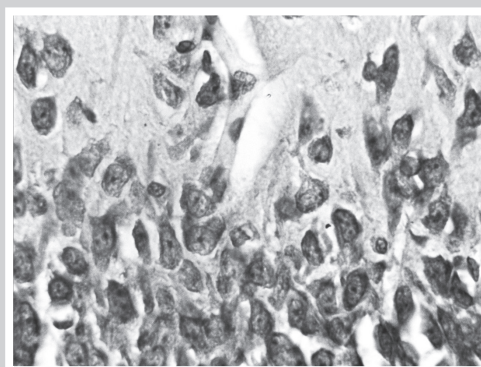
Термін досліджу	Кількість на 1 мм <sup>2</sup> , (M±m)	
	Опік	Лікування
7 доба	3190±107	3275±119*
14 доба	2847±91	3147±124
21 доба	2503±86	3120±98

\*: p > 0,05 порівняно з показниками тварин другої групи.

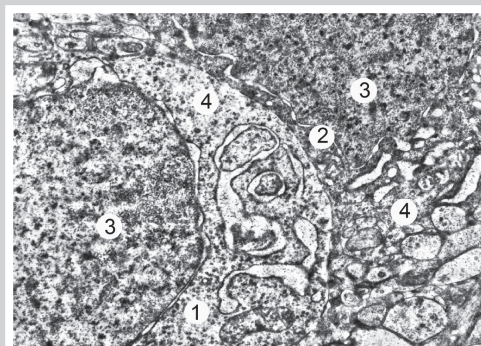
**Таблиця 2.** Чисельна характеристика різних типів нейрокитів у СА1 полі гіпокампа тварин у різні терміни після термічної травми та за умов застосування ліофілізованої ксеноскіри

Термін досліджу	Тип нейрокита	Кількість на 1 мм <sup>2</sup> , (M±m)	
		Опік	Лікування
7 доба	Нормохромний	925±41	1618±67
	Гіпохромний	1244±47	1109±38
	Різко гіпохромний	383±17	174±7
	Гіперхромний	255±8	247±9*
	Різко гіперхромний	383±15	127±5
14 доба	Нормохромний	869±31	2214±85
	Гіпохромний	740±30	495±16
	Різко гіпохромний	455±18	113±5
	Гіперхромний	256±7	216±9
	Різко гіперхромний	527±28	109±4
21 доба	Нормохромний	438±22	2419±91
	Гіпохромний	375±17	315±14
	Різко гіпохромний	776±28	93,1±4,2
	Гіперхромний	225±9	209±8*
	Різко гіперхромний	688±30	83,4±3,2

\*: p > 0,05 порівняно з показниками тварин другої групи.



**Рис. 1.** Мікроскопічний стан поля СА1 гіпокампа опечених тварин в умовах застосування ліофілізованої ксеноскіри на 7 добу досліджу. Забарвлення толуїдиновим синім за методом Ніссля. x400.



**Рис. 2.** Ультраструктура нейрокитів поля СА1 гіпокампа при експериментальній термічній травмі в умовах застосування ліофілізованої ксеноскіри. 7 доба досліджу. Світлий (1) і темний (2) нейрокити, ядро (3), нейроплазма (4). x15 000.

фіксували в 96° спирті та 10 % нейтральному формаліні й заливали в парафінові блоки. Отримані на санному мікротомі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином і толуїдиновим синім за методом Ніссля [13]. Забір матеріалу для електронно-мікроскопічних досліджень гіпокампа здійснювали згідно з загальноприйнятою методикою [13]. Ультратонкі зрізи, що виготовлені на ультрамікротомі LKB-3, контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю згідно з методом Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Морфометричні дослідження здійснювали, виконуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення з гістологічних препаратів на монітор комп'ютера виводили з мікроскопа MICROmed SEO SCAN за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Морфометричний аналіз цифрових даних здійснювали за допомогою програм ВидеоТест-5.0, КААРА Image Base та Microsoft Excel на персональному комп'ютері. Визначали чисельну щільність нейрокитів на 1 мм<sup>2</sup> та кількість у ній різних типів клітин у СА1 полі гіпокампа. Статистичне опрацювання кількісних даних виконували за допомогою програмного забезпечення Excel та Statistica 6.0 з використанням параметричних методів. Вірогідність різниці значень між незалежними кількісними величинами за нормального розподілу визначали за t-критерієм Стьюдента.

### Результати та їх обговорення

Тваринам третьої експериментальної групи після опіку через 1 добу досліджу здійснили ранню некректомію ушкодженої ділянки шкіри та закриття рани ліофілізованою ксенодермотрансплантатів на морфофункціональний стан нейрокитів СА1 поля гіпокампа починали з 7 доби після нанесення термічної травми.

Мікроскопічні дослідження гіпокампа встановили, що на 7 добу експерименту в полі СА1 гіпокампа спостерігаються зміни, котрі подібні до другої експериментальної групи тварин, але вони менш виразні. Нейрокити перебувають у стадії периферійного або сегментарного тигролізу, відзначається збільшення площі ядер гіпохромних клітин, у частині з них містяться великі ядерця (рис. 1).

У цей термін досліджу чисельна щільність нейрокитів у СА1 полі гіпокампа дорівнює (3275 ± 119) на 1 мм<sup>2</sup>, що становить 94,92 % щодо показника тварин інтактної групи (табл. 1). За умов застосування коригуючого чинника кількість нейрокитів, що загинули, була меншою, але ще невірогідно порівняно з тваринами другої експериментальної групи.

Кількісний аналіз різних типів нейрокитів у СА1 полі гіпокампа на 7 добу встановив, що відсоток нормохромних нейрокитів становить 49,41 %, гіпохромних нейрокитів – 33,86 %, гіперхромних нейрокитів – 7,54 %, різко гіпохромних клітин – 5,31 %, різко гіперхромних нейрокитів – 3,88 % (табл. 2), що відповідно в 1,75 раза більше та в 1,12; 1,03; 2,20; 3,02 раза менше, ніж у тварин з опіками.

Субмікроскопічно в цей термін дослідження під час застосування ліофілізованої ксеноскіри зміни нейрокитів гіпокампа помітно менші. Так, явище хроматолізу в нейрокитах поля СА1 не таке значне, воно на ультраструк-

турному рівні підтверджується кращою збереженістю каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, їхнє потовщення та зменшення кількості рибосом і полісом не такі виразні. У гіпертрофованих мітохондріях у просвітленому матриксі кристи частково збережені. Диктіосоми комплексу Гольджі гіпертрофовані, цистерни розширені, біля них багато вакуоль. Первинні та вторинні лізосоми спостерігаються в різних ділянках нейроплазми. У частині «світлих» нейрокитів наявні крупні еухроматинові ядра, а каріолема – з чіткими контурами мембран та ядерними порами. На окремих ділянках наявні потовщення перинуклеарного простору внаслідок відходження зовнішньої ядерної мембрани (рис. 2).

У «темних» нейрокитах (аналог гіперхромних світлової мікроскопії) ядра мають інвагінації каріолеми, іноді глибокі, наявні локально збільшені перинуклеарні простори. Ядерця в більшості ядер компактні, осміофільні. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки нерівномірно потовщені, між ними спостерігаються скупчення полісом. Відзначається гетерогенність стану мітохондрій. Окремі – гіпертрофовані, з локально просвітленим матриксом і пошкодженими кристами, інші – невеликі, з осміофільним матриксом і нечисельними кристами. Наявні первинні та вторинні лізосоми.

Гістологічні дослідження на 14 добу експерименту показали, що під час використання ліофілізованої ксеношкіри виявлялись менші пошкодження нейрокитів поля СА1 гіпокампа порівняно з тваринами другої нелікованої групи. Тигроліз у нейроплазмі клітин виявляється помірний, менше різко гіпохромних і різко гіперхромних, відзначається зростання нормохромних нейрокитів.

У цей термін дослідження чисельна щільність нейрокитів у СА1 полі гіпокампа вірогідно нижча порівняно з показником тварин інтактної групи, дорівнює  $(3147 \pm 124)$  на  $1 \text{ мм}^2$  (табл. 1). Однак вона вірогідно більша в 1,11 раза порівняно з другою нелікованою групою тварин.

Результати кількісного аналізу різних типів нейрокитів на 14 добу в СА1 полі гіпокампа в умовах застосування ліофілізованої ксеношкіри встановили: число нормохромних клітин становить 70,35 %, що у 2,55 раза вище, ніж у тварин з опіками. Кількість гіпохромних – 15,73 %, гіперхромних – 6,86 %, різко гіпохромних – 3,59 %, різко гіперхромних – 3,47 %, (табл. 2), що відповідно в 1,49; 1,19; 4,03; 4,83 раза менше, ніж у тварин з опіками.

Субмікроскопічно на 14 добу дослідження у тварин третьої групи в нейрокитах поля СА1 гіпокампа спостерігається помітно краща збереженість органел і вияви ознак регенерації. Це проявляється чітко контурованими мембранами помірно розширених каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерн комплексу Гольджі, наявністю в нейроплазмі полісом. Невеликі (переважно круглої форми) мітохондрії мають просвітлений матрикс і незначно пошкоджені кристи. Лізосом як первинних, так і вторинних – небагато. Каріолема еухроматинових ядер чітко контурована, перинуклеарний простір на окремих ділянках потовщений, ядерні пори добре структуровані (рис. 3).

Субмікроскопічно в нейроплазмі «темних» нейрокитів спостерігаються скупчення нерівномірно розширених каналців гранулярної ендоплазматичної сітки. Рибосом на поверхні їхніх мембран багато, і вони розміщуються відносно рівномірно. Для мітохондрій характерні

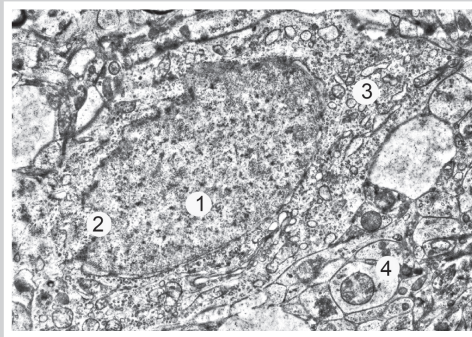


Рис. 3. Субмікроскопічна організація нейрокита поля СА1 гіпокампа на 14 добу дослідження під час застосування ліофілізованої ксеношкіри. Ядро (1) з інвагінаціями каріолеми (2), нейроплазма (3), нейрокит (4).  $\times 10\ 000$ .

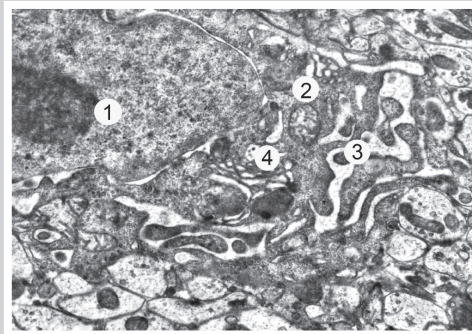


Рис. 4. Ультраструктура «темного» нейрокита поля СА1 гіпокампа при експериментальній термічній травмі в умовах застосування ліофілізованої ксеношкіри на 14 добу дослідження. Ядро з ядерцем (1), нейроплазма (2), каналці гранулярної ендоплазматичної сітки (3), комплекс Гольджі (4).  $\times 19\ 000$ .

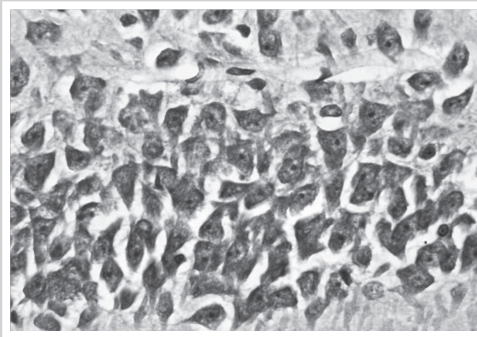
гетерогенні зміни. Частина органел гіпертрофовані, з просвітленим матриксом і частково пошкодженими кристами. Наявна гіперплазія мітохондрій, вони невеликі, мають подовгасту або круглу форму залежно від площі перерізу, в їхньому матриксі крист небагато, але вони чітко контуровані. Гіпертрофований комплекс Гольджі розташовується переважно перинуклеарно, включає розширені цистерни та багато вакуоль. У складі його диктіосом дрібних пухирців мало. Первинні лізосоми локалізовані переважно біля комплексу Гольджі, а вторинні розміщені в нейроплазмі нерівномірно. Ядра мають помірно осміофільну каріоплазму, інвагінації каріолеми. У них можуть бути великі ядерця (рис. 4).

Отже, здійснення ранньої некретомії та закриття уражених ділянок шкіри ліофілізованою ксеношкірою вже на 14 добу позитивно впливають на морфофункціональний стан нейрокитів СА1 поля гіпокампа. Зменшення ступеня деструктивних змін внутрішніх органів при термічній травмі за умов використання ксеношкіри встановлені в дослідженнях ряду науковців [5–7].

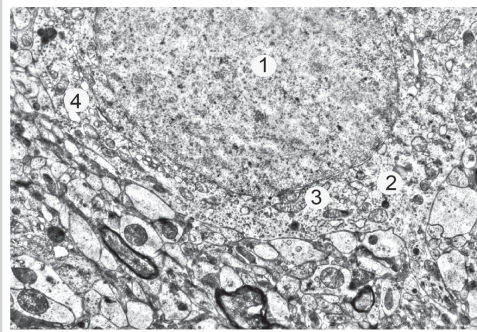
Гістологічні дослідження СА1 поля гіпокампа на 21 добу експерименту показали, що застосування ксеношкіри для закриття опікових ран помітно нормалізує стан нейрокитів. У більшості клітин спостерігається менший тигроліз, про це свідчить наявність у нейроплазмі грудок базофільної речовини. Краще контуровані ядра, в них наявні гіпертрофовані ядерця (рис. 5).

У СА1 полі гіпокампа в цей термін є багато нормохромних нейрокитів, менше різко гіпохромних і різко гіперхромних клітин.

На 21 добу дослідження чисельна щільність нейрокитів у СА1 полі гіпокампа вірогідно нижча порівняно з показником тварин інтактної групи. Вона дорівнює  $(3120 \pm 98)$  на  $1 \text{ мм}^2$ , що становить 90,43 % щодо значення



**Рис. 5.** Мікроскопічний стан поля СА1 гіпокампа тварин з опіками в умовах застосування ліофілізованої ксеноскіри на 21 добу дослідю. Забарвлення толуїдиновим синім за методом Ніссля. x400.



**Рис. 6.** Ультраструктура нейрона поля СА1 гіпокампа при експериментальній термічній травмі в умовах застосування ліофілізованої ксеноскіри на 21 добу дослідю. Ядро (1), нейроплазма (2), мітохондрія (3), гранулярна ендоплазматична сітка (4). x10 000.

тварин інтактною групи, але цей показник стає вірогідно більшим в 1,25 раза порівняно з тваринами другої групи (табл. 1).

Результати кількісного аналізу різних типів нейронів у СА1 полі гіпокампа тварин третьої групи встановили, що число нормохромних клітин становить 77,53 %, що у 5,52 раза вище, ніж у тварин з опіками. Кількість гіпохромних нейронів становить 10,11 %, гіперхромних – 6,71 %, різко гіпохромних – 2,98 %, різко гіперхромних – 2,67 %, що відповіно в 1,19; 1,08; 8,34; 8,25 раза менше, ніж у тварин з опіками (табл. 2).

Субмікроскопічно на 21 добу дослідю в багатьох нейронах поля СА1 гіпокампа встановлена нормалізація їхньої структури. Визначається висока активність ядер. Круглі, електроннопрозорі ядра чітко контуровані. У каріоплазмі переважає еухроматин, грудочки гетерохроматину нечисленні, є також багато рибосомальних гранул, що часто локалізовані біля каріолеми. Перинуклеарний простір на окремих ділянках розширений, в ядерній оболонці багато ядерних пор (рис. 6).

Ультраструктурна організація органел свідчить про їхню хорошу збереженість. На зовнішніх мембранах помірної товщини каналці гранулярної ендоплазматичної сітки містяться багато рибосом. Біля таких ділянок у нейроплазмі виявляються численні вільні рибосоми, полісоми. Крім звичайної структури мітохондрій наявна гіперплазія цих органел. Вони невеликі за розмірами, мають подовгасту або округлу форму, в їхньому мітохондріальному матриксі чітко контуровані нечисленні кристи. Первинних та особливо вторинних лізосом небагато. В ядрі можуть бути великі ядерця.

Для помірно «темних» нейронів, що виявляються в полі СА1 гіпокампа в цей термін дослідю субмікроскопічно, характерним є підвищена осміофілія каріо-

цитоплазми. Каріолема ядер має інвагінації, у каріоплазмі багато рибосомальних гранул та щільні ядерця. У нейроплазмі добре розвинені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, вони нерівномірно потовщені, між ними наявні скупчення полісом. У гіпертрофованих мітохондріях у помірно осміофільному матриксі чіткі кристи.

Позитивний вплив використання ліофілізованої ксеноскіри при тяжких термічних травмах також встановлений під час дослідження шкіри, легень, серця, нирок, інших внутрішніх органів [5–7].

## Висновки

1. Застосування ліофілізованої ксеноскіри після здійснення ранньої некректомії опечених ділянок шкіри в ранній термін (7 доба дослідю) після термічної травми запобігає глибоким змінам нейронів поля СА1 гіпокампа, зменшує кількість пошкоджених клітин.

2. Позитивний вплив використання ліофілізованої ксеноскіри найвиразніший у пізній термін після опіку (14, 21 доба дослідю). Гістологічно відбувається відносна нормалізація мікроскопічної та ультраструктурної організації нейронів, поліпшуються показники щільності та кількісного співвідношення різних типів нервових клітин у СА1 полі гіпокампа.

**Перспективи подальших досліджень.** Нові наукові дані, що отримали, можна надалі використовувати для досліджень впливу коригувальних чинників на центральну нервову систему при тяжкій термічній травмі.

## Список літератури

- [1] Нетюхайло Л.Г. Патогенез опікової хвороби (частина I) / Л.Г. Нетюхайло, С.В. Харченко, А.Г. Костенко // Світ медицини та біології. – 2011. – №1. – С. 127–131.
- [2] Волков К. С. Морфологічні зміни гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи при опіковій травмі і після застосування антиоксидантів та ентеросорбентів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д.біол.н.: спец. 03.00.11 «Ембріологія, гістологія, цитологія» / К.С. Волков. – К., 1995. – 48 с.
- [3] Отмахов Н.А. Нейрональная сеть гиппокампа: морфологический анализ / Н.А. Отмахов // Успехи физиологических наук. – 1993. – №4. – С. 79–101.
- [4] Kennedy S. Psychosocial Stress, Health, and the Hippocampus / S. Kennedy // J. Undergrad. Neurosci. Educ. – 2016. – Vol. 15. – №1. – P. 12–13.
- [5] Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів у комбустології: методичні рекомендації / В.В. Бігуняк, М.Ю. Повстяний, К.С. Волков. – Тернопіль, 2003. – 22 с.
- [6] Нагайчук В.І. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками / В.І. Нагайчук // Мистецтво лікування. – 2010. – №5. – С. 24–27.
- [7] Крамар С.Б. Ультраструктурные изменения ожоговой раны в условиях применения криолиофилизированного ксенодермального субстрата после экспериментальной термической травмы / С.Б. Крамар, К.С. Волков // Проблемы биологии и медицины. – 2015. – №3(84). – С. 164–170.
- [8] Nebesna Z.M. Peculiarities of course of structural and histochemical changes of lungs under experimental thermal injury and application of lyophilized xenograft substrate / Z.M. Nebesna, K.S. Volkov, O.P. Andriyishyn // Nauka i studia. – 2015. – №10(141). – P. 5–11.
- [9] Viter V.S. Ultrastructural state of muscular tunic of the heart after experimental thermal injury in applying lyophilized xenografts / V.S. Viter, K.S. Volkov // Nauka i studia. – 2014. – №8(118). – P. 107–111.
- [10] Injury to the nervous system: A look into the ER / V. Valenzuela, M. Oñate, C. Hetz et al. // Brain Res. – 2016. – Vol. 1648. – P. 617–625.
- [11] Структурні зміни в гіпокампі при експериментальній ішемії мозку / Г.Г. Скибо, Т.М. Коваленко, І.О. Осадченко та ін. // Український неврологічний журнал. – 2006. – №4. – С. 38–44.
- [12] Burn injury induces gelsolin expression and cleavage in the brain of mice / Q.H. Zhang, J.C. Li, N. Dong et al. // Neuroscience. – 2013. – №3. – P. 60–72.

- [13] Горальський Л.П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології / Л.П. Горальський, В.Т. Хомич, О.І. Кононський. – Житомир : Полісся, 2011. – 288 с.

## References

- [1] Net'ukhaylo, L. G., Kharchenko, S. V., & Kostenko, A. G. (2011). Patohenez opikovoi khvoroby (chastyna I) [Pathogenesis of the burn disease]. *Svit medytsyny ta biolohii*, 1, 127–135. [in Ukrainian].
- [2] Volkov, K. S. (1995). *Morfologichni zminy hipotalamo-neirohipofizarnoi systemy pry opikovii travmi i pislia zastosuvannya antyoksydantiv ta enterosorbentiv* (Dis... dokt. biol. nauk). [Morphological changes of the hypothalamic-neurohypophysis system after burn injuries under the use of antioxidants and enterosorbents. Dr. biol. sci. diss.]. Kyiv: Poligrafist. [in Ukrainian].
- [3] Otmakhov, N. A. (1993). Neironal'naya set' gippokampa: morfologicheskij analiz [Neuronal network of the hippocampus: morphological analysis]. *Uspekhi fiziologicheskoy nauki*, 4, 79–101. [in Russian].
- [4] Kennedy, S. (2016). Psychosocial Stress, Health, and the Hippocampus. *J. Undergrad. Neurosci. Educ.*, 15 (1), 12–13.
- [5] Bihuniak, V. V., Povstianyi, M. Yu., & Volkov, K. S. (2003). *Vykorystannya liofilizovanykh ksenodermotransplantativ u kombustiolohii [Usage lyophilized xenografts in combustiology]*. Ternopil: Ukrmedknyha. [in Ukrainian].
- [6] Nahaichuk, V. I. (2010). Suchasni pidkhody do nadання dopomohy khvorym z opikamy [Modern approaches to providing care to patients with burns]. *Mystetstvo likuvannya*, 5, 24–27. [in Ukrainian].
- [7] Kramar, S. B., & Volkov, K. S. (2015). Ultrastrukturne izmeneniya ozhogovoy rany v usloviyakh primeniya kriofilizirovanogo ksenodermalnogo substrata posle eksperimental'noy termicheskoy travmy [Ultrastructural changes of burn wound after experimental thermal trauma and application of lyophilized xenograft substrate]. *Problemy biolohii i medytsyny*, 84 (3), 164–170. [in Russian].
- [8] Nebesna, Z. M., Volkov, K. S., & Andriyishyn, O. P. (2015). Peculiarities of course of structural and histochemical changes of lungs under experimental thermal injury and application of lyophilized xenograft substrate. *Nauka i studia*, 141 (10), 5–11.
- [9] Viter, V. S., & Volkov, K. S. (2014). Ultrastructural state of muscular tunic of the heart after experimental thermal injury in applying lyophilized xenografts. *Nauka i studia*, 118(8), 107–111.
- [10] Valenzuela, V., Oñate, M., Hetz, C., & Court, F. A. (2016). Injury to the nervous system: A look into the ER. *Brain Res.*, 1648, 617–625. doi: 10.1016/j.brainres.2016.04.053.
- [11] Skybo, H. H., Kovalenko, T. M., Osadchenko, I. O., Tsuprykov, O. M., & Pivneva, T. A. (2006). Strukturni zminy v hipokampi pry eksperymentalni ishemii mozku [Structural changes in the hippocampus in experimental brain ischemia]. *Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal*, 4, 38–44 [in Ukrainian].
- [12] Zhang, Q. H., Li, J. C., Dong, N., Tang, L. M., Zhu, X. M., Sheng, Z. Y., & Yao, Y. M. (2013). Burn injury induces gelsolin expression and cleavage in the brain of mice. *Neuroscience*, 3, 60–72. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.10.013.
- [13] Horalskyi, L. P., Khomych, V. T., & Kononyskiy, O. I. (2011). *Osnovy histologichnoi tekhniki i morfofunktsionalni metody doslidzhen u normi ta pry patolohii [Histological techniques and methods of morphological studies in normal and pathological conditions]*. Zhytomyr: Polissia [in Ukrainian].

## Відомості про авторів:

Литвинюк С. О., канд. мед. наук, доцент каф. гістології та ембріології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Волков К. С., д-р біол. наук, професор, зав. каф. гістології та ембріології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Вольська А. С., канд. біол. наук, доцент каф. фармакології з клінічною фармакологією, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Небесна З. М., д-р біол. наук, доцент каф. гістології та ембріології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Крамар С. Б., канд. біол. наук, асистент каф. гістології та ембріології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

## Сведения об авторах:

Литвинюк С. А., канд. мед. наук, доцент каф. гистологии и эмбриологии, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».

Волков К. С., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. гистологии и эмбриологии, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».

Вольская А. С., канд. биол. наук, доцент каф. фармакологии с клинической фармакологией, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».

Небесная З. М., д-р биол. наук, доцент каф. гистологии и эмбриологии, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».

Крамар С. Б., канд. биол. наук, ассистент каф. гистологии и эмбриологии, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».

## Information about authors:

Lytyvnyuk S. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Histology and Embryology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Volkov K. S., MD, PhD, DSci, Professor, Head of Department of Histology and Embryology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Volska A. S., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology with Clinical Pharmacology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Nebesna Z. M., MD, PhD, DSci, Associate Professor, Department of Histology and Embryology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Kramar S. B., MD, PhD, Assistant, Department of Histology and Embryology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 13.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 08.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2017

## Вивчення антимікробної активності розчину повідон-йоду під впливом лазерного опромінювання *in vitro*

Н. О. Жданова, Е. І. Доля, О. С. Волкова, Є. М. Рябоконт

Харківський національний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** фотосенсибілізація, повідон-йод, діодний лазер, інфрачервоне випромінювання.

**Запорізький медичний журнал.** – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 206–209

**DOI:** 10.14739/2310-1210.2017.2.95737

**E-mail:** dolya.e@gmail.com

**Мета роботи** – дослідити *in vitro* антимікробну активність розчину повідон-йоду як фотосенсибілізатора та визначити ефективність оптичного діапазону лазерної активації.

**Матеріали та методи.** Як тест-культури використані еталонні штами *Candida albicans* ATCC 885-653, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Escherichia coli* ATCC 25992, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 6783. До чашок Петрі з мікроорганізмами вносили 10 % розчин повідон-йоду, залишали *in situ* протягом 60 секунд. П'ятнадцять тестових чашок Петрі були опромінені за допомогою виносної рукоятки ВРВ4 з довжиною хвилі  $\lambda=658$  нм (Дослід 1), інші п'ятнадцять – за допомогою рукоятки ВРИП1 з довжиною хвилі  $\lambda=810$  нм (Дослід 2). Поставлено чотири контролю: перший (К1) – чашки Петрі з засіяною культурою без впливу повідон-йоду та лазерного опромінення, другий контроль (К2) – чашки Петрі, в яких фотосенсибілізатор не підлягав опроміненню, третій контроль (К3) – опромінення довжиною хвилі 658 нм без використання хроматофору, четвертий контроль (К4) – опромінення довжиною хвилі 810 нм без використання хроматофору. Посіви були інкубовані в термостаті при температурі 37 °С. Спостереження, розрахунки здійснили через добу. У кожній чашці були підраховані колонієутворювальні одиниці.

**Результати.** Дані показали, що розчин повідон-йоду активується в інфрачервоному оптичному діапазоні, про що свідчить повна відсутність зростання всіх тестових мікроорганізмів в чашках «Дослід 2». Відносно першого контролю К1 визначалась вірогідність відмінностей у контрольних і дослідних чашках. У чашках Петрі «Дослід 1» зафіксовано вірогідне зниження кількості колоній мікроорганізмів, але воно було досягнуто шляхом антимікробної активності повідон-йоду, а не лазерної активації. Це підтверджується тим, що кількість колоній мікроорганізмів у чашках «Досвід 1» статистично не відрізняється від кількості колоній у К2, де розчин повідон-йоду не опромінений.

**Висновки.** Доведено, що фотосенсибілізатор 10 % розчин повідон-йоду активується під час лазерного опромінення в інфрачервоному оптичному діапазоні з довжиною хвилі 810 нм. Спостерігається відсутність росту мікроорганізмів на поживних середовищах у тестових чашках порівняно з контрольними.

**Ключевые слова:** фотосенсибилизация, повидон-йод, диодный лазер, инфракрасные лучи.

**Запорожский медицинский журнал.** – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 206–209

## Изучение антимикробной активности раствора повидон-йода под влиянием лазерного облучения *in vitro*

Н. А. Жданова, Э. И. Доля, О. С. Волкова, Е. Н. Рябоконт

**Цель работы** – изучение *in vitro* антимикробной активности раствора повидон-йода в качестве фотосенсибилизатора и определение эффективного оптического диапазона лазерной активации.

**Материалы и методы.** В качестве тест-культур были использованы эталонные штаммы *Candida albicans* ATCC 885-653, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Escherichia coli* ATCC 25992, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 6783. В чашки Петри с микроорганизмами вносили 10 % раствор повидон-йода на поверхность агара, оставляли *in situ* в течение 60 секунд. Пятнадцать тестовых чашек Петри были облучены с помощью выносной рукоятки ВРВ4 с длиной волны  $\lambda=658$  нм (Опыт 1), другие пятнадцать – с помощью рукоятки ВРИП1 с длиной волны  $\lambda=810$  нм (Опыт 2). Было поставлено четыре контроля: первый контроль (К1) – чашки Петри с засеянной культурой без воздействия повидон-йода и лазерного облучения, второй контроль (К2) – чашки Петри, в которых фотосенсибилизатор не подвергался облучению, третий контроль (К3) – облучение длиной волны 658 нм без использования хроматофора, четвёртый контроль (К4) – облучение длиной волны 810 нм без использования хроматофора. Посевы инкубировали в термостате при температуре 37 °С. Наблюдения и расчёты проводили через сутки. В каждой чашке были подсчитаны колониеобразующие единицы.

**Результаты.** Полученные данные показали, что раствор повидон-йода активируется в инфракрасном оптическом диапазоне, о чём свидетельствует полное отсутствие роста всех тестовых микроорганизмов в чашках «Опыт 2». В чашках Петри «Опыт 1» было зафиксировано достоверное снижение количества колоний микроорганизмов, но оно было достигнуто за счёт антимикробной активности повидон-йода, а не лазерной активации. Это подтверждается тем, что количество колоний микроорганизмов в чашках «Опыт 1» статистически не отличается от количества колоний в К2, где раствор повидон-йода не был облучён.

**Выводы.** Доказано, что фотосенсибилизатор 10 % раствор повидон-йода активируется при лазерном облучении в инфракрасном оптическом диапазоне с длиной волны 810 нм. Наблюдается отсутствие роста микроорганизмов на питательных средах в тестовых чашках по сравнению с контрольными.

**Key words:** photosensitization, povidone-iodine, diode laser, infrared rays.

## The study of antimicrobial activity of povidone-iodine solution under the influence of laser irradiation *in vitro*

N. O. Zhdanova, E. I. Dolya, O. S. Volkova, Ye. M. Ryabokon

**The purpose** of this work was to evaluate the antimicrobial activity of povidone-iodine solution as a photosensitizer and effective optical range of laser activation identification *in vitro*.

**Materials and Methods.** As the test cultures reference strains of *Candida albicans* ATCC 885-653, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Escherichia coli* ATCC 25992, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 6783 were used. 10% povidone-iodine solution was added to Petri dishes with the microorganisms on agar and was left *in situ* for 60 seconds. Fifteen test Petri dishes were irradiated using the remote handle VRV4  $\lambda=658$  nm (Test 1), the other fifteen – with the handle VRIP1  $\lambda=810$  nm (Test 2). Four controls were carried out: the first control (C1) – Petri dishes with inoculated culture without the povidone-iodine solution and laser irradiation influence. The second control (C2) – the photosensitizer was not irradiated. The third control (C3) – it was the irradiation by wavelength 658 nm without chromatophore using. The fourth control (C4) – it was the irradiation by wavelength 810 nm without chromatophore using.

**Results.** The obtained data have shown that povidone-iodine solution was activated in the infrared optical range, as evidenced by the complete absence of test microorganisms growth in Petri dishes “Test 2”. It was found out a reliable decrease in the number of microorganisms colonies in the Petri dishes “Test 1”, but it was achieved by the povidone-iodine antimicrobial activity, rather than by laser activation. This is confirmed by the fact that the number of microorganisms colonies in the Petri dishes “Test 1” was not statistically different from the number of colonies in the second control group where povidone-iodine solution was not irradiated.

**Conclusions.** It has been proved that the photosensitizer 10% povidone-iodine solution was activated by 810-nm wavelength laser irradiation in the infrared optical range. There had been no growth of microorganisms in nutrient media in test plates compared to the control.

У сучасній медицині використовується метод бактеріотоксичної терапії – фотоактивованої дезінфекції (ФАД), що активно застосовується для лікування стоматологічних захворювань з інфекційною етіологією [4].

Принцип роботи ФАД заснований на тому, що молекули фотосенсибілізатора прикріплюються до мембрани бактерій [2,7]. Опромінення світлом із певною довжиною хвилі, відповідної піку поглинання фотосенсибілізатора, призводить до утворення атомарного кисню, який руйнує стінки бактеріальних і грибових клітин [3,9]. Той факт, що летальна фотосенсибілізація не є видоспецифічною, має певні переваги [5]. Є безліч видів фотосенсибілізаторів, що широко використовуються у стоматологічній практиці та виявляються ефективними в боротьбі з цілою низкою грампозитивних, грамнегативних бактерій [8].

У науковій літературі є дані про можливість застосування повідон-йоду як хроматофору під час ФАД. Встановлено, що повідон-йод активується в інфрачервоному оптичному діапазоні, оскільки здатний бути поглинутий, як і інший темний пігмент – меланін або гемоглобін [6,10].

Але антимікробна активність розчину повідон-йоду та ефективний режим його активації висвітлені недостатньо в наукових літературних джерелах. Отже, актуальність цієї роботи зумовлена необхідністю розширення наукових даних про можливість застосування повідон-йоду як фотосенсибілізатора [1,8].

## Мета роботи

Вивчення *in vitro* антимікробної активності розчину повідон-йоду як фотосенсибілізатора та встановлення ефективного оптичного діапазону лазерної активації.

## Матеріали і методи дослідження

Для визначення антимікробної активності *in vitro* та можливості застосування як фотосенсибілізатора досліджений 10% розчин повідон-йоду.

Як джерело випромінювання використаний лазерний терапевтичний апарат «Ліка-Терапевт М» (ЧМПП «Фотоніка Плюс», м. Черкаси). Нами використані такі виносні рукоятки: ВРВ4, що працює в червоному оптичному діапазоні з довжиною хвилі 658 нм і максимальною потужністю 50 мВт, і ВРІП1, котра працює в інфрачерво-

воному оптичному діапазоні з довжиною хвилі 810 нм і максимальною потужністю 100 мВт, і насадка СН 60°.

Як тест-культури використані еталонні штами *Candida albicans* ATCC 885-653, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Escherichia coli* ATCC 25992, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 6783.

Спочатку виконувалось титрування мікроорганізмів. З добової культури, яка виросла на агарі Мюллера–Хінтона (за винятком *C. albicans*, що вирощена на середовищі Сабуро), робили одноміліардну суспензію у фізіологічному розчині за стандартом каламутності, а потім титрували до  $10^{-4}$  (робоче розведення). Кожний дослідний і контрольний варіант виконували тричі. Засів здійснили піпеткою в кількості 0,5 мл, ця посівна доза відповідає такій кількості мікробних клітин: *E. coli* –  $87,6 \pm 10,6$ , *E. faecalis* –  $685,3 \pm 182,3$ , *C. albicans* –  $39,0 \pm 4,6$ , *S. epidermidis* –  $310,3 \pm 29,1$ , *P. aeruginosa* –  $139,6 \pm 61,8$ .

Після нанесення робочої суспензії мікроорганізмів вносили 10% розчин повідон-йоду на поверхню агару в кількості 0,2 мл (4 краплі) для покриття всієї поверхні чашки Петрі, залишали *in situ* протягом 60 секунд. П'ятнадцять тестових чашок Петрі опромінені за допомогою виносної рукоятки ВРВ4 з довжиною хвилі  $\lambda=658$  нм (Дослід 1), інші п'ятнадцять – за допомогою рукоятки ВРІП1 із довжиною хвилі  $\lambda=810$  нм (Дослід 2). Щільність потужності під час опромінення становила 100 мВт/см<sup>2</sup>. Опромінення в обох випадках виконували протягом 120 секунд і з відстані 1 см (відстань, що є необхідною для формування щільності та потужності пучка червоного та інфрачервоного випромінювання).

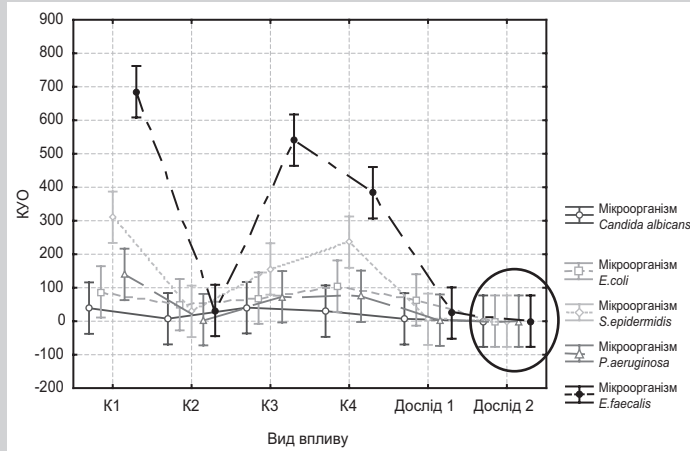
Як перший контроль (К1) були чашки Петрі з засіяною культурою без впливу повідон-йоду та лазерного опромінення. Другий контроль (К2) – чашки Петрі, у яких фотосенсибілізатор не підлягав опроміненню. Третій контроль (К3) – опромінення довжиною хвилі 658 нм без використання хроматофору. Четвертий контроль (К4) – опромінення довжиною хвилі 810 нм без використання хроматофору.

Посіви інкубували в термостаті при температурі 37 °С. Спостереження та розрахунки здійснили через добу. У кожній чашці підраховані колонієутворювальні одиниці (КУО). Загалом протестовано 90 чашок Петрі.

Дані, що одержали, піддавались статистичному опрацюванню за допомогою програми Statistica 6.0. Критерієм

**Таблиця 1.** Рівень значущості статистики Фішера для показника КУО для незалежних предикторів «тест-штам» і «вид впливу»,  $p < 0,05$

Тест-штам	<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecalis</i>
Вид впливу					
K1	0,00000	0,00000	0,00021	0,00148	0,00000
K2	0,00246	0,00074	0,00081	0,00246	0,00000
K3	0,00074	0,00246	0,00021	0,00074	0,00000
K4	0,00000	0,00000	0,00000	0,00148	0,00000
Дослід 1	0,00000	0,00074	0,00000	0,00246	0,00000
Дослід 2	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000



**Рис. 1.** Графік середніх і довірчих інтервалів для середніх у площині сумісної дії факторів «вид впливу» та «мікроорганізми» (фрагмент протоколу процедури двофакторного дисперсійного аналізу, що здійснений у статистичному середовищі "STATISTICA").

перевірки нульової гіпотези було F-відношення (критерій Фішера–Снедекора). Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Досліджуючи антимікробну активність 10 % розчину повідон-йоду під впливом червоного та інфрачервоного опромінення, отримали результати, які свідчать про ефективність комбінації «повідон-йод +  $\lambda$  810 нм».

Використання двофакторного дисперсійного аналізу щодо залежності кількості мікробних колоній від виду впливу та типу мікроорганізмів продемонструвало, що нульова гіпотеза  $H_0$  про рівність середніх не підтверджується для всіх видів ефектів: факторів «вид впливу», «мікроорганізми» та їхньої взаємодії, оскільки відповідні рівні значущості критерію є значно меншими за 0,05.

Контроль K1, що використаний як вихідні дані, показав, яка кількість колоній виділена за однакових умов інкубування, без лазерного опромінення та фотосенсибілізатора. Кількість колоній *E. coli* становила  $87,6 \pm 10,6$  КУО. Найбільше значення КУО –  $685,3 \pm 182,3$  та притаманне для *E. faecalis*, у той час як мінімальне значення ( $39,0 \pm 4,6$ ) мали показники для *C. albicans*. Кількість колоній *S. epidermidis* становила  $310,3 \pm 29,1$  КУО, а *P. aeruginosa* –  $139,6 \pm 61,8$  КУО.

Результати контролю K2 показали високу антимікробну активність повідон-йоду без опромінення щодо всіх штамів мікроорганізмів, котрі досліджені. Максимальна кількість колоній виявлена в *E. coli* –  $49,3 \pm 3,17$ . Резуль-

тати контролю K2 для *E. faecalis* становили  $32,0 \pm 2,0$  і  $29,3 \pm 2,7$  для *S. epidermidis*. У чашках із *C. albicans* і *P. aeruginosa* виявлені одиничні колонії мікроорганізмів ( $7,3 \pm 0,88$  та  $4,6 \pm 0,88$  відповідно).

Результати контролю K3 не показали статистично вірогідної різниці між вихідним контролем K1 і K3. Кількість колоній *E. coli* становила  $68,8 \pm 7,3$  КУО; *E. faecalis* –  $540,6 \pm 55,9$  КУО; *C. albicans* –  $40,3 \pm 7,3$ ; *S. epidermidis* –  $156,0 \pm 35,5$  КУО; а *P. aeruginosa* –  $73,0 \pm 0,57$  КУО.

Контроль K4, як і контроль K3, показав зниження кількості КУО щодо вихідного рівня, але не виявлено статистично вірогідної різниці, тому відмінності між K1, K2 та K3 вважались випадковими. Кількість колоній *E. coli* становила  $104,6 \pm 7,0$  КУО. Найбільше значення КУО –  $383,6 \pm 22,6$  колонії *E. faecalis*. Мінімальне значення ( $30,0 \pm 1,7$ ) мала *C. albicans*. Кількість колоній *S. epidermidis* становила  $236,0 \pm 6,6$  КУО, а *P. aeruginosa* –  $74,3 \pm 0,33$  КУО.

У дослідних чашках, у яких повідон-йод опромінювався в червоному оптичному діапазоні, виявлено вірогідне зниження кількості мікробних колоній щодо вихідного рівня K1. Але не встановлено статистично вірогідної різниці стосовно контролю K2 (повідон-йод без опромінення). Кількість колоній *E. coli* становила  $63,3 \pm 9,1$  КУО; *E. faecalis* –  $24,3 \pm 1,7$  КУО; *Candida albicans* –  $7,0 \pm 1,5$ ; *S. epidermidis* –  $22,6 \pm 1,4$  КУО, а *P. aeruginosa* –  $3,0 \pm 0,57$  КУО.

Під час огляду вмісту чашок Петрі, на який здійснений вплив повідон-йоду, активованого інфрачервоним опроміненням, на жодній із тестових чашок не зафіксовано колоній мікроорганізмів.

Сумісний вплив факторів «вид впливу» та «мікроорганізми», який наведений на *рисунку 1*, демонструє безумовні переваги Дослідю 2 в низці досліджень K1, K2, K3, K4, Дослід 1, Дослід 2 з урахуванням стерильності середовища щодо всіх видів мікроорганізмів. Про цей самий факт у чисельному вигляді переконливо свідчать дані *рисунку 1*. Відмінності КУО для *C. albicans*, *P. aeruginosa* та *E. coli* мають випадковий характер. Аналіз відмінностей (*табл. 1*), з огляду математичної теорії, свідчить про випадковість відмінностей між Дослідом 2 та Дослідом 1 і K 2, але (на відміну від останніх двох) середовище в Досліді 2 є цілком стерильне.

Отже, результати дослідження антимікробної активності розчину повідон-йоду під впливом лазерного опромінення показали, що він активується в інфрачервоному оптичному діапазоні, а про це свідчить повна відсутність росту усіх тестових мікроорганізмів у чашках «Дослід 2». У чашках Петрі «Дослід 1» зафіксоване вірогідне зниження кількості колоній мікроорганізмів, але воно досягнуто внаслідок антимікробної активності повідон-йоду, а не лазерної активації. Це підтверджується тим, що кількість колоній мікроорганізмів у чашках «Дослід 1» статистично не відрізняється від кількості колоній у K2, де розчин повідон-йоду не опромінений.

### Висновки

1. Встановили, що повідон-йод не активується в червоному оптичному діапазоні, виявили вірогідне зниження кількості мікробних колоній щодо вихідного рівня, що досягнуто внаслідок високої антимікробної активності повідон-йоду, а не лазерного опромінення.

2. 10 % розчин повідон-йоду володіє високою антимікробною активністю під час використання його як фотосенсибілізатора, що підтверджується відсутністю росту мікроорганізмів на поживних середовищах у тестових чашках порівняно з контрольними.

3. Ефективним оптичним діапазоном для активації фотосенсибілізатора 10 % розчину повідон-йоду є лазерне опромінення в інфрачервоному оптичному діапазоні з довжиною хвилі 810 нм.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні клінічної ефективності фотосенсибілізатора повідон-йоду під час лікування стоматологічних захворювань з інфекційною етіологією.

## Список літератури

- [1] Вивчення впливу дії фотосенсибілізатора і низькоінтенсивного лазерного випромінювання на кількісний склад мікрофлори зубного нальоту / Р.С. Назарян, Н.І. Філімонова, О.Г. Гейдеріх, К.Ю. Спірідонова // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18. – №4. – С. 41–44.
- [2] Вплив лазерного опромінення на склад і характер мікрофлори зубоаневих кишень при лікуванні генералізованого пародонтиту / Т.А. Волковіцка, Г.П. Рузін, Є.В. Мурашко та ін. // Современная стоматология. – 2010. – №2. – С. 86–88.
- [3] Зборовська О. В. Пригнічення зростання грибкової флори 0,1% метиленовим синім при лазерному опроміненні / О. В. Зборовська // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2011. – №3. – С. 83–85.
- [4] Ніколішин А.К. Антибактеріальна активність світлових променів і фотосенсибілізаторів / А.К. Ніколішин, Ю.В. Сідаш, В.І. Федорченко // Український стоматологічний альманах. – 2010. – Т. 3. – №2. – С. 35–39.
- [5] Панас М.А. Вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на умовно-патогенні мікробні симбіоти ротової порожнини : дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н. : 03.00.07 / М.А. Панас. – Л., 2014. – 169 с.
- [6] Рабинович И.М. Антимикробная эффективность фотоактивируемой дезинфекции корневых каналов (in vitro) / И.М. Рабинович, Н.А. Дмитриева, С.А. Голубева // Клиническая стоматология. – 2012. – №2. – С. 20–22.
- [7] Фотодинамічна терапія: від давнини до сьогодення (огляд літератури) / Р.С. Назарян, К.Ю. Спірідонова, О.В. Піонтковська, А.В. Власов // Новини стоматології. – 2015. – №3(84). – С. 66–70.
- [8] Effectiveness of a diode laser in addition to non-surgical periodontal therapy: study of intervention / A. Crispino, M.M. Figliuzzi, C. Iovane, et al. // Annali di stomatologia. – 2015. – Vol. 6. – №1. – P. 15–20.
- [9] In vitro photodynamic inactivation of Candida spp. by different doses of low power laser light / A.S. Queiroga, V.N. Trajano, E.O. Lima et al. // Photodiagnosis Photodynamic Therapy. – 2011. – Vol. 8. – №4. – P. 332–336.
- [10] Microbiological efficacy of photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a clinical trial / M. Talebi, M. Mojahedi, M. Meymandi, et al. // Lasers in medical science. – 2016. – Vol. 7. – №2. – P. 126–130.
- [1] Nazarian, R. S., Filimonova, N. I., Heiderikh, O. H., & Spiridonova, K. Yu. (2014) Vyvchennia vplyvu dii fotosensybilizatora i nyzkointensyvnoho lazernoho vyprominiuвання na kilkysnyi sklad mikroflory zubnoho nalotu [Study of photosensibilizer action and low intensity laser radiation on the quantitative composition of microflora of plaque]. *Klinichna farmatsiia*, 4(18), 41–44. [in Ukrainian].
- [2] Volkovitska, T. A., Ruzin, H. P., Murashko, E. V., et al. (2010) Vplyv lazernoho oprominennia na sklad i kharakter mikroflory zuboasnevnykh kyshen pry likuvanni heneralizovanoho parodontytu [Effect of laser irradiation on the composition and nature of microorganisms in detongingival pockets in the treatment of generalized periodontitis]. *Sovremennaya stomatologiya*, 2, 86–88. [in Ukrainian].
- [3] Zborovskaya, A. V. (2011) Prynichennia zrostantia hrybkovoi flory 0,1% metylenovym synim pry lazernomu oprominenni [Inhibition of fungous flora growth with 0,1% methylene blue in combination with laser radiation]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu*, 3, 83–85. [in Ukrainian].
- [4] Nikolishyn, A. K., Sidash, Yu. V., & Fedorchenko, V. I. (2010) Antybakterialna aktyvnist svitlovykh promeniv i fotosensybilizatoriv [Antibacterial activity light rays and photosensitizers]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*, 3(2), 35–39. [in Ukrainian].
- [5] Panas, M. A. (2014) Vplyv nyzkointensyvnoho lazernoho vyprominiuвання na umovno-patohenni mikrobnii symbioty rotovoi porozhnyny (Dis... kand. med. nauk) [The impact of low laser to opportunistic microbial symbionts of oral cavity. Dr. med. sci. diss.]. Lviv. [in Ukrainian].
- [6] Rabinovich, I. M., Dmitrieva, N. A., & Golubeva, S. A. (2012) Antimikrobnaya e'fektivnost' fotoaktiviruemoj dezinfekcii kornevykh kanalov (in vitro) [The antimicrobial effectiveness of photoactivated disinfection of root canals (in vitro)]. *Klinicheskaya stomatologiya*, 2(4), 20–22. [in Russian].
- [7] Nazarian, R. S., Spiridonova, K. Yu., Piontkovska, O. V., & Vlasov, A. V. (2015) Fotodynamichna terapiia: vid davnyiny do sohodennia (ohliad literatury) [Photodynamic therapy: from antiquity to the present day (literature review)]. *Novyny stomatolohii*, 3(84), 66–70. [in Ukrainian].
- [8] Crispino, A., Figliuzzi, M.M., Iovane, C., Del Giudice, T., Lomanno, S., Pacifico, D., et al. (2015) Effectiveness of a diode laser in addition to non-surgical periodontal therapy: study of intervention. *Annali di stomatologia*, 6(1), 15–20.
- [9] Queiroga, A. S., Trajano, V. N., Lima, E. O., Ferreira, A. F., Queiroga, A. S., & Limeira, F. A Jr. (2011) In vitro photodynamic inactivation of Candida spp. by different doses of low power laser light. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy*, 8(4), 332–336. doi: 10.1016/j.pdpdt.2011.08.005.
- [10] Talebi, M., Talee, R., Mojahedi, M., Meymandi, M., & Torshabi, M. (2016) Microbiological efficacy of photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a clinical trial. *Lasers in medical science*, 7(2), 126–130. doi: 10.15171/lms.2016.21.

## Відомості про авторів:

Жданова Н. О., асистент каф. терапевтичної стоматології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Доля Е. І., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Волкова О. С., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Рябоконець Є. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапевтичної стоматології, Харківський національний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Жданова Н. А., ассистент каф. терапевтической стоматологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Доля Э. И., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Волкова О. С., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Рябоконец Е. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. терапевтической стоматологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

## Information about authors:

Zhdanova N. O., MD, Assistant, Therapeutic Dentistry Department, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Dolya E. I., MD, PhD, Associate Professor, Therapeutic Dentistry Department, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Volkova O. S., MD, PhD, Associate Professor, Therapeutic Dentistry Department, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Riabokon Ye. M., MD, PhD, DSci, Professor, Head of Therapeutic Dentistry Department, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

## Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 17.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 06.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 15.02.2017

## Актуальність використання GenoType MTBDRplus для ранньої діагностики мультирезистентних форм туберкульозу

О. М. Разнатовська<sup>1</sup>, Р. М. Ясінський<sup>1</sup>, О. В. Конакова<sup>1</sup>, Жан-Люк Берланд<sup>2</sup>, Мари Гуйєр<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Фонд Мерсьє (Fondation Mérieux), Лабораторія патогенних збудників, Франція

**Ключові слова:**  
діагностика,  
GenoType  
MTBDRplus,  
мультирезистентний  
туберкульоз.

Запорізький  
медичний  
журнал. – 2017. –  
Т. 19, № 2(101). –  
С. 210–216

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2017.2.95741

E-mail:  
raznatovskaya.  
zp@mail.ru

Одними з основних чинників, які впливають на ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, є тривалість і вид його діагностики, втрата часу до призначення оптимального лікування для цієї групи хворих. В Україні проблема мультирезистентного туберкульозу з удосконаленням його лабораторної діагностики дуже актуальна. Внаслідок несвоєчасної діагностики мультирезистентного туберкульозу хворому застосовується неадекватне та неефективне лікування. Це є причиною дальшого поширення резистентних форм туберкульозу та зростання медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів. Тому експрес-діагностика мультирезистентного туберкульозу є необхідною умовою для своєчасної та правильної тактики лікування та однією з актуальних проблем сучасної фтизіатрії.

**Мета роботи** – огляд спеціалізованої наукової літератури щодо встановлення актуальності використання GenoType MTBDRplus для ранньої діагностики мультирезистентних форм туберкульозу в Україні.

**Висновки.** Використання діагностичного експрес-тесту GenoType® MTBRplus (2.0) в Україні є актуальним. Цей метод дає можливість скоротити терміни ідентифікації *M. tuberculosis* complex і встановлювати резистентність не тільки до Rif, а й до ізоніазиду. Отже, можна протягом 2 днів встановити діагноз мультирезистентного туберкульозу (при класичних методах – до 3 місяців) і розпочати оптимальний режим протитуберкульозної хіміотерапії. Це – єдиний із методів, при котрому можна використовувати як позитивні, так і негативні мазки, що дає змогу застосовувати набір для скринінгу туберкульозу. Прямим матеріалом є не тільки харкотиння, а й бронхоальвеолярний змив, плевральна та спинномозкова рідина від хворих як легеневидами формами туберкульозу, так і позалегеневидами. Діагностична чутливість тесту становить 95–97 %, а діагностична специфічність – 90,7 %. Рекомендовано використовувати для виявлення мультирезистентного туберкульозу в контактних осіб, скринінгу мультирезистентного туберкульозу у хворих і виявлення мультирезистентного туберкульозу у хворих на туберкульоз із невдачами лікування; визначення генотипових характеристик мікобактерії туберкульозу у регіоні. Якісна та швидка бактеріологічна діагностика туберкульозу – запорука поліпшення епідеміологічної ситуації у країні.

**Ключевые слова:**  
диагностика,  
GenoType  
MTBDRplus,  
мультирезистентный  
туберкулёз.

Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2017. –  
Т. 19, № 2(101). –  
С. 210–216

## Актуальность использования GenoType MTBDRplus для ранней диагностики мультирезистентных форм туберкулёза

Е. Н. Разнатовская, Р. Н. Ясинский, О. В. Конакова, Жан-Люк Берланд, Мари Гуйєр

Одними из основных факторов, которые влияют на эффективность лечения больных мультирезистентным туберкулёзом, являются длительность и вид его диагностики, потеря времени до назначения оптимального лечения для этой категории больных. В Украине проблема мультирезистентного туберкулёза с усовершенствованием его лабораторной диагностики очень актуальна. При несвоевременной диагностике мультирезистентного туберкулёза применяется неадекватное и неэффективное лечение. Это является причиной дальнейшего распространения резистентных форм туберкулёза и нарастания медикаментозной резистентности микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам. Поэтому экспрес-диагностика мультирезистентного туберкулёза – необходимое условие для своевременной и правильной тактики лечения и одна из актуальных проблем современной фтизиатрии.

**Цель работы** – обзор специализированной научной литературы на предмет установления актуальности использования GenoType MTBDRplus для ранней диагностики мультирезистентных форм туберкулёза в Украине.

**Выводы.** Использование диагностического экспрес-теста GenoType® MTBRplus (2.0) в Украине является актуальным. Этот метод позволяет сократить сроки идентификации *M. tuberculosis* complex и установить резистентность не только к Rif, но и к изониазиду. Это даёт возможность в течение 2 суток установить диагноз мультирезистентного туберкулёза (при классических методах – до 3 месяцев) и начать оптимальный режим противотуберкулёзной химиотерапии. Единственный из методов, при котором можно использовать и положительные, и отрицательные мазки, что позволяет использовать набор для скрининга туберкулёза. Прямим материалом являются не только мокроты, но и бронхоальвеолярный смыв, плевральная и спинномозговая жидкость от больных как лёгочными формами туберкулёза, так и внелёгочными. Диагностическая чувствительность теста составляет 95–97 %, а диагностическая специфичность – 90,7 %. Рекомендуется использовать для выявления мультирезистентного туберкулёза у контактных лиц, скрининга мультирезистентного туберкулёза у больных и выявления мультирезистентного туберкулёза у больных туберкулёзом с неудачами лечения; определения генотипических характеристик микобактерии туберкулёза в регионе. Качественная и быстрая бактериологическая диагностика туберкулёза является залогом улучшения эпидемиологической ситуации в стране.

## Use of the GenoType MTBDRplus for early diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis

O. M. Raznatovska, R. M. Yasynskiy, O. V. Konakova, Jean-Luc Berland, Marie Gauthier

The type of diagnostics methods and their duration, loss of time for the appointment of the optimal treatment are the major categories of factors that influence on multidrug resistant tuberculosis treatment effectiveness. Problem of multidrug resistant tuberculosis and improving of its laboratory diagnosis is very important in Ukraine. Inadequate and ineffective treatment is applied in cases of delayed diagnostic of multidrug resistant tuberculosis in patient. It causes further spread of drug-resistant tuberculosis and increase of mycobacterium tuberculosis drug resistance to anti-tuberculosis drugs. Therefore, rapid diagnostics of multidrug resistant tuberculosis is a requirement for timely and correct treatment strategy, and one of the urgent problems of modern phthisiology.

**The aim** of this review was to evaluate the GenoType MTBDRplus for early diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis diagnostic in Ukraine.

**Conclusions.** Use of the GenoType MTBDRplus (2.0) assay for rapid multidrug resistant tuberculosis detection in Ukraine is important. With GenoType MTBDRplus test TB Complex identification and resistance detection to INH and RMP is completed in 8 hours compared to 25 days in Bactec MGIT 960 System and three months on solid LG medium. Pulmonary specimens (sputum, bronchoalveolar lavage, bronchoscopic aspirate), as well as clinical specimens from extrapulmonary sites (pleural fluid, lymph node biopsy, ascitic fluid, cerebrospinal fluid) can be used. Smear-positive patients, as well smear-negative and pulmonary cases as well extra-pulmonary, would be to benefit from using the revised version 2.0 of MTBDRplus. The sensitivity of this method is 95 to 97 % and the specificity – up to 90.7 %. It is recommended for detection of MDR TB in contact persons, for screening of multi-resistant tuberculosis patients and for detection of multi-resistant tuberculosis in TB patients with treatment failure, for determination of genotype of Mycobacterium tuberculosis in the region. Qualified bacteriologic diagnostics has the potential to interrupt the transmission chain of resistant *M. tuberculosis*.

**Key words:**  
diagnosis,  
GenoType  
MTBDRplus,  
MDR TB.

**Zaporozhye  
medical journal  
2017; 19 (2), 210–216**

Туберкульоз посідає 5 місце серед причин смерті населення [1]. На сьогодні в усьому світі мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) – найнесприятливіша форма цього специфічного захворювання та причина зниження ефективності лікування хворих [21]. Як відомо, на поширеність інфекційного захворювання першочерговий вплив має ефективність лікування. В Україні протягом 2009–2013 рр. встановлено зростання кількості зареєстрованих випадків захворювання на МРТБ (із 3329 до 9035) [2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), станом на 2014 рік ефективність лікування хворих на МРТБ становила 34 % (середньосвітовий показник – 50 %), смертність – 12,2 проти 2,3 на 100 тисяч населення (вшестеро перевищує цільовий показник), захворюваність – 58,8 проти 39,4 (перевищує в 1,5 раза), поширеність – 90,2 проти 37 (перевищує втричі) [1]. З 2014 року Україна входить до п'ятірки країн із найгіршою ситуацією з МРТБ [22]. У 2015 році кількість зареєстрованих випадків із розширеною медикаментозною резистентністю (РРТБ) становила 1206, частота перерваного лікування серед хворих на вперше діагностований МРТБ – 18,8 %, а рецидивів – 32,2 % [3]. M. Bastard et al. (2015) [23] вказують на те, що навіть короткі перерви в лікуванні МРТБ безпосередньо впливають на результати лікування.

Одними з основних чинників, що впливають на ефективність лікування хворих на МРТБ, є тривалість і вид діагностики МРТБ, втрата часу до призначення оптимального лікування для цієї категорії хворих [24].

Отже, в Україні проблема мультирезистентного туберкульозу з удосконаленням його лабораторної діагностики є дуже актуальною. Через несвоєчасну діагностику МРТБ хворому застосовується неадекватне і, як наслідок, неефективне лікування, що є причиною дальшого поширення резистентних форм туберкульозу та зростання медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів (ПТП) [4–6]. Тому експрес-діагностика МРТБ є необхідною умовою

для своєчасної та правильної тактики лікування й однією з актуальних проблем сучасної фтизіатрії.

### Мета роботи

Здійснити огляд спеціалізованої наукової літератури щодо встановлення актуальності використання GenoType MTBDRplus для ранньої діагностики мультирезистентних форм туберкульозу в Україні.

В основі молекулярно-генетичних (МГ) методів діагностики туберкульозу – полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) [6]. Нині встановлено, що ПЛР має високу специфічність і чутливість до виявлення в геномі мікобактерії видоспецифічних послідовностей за наявності менше ніж 10 МБТ в 1 мл діагностичного матеріалу.

ВООЗ рекомендує застосовувати для МГ-діагностики мікобактерій експрес-тести [25–29]. Результати діагностичних МГ експрес-тестів мають обов'язково інтерпретуватися сумісно з результатами інших лабораторних аналізів і клінічних даних пацієнтів [7].

З 2012 року в Україні застосовується тест-система GeneXpert MTB/RIF [8–10]. Тест-система GeneXpert MTB/RIF використовується в лабораторіях мікробіологічної діагностики туберкульозу III рівня. GeneXpert MTB/RIF – це метод напівкількісної гніздної ПЛР у реальному часі *in vitro* з визначенням стійкості МБТ до рифампіцину (Rif) [6,30,31]. Цей тест дає можливість проводити дослідження тільки харкотиння або його осаду. Результати тесту видаються через 2 години. Наявність не туберкульозних мікобактерій (НТМБ) не дає позитивних результатів.

Дослідили ефективність застосування тест-системи GeneXpert MTB/RIF у хворих на туберкульоз із новими випадками захворювання та рецидивами [11]. З цією метою проаналізовані 90 амбулаторних карток хворих із позитивними результатами наявності МБТ (ПЛР\*) у харкотинні за допомогою тест-системи GeneXpert MTB/RIF. Результат ПЛР\* зіставляли з результатами бактеріоскопії та культурального методу на рідкому середовищі

в автоматизованій системі ВАСТЕК-960. Встановлено, що на початку лікування у хворих із новими випадками захворювання Rif<sup>r</sup> виявляється у 23,6% випадків і з рецидивами захворювання – в 57,1%. У тестах медикаментозної чутливості (ТМЧ) у цих зразках резистентність МТБ виявлялась у 45,4% при нових випадках і в 74,2% – при рецидивах.

О. Ю. Носова зі співавт. (2013) [12] встановили, що тест GeneXpert MTB/RIF є високочутливим при виявленні ДНК МБТ, а його результати на 92,2% збігаються з результатами бактеріологічних досліджень (за умови позитивних мазків).

Тест-система GeneXpert MTB/RIF має високу чутливість і специфічність [12]. Однак цей тест дає змогу визначити тільки чутливість МБТ до Rif як маркера МРТБ, але не дає можливості визначити не менш важливий показник – чутливість до ізоніазиду, що є недоліком цього тесту.

Принципи МГ-методів визначення медикаментозної чутливості або стійкості МБТ зводяться до виявлення мутацій у певних нуклеотидних послідовностях генів [13]. Натепер відомі гени МБТ, що відповідальні за формування медикаментозної резистентності до ізоніазиду (*katG*, *inhA*, *ahpC*), рифампіцину (95% випадків резистентності до Rif у хворих на туберкульоз, котрі зумовлені мутаціями в гені *groV*), стрептоміцину (*rrs* і *rpsL*), етамбутолу (*embB*), піразинаміді (*rncA*), фторхінолони (*gyrA*) [5].

МГ експрес-тести компанії «Hain Lifescience GmbH» GenoType® засновані на DNA-Strip® технології (гібридизація з ДНК-зондами (MLPA)), що дає можливість не тільки швидко діагностувати туберкульоз шляхом ідентифікації *M. tuberculosis* complex, а й здійснити детекцію медикаментозної резистентності МБТ до ПТП шляхом визначення відповідних мутацій у геномі мікобактерії [32].

Компанією «Hain Lifescience GmbH» запропоновані такі види МГ експрес-тестів GenoType® [33]:

1. GenoType® MTBRplus – ідентифікація *M. tuberculosis* complex і його резистентності до ПТП першого ряду: Rif<sup>r</sup>/або ізоніазиду (H) у харкотинні з позитивним мазком і культурі.

2. GenoType® MTBRplus (2.0) – ідентифікація *M. tuberculosis* complex і його резистентності до ПТП першого ряду: Rif<sup>r</sup>/або H у харкотинні, бронхоальвеолярному змиві, плевральній і спинномозковій рідині від хворих як легеневиими формами туберкульозу, так і позалегеневиими, з позитивним і негативним мазком.

3. GenoType® MTBDRsl – ідентифікація *M. tuberculosis* complex і його резистентності до ПТП другого ряду: фторхінолонів (Q), аміноглікозидів/циклічних пептидів та етамбутолу (E).

4. GenoType® Mycobacterium CM – ідентифікація *M. tuberculosis* complex і клінічно значущих видів НТМБ: *M. avium* ssp., *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. goodii*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. peregrinum*, *M. marinum*/M. *ulcerans*, *M. xenopi*.

5. GenoType® MTBC – диференція штамів мікобактерій у самому *M. tuberculosis* complex: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis* BCG, *M. bovis* ssp. *bovis*, *M. bovis* ssp. *caprae*, *M. microti* і *M. canetti*.

6. GenoType® Mycobacteria Direct – ідентифікація *M. tuberculosis* complex і чотирьох клінічно значущих видів мікобактерій.

7. GenoType® Mycobacterium AS – ідентифікація додаткових видів НТМБ: *M. simiae*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*, *M. celatum*, *M. smegmatis*, *M. genavense*, *M. lentiflavum*, *M. heckeshornense*, *M. szulgai*/M. *intermedium*, *M. phlei*, *M. haemophilum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. gastri*, *M. asiaticum* і *M. shimoidei*.

В Україні реагенти GenoType® MTBRplus та GenoType® MTBDRsl компанії «Hain Lifescience GmbH» дозволені до використання в закладах протитуберкульозної служби, в лабораторіях мікробіологічної діагностики туберкульозу III рівня, що мають відповідно обладнані ПЛР-лабораторії та улаштовані згідно з чинним законодавством [14]. Якщо за результатами тест-системи GenoType® MTBRplus виявлені мутації у генах, що пов'язані з медикаментозною резистентністю до Rif та H, тестування може бути продовжено з тест-системою GenoType® MTBDRsl.

Етапами GenoType® MTBRplus є виділення ДНК із проб, мультиплексна ампліфікація та гібридизація. Тест дає можливість здійснити ідентифікацію *M. tuberculosis* complex і визначити наявність резистентності до Rif шляхом детекції найбільш значущих мутацій гена *groV* і резистентності до ізоніазиду шляхом детекції найбільш значущих мутацій генів *katG* та *inhA* з використанням зворотної гібридизації ампліфікованої ДНК штаму МБТ або клінічної проби (позитивні зразки мокротиння) з іммобілізованими пробами ДНК.

На сьогодні встановлено, що ізолятам *M. tuberculosis*, резистентним до H, властива знижена або відсутня каталазна та пероксидазна активність, причиною чого є наявність мутацій у гені *katG* та у 20–34% – у гені *inhA*. Ген *katG* кодує каталазу-пероксидазу [15]. Ген *inhA* кодує енол-кислу фосфатредуктазу, що викликає суперекспресію ферменту, зумовлюючи зниження його афінності до активного з'єднання ізонікотинової кислоти та NAD (H), і тим самим забезпечує захист клітин МБТ від дії ізоніазиду. Тому мутації в генах *katG* та *inhA* є найбільш клінічно значущі, з визначенням високого та низького рівнів стійкості до H відповідно. β-субодиниця РНК полімерази МБТ, яка кодується геном *groV*, є мішенню для Rif. Тому виникнення мутації в гені *groV* зумовлює розвиток резистентності клітин МБТ до Rif.

GenoType® MTBRplus (2.0) рекомендовано використовувати для виявлення МРБТ у контактних осіб, скринінгу МРТБ у хворих і виявлення МРТБ у хворих на туберкульоз із невдачами лікування. Діагностична чутливість тесту – 95–97%, а діагностична специфічність – 90,7% [15–17,33]. За даними досліджень П. І. Єлісєєва та співавт. (2010) [18], порівнюючи методи GenoType MTBDRplus та абсолютних концентрацій на середовищі Левенштейна–Йєнсена, чутливість і специфічність тесту GenoType MTBDRplus для МБТ із МРТБ становила 100% до H і 98,1% – до Rif. Встановлена медикаментозна резистентність МБТ тестом GenoType MTBDRplus на 100% підтверджена на середовищі Левенштейна–Йєнсена. Результат дослідження можна отримати протягом 2 діб. Здійснення тестів GenoType® MTBRplus і GenoType® MTBRplus (2.0) є технічно складнішим, а самі тести чутливіші до контамінації зразка, ніж GeneXpert MTB/RIF, та потребують проведення тільки в лабораторних умовах.

Результати досліджень групи науковців М. Kipiani et al. (2014) [34] свідчать: використання діагностичного

тесту Genotype® MTBRplus скорочує час до початку лікування МРТБ і конверсії культури МБТ, що сприяло швидкому та значному клінічному поліпшенню стану хворих на МРТБ.

За даними О. Ю. Носової зі співавт. (2013) [12], збіг результатів Genotype® MTBRplus із бактеріологічними даними становить 100 %.

Raj N. Yadav et al. (2013) [35] вказують на недолік тест-системи Genotype® MTBRplus в тому, що дослідження можливо здійснювати тільки з позитивним мазком, та на перевагу Genotype® MTBRplus (2.0) у використанні як позитивних, так і негативних мазків. Останнє є дуже важливим діагностичним компонентом, особливо для країн із високим тягарем МРТБ. Україна, як вже відзначалося вище, входить до п'ятірки країн із найгіршою ситуацією з МРТБ, тому застосування саме Genotype® MTBRplus (2.0) є актуальним для нашої країни.

Перевагами тест-системи Genotype® MTBRplus (2.0) є те, що прямим матеріалом можуть бути не лише харкотиння, а й бронхоальвеолярний змив, плевральна та спинномозкова рідина від хворих як легеневидами формами туберкульозу, так і позалегеневидами.

Так, Fantahun Biadglegne et al. (2013) [36] довели високу ефективність Genotype® MTBRplus (2.0) у діагностиці туберкульозного лімфаденіту під час дослідження аспірата лімфатичних залоз.

А. Д. Адамбекова (2013) [19] дослідила характеристики мутацій гена *groV* на території Киргизької Республіки. Встановлено, що штам *M. tuberculosis complex* має мутації гена у пробі дикого типу *groV* WT8–181 та у пробі мутантного типу *groV* MUT3–159. А в 155 випадках ці мутації взаємопов'язані між собою.

Для здійснення GenoType® MTBDRsl вихідним матеріалом можуть бути клінічні зразки позитивного харкотиння (деконтаміновані позитивні зразки харкотиння) та МБТ, які виростили на середовищах (щільне/рідке) [20,37]. Кожний етап цих тестів під час роботи з культурою МБТ до етапу виділення ДНК включно має провадитись у шафі біологічної безпеки (ШББ) 2 класу, оскільки відбувається робота з інфекційним матеріалом. Після етапу виділення ДНК (при умові правильного його виконання) матеріал вважається неінфекційним.

## Висновки

Використання діагностичного експрес-тесту Genotype® MTBRplus (2.0) в Україні є актуальним.

1. Завдяки методу можна скоротити терміни ідентифікації *M. tuberculosis complex* і визначити резистентність не тільки до Rif, а й до ізоніазиду. Це дає можливість протягом 2 днів встановити діагноз МРТБ (при класичних методах – до 3 місяців) і розпочати оптимальний режим протитуберкульозної хіміотерапії.

2. Єдиний із методів, при якому можна використовувати як позитивні, так і негативні мазки, що дає змогу використовувати набір для скринінгу туберкульозу.

3. Прямим матеріалом є не тільки харкотиння, а й бронхоальвеолярний змив, плевральна та спинномозкова рідина від хворих як легеневидами формами туберкульозу, так і позалегеневидами.

4. Діагностична чутливість тесту становить 95–97 %, а діагностична специфічність – 90,7 %.

5. Рекомендовано використовувати для виявлення

МРБТ у контактних осіб, скринінгу МРБТ у хворих і виявлення МРБТ у хворих на туберкульоз із невдачами лікування, для визначення генотипових характеристик МБТ у регіоні.

6. Якісна та швидка бактеріологічна діагностика туберкульозу є запорукою поліпшення епідеміологічної ситуації у країні.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідження харкотиння від хворих на туберкульоз легень I та II категорій диспансерного нагляду в Запорізькій області шляхом використання тест-системи Genotype® MTBRplus (2.0) у рамках проекту Fondation Mérieux (Франція та ЗДМУ, Україна).

## Список літератури

- [1] Огляд ситуації з туберкульозу // Матеріали 46-ї всевітньої конференції зі здоров'я легень [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://stbcu.com.ua/2015/sytuatsia/>.
- [2] Феценко Ю.І. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом. Виробниче видання / Ю.І. Феценко, В.М. Мельник. – К.: Здоров'я, 2013. – 704 с.
- [3] Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник [Електронний ресурс] / МОЗ України. ДУ "Український центр контролю за соціально-небезпечними хворобами МОЗ України". – К.: Бланк-Прес, 2015. – Режим доступу: [http://www.slideshare.net/Ukraine\\_CDC/2014-52881494](http://www.slideshare.net/Ukraine_CDC/2014-52881494).
- [4] Філатова О.В. Роль генетичних досліджень в лікуванні туберкульозу / О.В. Філатова, М.Г. Бойко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 1. – Т. 2(99). – С. 221–223.
- [5] Ерохин В.В. Значение молекулярно-генетических исследований в модернизации фтизиатрии / В.В. Ерохин, Л.Н. Черноусова // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – №2(2). – С. 52–53.
- [6] Разнатовская Е.Н. Молекулярно-генетические методы диагностики и их использование во фтизиатрии / Е.Н. Разнатовская, Г.В. Худяков, Н.А. Грицова // Сучасні медичні технології. – 2016. – №2. – С. 63–71.
- [7] Стандарти бактеріологічної діагностики туберкульозу в лабораторіях протитуберкульозних закладів України: навчальний посібник для фахівців бактеріологічних лабораторій закладів протитуберкульозної служби України / О.А. Журило, А.І. Барбова, Т.Г. Глушкевич, Л.В. Третьякова. – К., 2012. – 188 с.
- [8] Наказ МОЗ України «Україна. МОЗ. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим "Туберкульоз"» від 04.09.2014 р. №620. – 139 с.
- [9] Алгоритм діагностики хіміорезистентного туберкульозу з комплексним використанням генно- та фенотипічних методів в бактеріологічних лабораторіях протитуберкульозних закладів України: методичні рекомендації / О.А. Журило, А.І. Барбова, С.О. Черненко та ін. – К., 2013. – 21 с.
- [10] Організація виявлення та лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз: методичні рекомендації / В.М. Мельник, В.Г. Матусевич, І.О. Новожилова та ін. – К., 2014. – 20 с.
- [11] Эффективность Genexpert MTB/RIF у больных с новыми случаями и рецидивами туберкулеза легких / О.М. Разнатовская, А.О. Михайлова, И.А. Костенко // Актуальная инфектология. – 2015. – №2. – С. 55–57.
- [12] Сравнительная оценка эффективности молекулярных тест систем "ТБ БИОЧИП", "Хpert MTB/RIF" и "GenoType MTBDRplus" для быстрого определения мутаций, ответственных за лекарственную устойчивость *Mycobacterium tuberculosis complex* (в респираторном материале пациентов московского региона) / Е.Ю. Носова, М.А. Краснова, К.Ю. Галкина и др. // Молекулярная биология. – 2013. – Т. 47. – №2. – С. 267–274.
- [13] Контингенти хворих з групи високого ризику щодо мультирезистентного туберкульозу Rif<sup>+</sup> за результатами обстеження хворих за допомогою Genexpert MTB/RIF / С.О. Черненко, А.О. Варицька, А.І. Барбова, П.С. Трофимова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – №4(19). – С. 29–33.
- [14] Порядок використання молекулярно-генетичних методів у лабораторіях з діагностики туберкульозу в Україні: методичні рекомендації / А.І. Барбова, О.А. Журило, Н.М. Жеребко, А.О. Чайка. – К., 2014. – 17 с.
- [15] Игнатьева О.А. Лекарственная устойчивость штаммов *M. tuberculosis* и оптимизация диагностических алгоритмов на примере Самарской области: дис. на соискание ученой степени к.биол.н.: 03.02.03 / О.А. Игнатьева. – Самара, 2015. – 157 с.

- [16] Оптимизация лабораторной диагностики туберкулеза с использованием современных бактериологических и молекулярно-генетических методов / Я.М. Балабанова, Ф. Дробневский, И.М. Федорин и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2011. – №2. – С. 36–43.
- [17] Чувствительность и специфичность молекулярно-генетической тест-системы Hain MTBDRplus для экспресс-диагностики лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза на материале мокроты / В.В. Николаевский, Я.М. Балабанова, С.А. Миронова и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2010. – №4. – С. 28–34.
- [18] Сравнительная характеристика методов GenoType MTBDRplus и абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена при определении лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза / П.И. Елисеев, И.В. Тарасова, Г.П. Горина и др. // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». – СПб., 2010. – С. 112.
- [19] Адамбекова А.Д. Характеристика мутаций гена *rpoB*, вызывающего развитие резистентности к рифампицину на территории Кыргызской республики / А.Д. Адамбекова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета им. Б. Ельцина. – 2013. – №11. – Т. 13. – С. 22–24.
- [20] Результаты применения метода GenoType MTDRSL для определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза к этамбутолу, офлоксацину, канамицину, и капреомицину в Архангельской области / П.И. Елисеев, И.В. Тарасова, Е.И. Нижишова, А.О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – №1. – С. 32–36.
- [21] WHO. Global TB database [Electronic resource]. – Mode of access: [https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO\\_HQ\\_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=UA&LAN=RU&outtype=html](https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=UA&LAN=RU&outtype=html).
- [22] WHO (2015). Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe [Electronic resource]. Mode of access: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2014.pdf>.
- [23] Effects of treatment interruption patterns on treatment success among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Armenia and Abkhazia / M. Bastard, E. Sanchez-Padilla, C. Hewison et al. // J Infect Dis. – 2015. – Vol. 211. – P. 1607.
- [24] WHO. (2016). Global Tuberculosis Report 2014 [Electronic resource] – Mode of access: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf;ua=1>.
- [25] WHO (2012). Global tuberculosis report, Source: Global tuberculosis database. – WHO, 2012.
- [26] WHO. Global tuberculosis report 2012 // WHO document WHO/HTM/TB/2012.6. – Geneva, 2012.
- [27] WHO (2016). The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs [Electronic resource] – Mode of access: <http://www.who.int/tb/WHOPolicyStatementSLLPA.pdf?ua=1> (Accessed on May 23, 2016).
- [28] Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis [Electronic resource] – Mode of access: <http://www.cdc.gov/tb/topic/laboratory/> (Accessed on June 16, 2016).
- [29] Centers for Disease Control and Prevention. Reference Laboratory Division of TB Elimination Laboratory User Guide for U.S. Public Health Laboratories: Molecular Detection of Drug Resistance (MDDR) in Mycobacterium tuberculosis Complex by DNA Sequencing (Version 2.0), June 2012. CDC, Atlanta, GA 2012 [Electronic resource] – Mode of access: <http://www.cdc.gov/tb/topic/laboratory/mddrusersguide.pdf> (Accessed on June 16, 2016).
- [30] WHO (2013). Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children, Policy update [Electronic resource] – Mode of access: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf?ua=1) (Accessed on May 17, 2016).
- [31] Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults / K.R. Steingart, I. Schiller, D.J. Horne et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – Vol. 1. – 1–166.
- [32] Implementation of genotype MTBDRplus reduces time to multidrug-resistant tuberculosis therapy initiation in South Africa / K.R. Jacobson, D. Theron, E.A. Kendall et al. // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 56. – P. 503.
- [33] First evaluation of an improved assay for molecular genetic detection of tuberculosis as well as RMP and INH resistances / V. Crudu, E. Stratan, E. Romanenco et al. // J Clin Microbiol. – 2012. – Vol. 50. – №4. – P. 1264–1269.
- [34] Significant clinical impact of a rapid molecular diagnostic test (GenoType MTBDRplus assay) to detect multidrug-resistant tuberculosis / M. Kipiani, V. Mirtskhulava, N. Tukvadze et al. // Clin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 59. – P. 1559–66.
- [35] Comparative Evaluation of GenoType MTBDRplus Line Probe Assay with Solid Culture Method in Early Diagnosis of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) at a Tertiary Care Centre in India / R.N. Yadav, B.K. Singh, S.K. Sharma, et al. // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8(9). – e72036.
- [36] Magnitude of Gene Mutations Conferring Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis Isolates from Lymph Node Aspirates in Ethiopia / F. Biadglegne, B. Tessema, A.C. Rodloff, U. Sack // Int. J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 10. – P. 1589–1594.
- [37] The diagnostic accuracy of the GenoType® MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs / G. Theron, J. Peter, M. Richardson et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. Vol. 10. – CD010705.

## References

- [1] Ohliad situatsii z tuberkulozu [Overview of the situation of tuberculosis]. Proceedings of the 46 th World Conference on Lung Health. Retrieved from: <http://stbcu.com.ua/2015/sytuatsia/>. [in Ukrainian].
- [2] Feshchenko, Yu. I., & Melnyk, V. M. (2013) *Orhanizatsiia kontroliu za khimio rezystentnym tuberkulozom Vyrobynyche vydannia [Company for control of MDR tuberculosis. Production edition]*. Kyiv: Zdorovia [in Ukrainian].
- [3] (2015). *Tuberkuloz v Ukraini: analitychno-statystychnyi dovidnyk [Tuberculosis in Ukraine: analytical and statistical]*. Kyiv: Blank-Pres. Retrieved from [http://www.slideshare.net/Ukraine\\_CDC/2014-52881494](http://www.slideshare.net/Ukraine_CDC/2014-52881494). [in Ukrainian].
- [4] Filatova, O. V., & Boyko M. G. (2013). Rol henetychnykh doslidzhen v likuvanni tuberkulozu [Role of Genetic Researches in Tuberculosis Treatment]. *Visnyk problem biolohii i medytyny*, 1, 2(99), 221–223. [in Ukrainian].
- [5] Yerokhin, V. V. & Chernousova, L. N. (2011). Znachenie molekulyarno-genetycheskikh issledovanij v modernizatsii ftiziatrii [Significance of molecular genetics tests for modernization of phziatry]. *Ftiziatriya i pul'monologiya*, 2(2), 52–53. [in Ukrainian].
- [6] Raznatovskaya, E. N., Khudyakov, G. V., & Gricova N. A. (2016). Molekulyarno-genetycheskie metody diagnostiki i ikh ispol'zovanie vo ftiziatrii [Molecular genetic diagnostic methods and their use in TB]. *Suchasni medychni tekhnolohii*, 2, 63–71. [in Russian].
- [7] Zhurylo, O. A., Barbova, A. I., Hlushkevych, T. H., & Tretiakova, L. V. (2012). *Standarty bakteriolozhichnoi diahnozyky tuberkulozu v laboratoriyakh protytuberkuloznykh zakladiv Ukrainy: navchalnyi posibnyk dlia fakhivtsiv bakteriolozhichnykh laboratorii zakladiv protytuberkuloznoi sluzhby Ukrainy [Standards bacteriological diagnosis of tuberculosis in the laboratory TB facilities Ukraine: a manual for professionals bacteriological laboratories TB service institutions of Ukraine]*. Kyiv [in Ukrainian].
- [8] Nakaz MOZ Ukrainy «Ukraina. MOZ. Unifikovanyi klinichni protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy doroslym "Tuberkuloz"» vid 04.09.2014 r. №620 [Order of the Ministry of Health of Ukraine Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for adults "Tuberculosis" from Semptember, 4, 2014, №620]. [in Ukrainian].
- [9] Zhurylo, O. A., Barbova, A. I., Cherenko, S. O., et al. (2013). *Alhorytm diahnozyky khimio rezystentnoho tuberkulozu z kompleksnym vykorystanniam heno- ta fenotypichnykh metodiv v bakteriolozhichnykh laboratoriyakh protytuberkuloznykh zakladiv Ukrainy: metodychni rekomendatsii [Algorithm for diagnosis of tuberculosis himiorezistentnoho integrated use of geno – and phenotypic methods in bacteriological laboratories TB facilities Ukraine: guidelines]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [10] Melnyk, V. M., Matushevych, V. H., Novozhylova, I. O., Yukhymets, V. O., Lynnyk, M. I., Antonenko, L. F. et al. (2014). *Orhanizatsiia vyjavlennia ta likuvannia khvorykh na khimio rezystentnyi tuberkuloz [Organization detection and treatment of tuberculosis himiorezistentnyy]*. Kyiv. [in Russian].
- [11] Raznatovskaia, Ye. N., Mykhailova, A. A., & Kostenko, I. A. (2015). E'fektivnost' Genexpert MTB/RIF u bol'nykh s novymi sluchayami i recidivami tuberkuleza legkikh. [Efficiency of Genexpert MTB/RIF in patients with newly diagnosed and recurrent pulmonary tuberculosis]. *Aktual'naya infektologiya*, 2, 55–57. [in Ukrainian].
- [12] Nosova, E. Yu., Krasnova, M. A., Galkina, K. Yu., Makarova, M. V., Litvinov, V. I., & Moroz, A. M. (2013). Sravnitel'naya otsenka e'fektivnosti molekulyarnykh test sistem "TB-Biochip", "Xpert® MTB/RIF" i "GenoType MTBDRplus" dlya bystrogo opredeleniya mutatsij, otvetstvennykh za lekarstvennyuyu ustojchivost' Mycobacterium tuberculosis complex (v respiratornom materiale pacientov moskovskogo regiona) [Comparing performance of "TB-Biochip", "Xpert® MTB/RIF" and "GenoType MTBDRplus" assays for fast identification of mutations in the Mycobacterium tuberculosis complex in sputum from tb patients]. *Molekulyarnaya biologiya*, 47(2), 267–274. [in Russian]. doi: 10.7868/S0026898413010102.
- [13] Cherenko, S. O., Varytska, N. A., Barbova, A. I., & Trofimova, P. S. (2014). Kontynhenty khvorykh z hrup vysokoho ryzyku shchodo multyrezys-

- тентного туберкулозу Rif+ за результати обстеження кхворих за допомогою Genexpert MTB/RIF [Contingent of patients at high risk of multidrug-resistant tuberculosis Rif+ from the results of the survey of patients using GenExpert MTB/RIF]. *Tuberkuloz, lehenivi khvoroby, VIL-infektsiia*, 4(19), 29–33. [in Ukrainian].
- [14] Barbova, A. I., Zhurylo, O. A., Zhrebko, N. M., & Chaika, A. O. (2014). *Poriadok vykorystannia molekuliarno-henetychnykh metodiv u laboratoriiakh z diahnostyky tуберкулозу v Ukraini [The procedure for using molecular genetic techniques in the laboratory diagnosis of tuberculosis in Ukraine]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [15] Ignat'eva, O. A. (2015). *Lekarstvennaya ustojchivost' shtamov M. tuberculosis i optimizatsiya diagnosticheskikh algoritmov na primere Samarskoy oblasti (Dis...kand. biol. nauk)*. [Drug resistance of M. tuberculosis strains and optimization of diagnostic algorithms as an example of the Samara region Dr. biol. sci. diss.]. Samara [in Russian].
- [16] Balabanova, Ja. M., Drobnievskij, F., Fedorin, I. M., Malomanova, N. A., & Ignat'eva, O. A. (2011). Optimizatsiya laboratornoj diagnostiki tuberkuleza s ispol'zovaniem sovremennykh bakteriologicheskikh i molekulyarno-geneticheskikh metodov [Optimization of the laboratory diagnosis of TB using modern bacteriology and molecular genetic methods]. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkikh*, 2, 36–43. [in Russian].
- [17] Nikolaevskij, V. V., Balabanova, Ya. M., Mironova, S. A., Fedorin, I. M., Malomanova, N. A., Ignat'eva, O. A., et al. (2010). Chuvstvitel'nost' i specifichnost' molekulyarno-geneticheskoy test-sistemy Hain MTBDRplus dlya e'kspres- diagnostiki lekarstvennoj chuvstvitel'nosti mikobakterij tuberkuleza na materiale mokroty [The sensitivity and specificity of molecular genetic test systems Hain MTBDRplus for rapid diagnosis of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility testing from the sputum]. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkikh*, 4, 28–34. [in Russian].
- [18] Eliseev, P. I., Tarasova I. V., Gorina G. P., et al. (2010). Sravnitel'naya kharakteristika metodov Genotype MTBDRplus i absol'yutnykh koncentracij na srede Levenshtejyna-Yensena pri opredelenii lekarstvennoj chuvstvitel'nosti vzbuditelya tuberkuleza [Comparative characteristics of methods Genotype MTBDRplus and absolute standart on Lowenstein-Jensen medium in determining the drug sensitivity of tuberculosis pathogen]. *Sovershenstvovanie medicinskoj pomoschi bol'nyh tuberkulezom*. Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference. Saint Petersburg [in Russian].
- [19] Adambekova, A. D. (2013). Kharakteristika mutacij gena rpoB, vyzvayuschego razvitie rezistentnosti k rifampicinu na territorii Kyrgyzskoj respubliky [Characteristic of gene mutations rpoB, causing the development of resistance to rifampicin in the Kyrgyz republic]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossijskogo Slavyanskogo Universiteta im. B. El'cina*, 11(13), 22–24. [in Russian].
- [20] Eliseev, P. I., Tarasova, I. V., Nikishova, E. I., & Maryandyshv, A. O. (2013). Rezul'taty primeniya metoda Genotype MTDRSL dlya opredeleniya lekarstvennoj chuvstvitel'nosti vzbuditelya tuberkuleza k e'tambutolu, ofloksacinu, kanamicinu, i kapreomicinu v Arkhangel'skoy oblasti [Results of using the genotype MTDRSL test to detect drug susceptibility in tuberculosis pathogen to ethambutol, ofloxacin, canamycin, and capreomycin in the arkhangel'sk region]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, 1, 32–36. [in Russian].
- [21] World Health Organization. Global TB database. WHO, Geneva. Retrieved from [https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Report&name=%2FWHO\\_HQ\\_Reports%2F2FG2%2FPROD%2FEXT%2F2FT-BCountryProfile&ISO2=UA&LAN=RU&outtype=html](https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Report&name=%2FWHO_HQ_Reports%2F2FG2%2FPROD%2FEXT%2F2FT-BCountryProfile&ISO2=UA&LAN=RU&outtype=html).
- [22] (2015). World Health Organization. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. WHO, Geneva Retrieved from <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2014.pdf>.
- [23] Bastard, M., Sanchez-Padilla, E., Hewison, C., Hayrapetyan, A., Khurkhumal, S., Varaine, F., & Bonnet, M. (2015). Effects of treatment interruption patterns on treatment success among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Armenia and Abkhazia. *J Infect Dis*, 211, 1607. doi: 10.1093/infdis/jiu551.
- [24] (2016). World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. WHO, Geneva Retrieved from <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250444/1/19789241565394-eng.pdf?ua=1>.
- [25] (2012) World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. Source: Global tuberculosis database, WHO.
- [26] (2012) World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. WHO document WHO/HTM/TB/2012.6. Geneva.
- [27] (2016) World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs: Policy guidance. WHO, Geneva. Retrieved from <http://www.who.int/tb/WHOPolicyStatementSLLPA.pdf?ua=1> (Accessed on May 23, 2016).
- [28] Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis. Retrieved from <http://www.cdc.gov/tb/topic/laboratory/> (Accessed on June 16, 2016).
- [29] (2012) Centers for Disease Control and Prevention. Reference Laboratory Division of TB Elimination Laboratory User Guide for U.S. Public Health Laboratories: Molecular Detection of Drug Resistance (MDDR) in Mycobacterium tuberculosis Complex by DNA Sequencing (Version 2.0), June 2012. Retrieved from <http://www.cdc.gov/tb/topic/laboratory/mddrusersguide.pdf> (Accessed on June 16, 2016).
- [30] (2013) World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. WHO, Geneva. Retrieved from [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf?ua=1) (Accessed on May 17, 2016).
- [31] Steingart, K. R., Schiller, I., Horne, D. J., Pai, M., Boehme, C. C., & Dendukuri, N. (2014). Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, 1–166. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub3.
- [32] Jacobson, K. R., Theron, D., Kendall, E. A., Franke, M. F., Barnard, M., van Helden, R. M., et al. (2013). Implementation of genotype MTBDRplus reduces time to multidrug-resistant tuberculosis therapy initiation in South Africa. *Clin Infect Dis*, 56, 503. doi: 10.1093/cid/cis920.
- [33] Crudu, V., Stratan, E., Romanenco, E., Allerheiligen, V., Hillemann, A., & Moraru, N. (2012). First evaluation of an improved assay for molecular genetic detection of tuberculosis as well as RMP and INH resistances. *J Clin Microbiol*, 50(4), 1264–1269. doi: 10.1128/JCM.05903-11.
- [34] Kipiani, M., Mirtskhulava, V., Tukvadze, N., Magi, M., Blumberg, H. M., & Kempker, R. R. (2014). Significant clinical impact of a rapid molecular diagnostic test (Genotype MTBDRplus assay) to detect multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 59, 1559–66. doi: 10.1093/cid/ciu631.
- [35] Yadav, R. N., Singh, B. K., Sharma, S. K., Sharma, R., Soneja, M., Sreenivas, V., et al. (2013). Comparative Evaluation of GenoType MTBDRplus Line Probe Assay with Solid Culture Method in Early Diagnosis of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) at a Tertiary Care Centre in India. *PLOS ONE*, 8(9), e72036. doi: 10.1371/journal.pone.0072036.
- [36] Biadlegne, F., Tessema, B., Rodloff, A. C., & Sack, U. (2013). Magnitude of Gene Mutations Conferring Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis Isolates from Lymph Node Aspirates in Ethiopia. *Int. J. Med. Sci*, 10, 1589–1594. doi: 10.7150/ijms.6806.
- [37] Theron, G., Peter, J., Richardson, M., Barnard, M., Donegan, S., Warren, R., et al. (2014). The diagnostic accuracy of the GenoType® MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD010705. doi: 10.1002/14651858.CD010705.pub2.

#### Відомості про авторів:

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, доцент, професор каф. фізіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ясінський Р. М., канд. мед. наук, асистент каф. фізіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Конакова О. В., канд. мед. наук, асистент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Жан-Люк Берланд, дослідник, Фонд Мерсьє, Лабораторія патогенних збудників, Франція.

Марі Гуйєр, дослідник, Фонд Мерсьє, Лабораторія патогенних збудників, Франція.

#### Сведения об авторах:

Разнатовская Е. Н., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. физиотри и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ясинский Р. Н., канд. мед. наук, ассистент каф. физиотри и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Конакова О. В., канд. мед. наук, ассистент каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Жан-Люк Берланд, исследователь, Фонд Мерсьє, Лаборатория патогенных возбудителей, Франция.

Мари Гуйер, исследователь, Фонд Мерсьє, Лаборатория патогенных возбудителей, Франция.

#### Information about authors:

Raznatovska O. M., Associate Professor, MD, Professor of Department of Phthisiology and Pulmonology Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Yasinskiy R. N., PhD, Assistant of the Department of Phthisiology and Pulmonology Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Konakova O. V., PhD, Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Jean-Luc Berland, Researcher, Fondation Mérieux, Emerging Pathogens Laboratory (EPL), France.

Marie Gauhier, Researcher, Fondation Mérieux, Emerging Pathogens Laboratory (EPL), France.

---

**Фінансування:** матеріально-технічне забезпечення науково-дослідної роботи — Фонд Мерьє (Франція), на підставі меморандуму між Запорізьким державним медичним університетом (Україна) та Фондом Мерьє (Франція), 2015.

**Funding:** material and technical support of research has been granted by Fondation Mérieux (France) on the basis of a memorandum between Zaporizhzhia State Medical University (Ukraine) and Fondation Mérieux (France), 2015.

---

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

---

Надійшло до редакції / Received: 03.02.2017

Після доопрацювання / Revised: 13.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 24.02.2017

## Характеристика опортуністичних інфекцій, що виникають при III–IV стадії у ВІЛ-інфікованих

М. О. Андрушак

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

**Мета роботи** – проаналізувати основні групи опортуністичних інфекцій, що характерні для III–IV стадії ВІЛ-інфекції.

Висвітлено основні групи супутніх захворювань, що виникають на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Розглянуті шляхи виникнення, клінічні симптоми, тяжкість перебігу та ускладнення. Наведені дані  $CD_4$  по основних групах ко-інфекцій і вплив антиретровірусної терапії на перебіг опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих. За оцінкою UNAIDS і ВООЗ, ВІЛ-інфекція та асоційовані з нею захворювання залишаються однією з головних причин смерті. У найближчі десятиліття, як і раніше, вони відіграватимуть важливу роль у світових показниках передчасної смертності. Як відомо, характерною особливістю ВІЛ-інфекції є розвиток опортуністичних захворювань і поліорганных уражень на тлі розвитку прогресуючого імунodefіциту. Органопатологія, що розвивається при цьому, є поліетиологічною. У результаті цього лікарям практично всіх спеціальностей усе частіше доводиться стикатися з різними ураженнями органів і систем, у тому числі – з ураженням нирок, що може розвинути у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Терапія, яка призначається хворим на ВІЛ-інфекцію, як правило, є багатокомпонентною. Імунodefіцитному стану у ВІЛ-інфікованих пацієнтів притаманні мікст-інфекції, котрі відзначаються певними особливостями клінічних проявів. Необхідно врахувати взаємодію препаратів, їхню токсичність, високий ризик тяжких побічних ефектів. Ця проблема може вирішуватися шляхом удосконалення схем призначення препаратів з урахуванням особливостей перебігу захворювання в кожного пацієнта зокрема.

**Висновки.** Опортуністичні інфекції у ВІЛ-інфікованих – унікальна група захворювань, які розвиваються на тлі імунodefіцитного стану та значно відрізняються від інших інфекційних хвороб. Унікальність полягає в особливостях клінічних проявів і вимог до призначеної терапії. Опортуністичні інфекції є основною причиною уражень і летальних наслідків у хворих на ВІЛ-інфекцію. Від своєчасної діагностики ко-інфекцій залежить успіх лікування та тривалість життя хворих, а також виконання профілактичних заходів. Враховуючи великий спектр ко-інфекцій, необхідно приділяти чималу увагу встановленню етіологічного фактора хвороби. Схильність до поліорганных і системних уражень потребує диференціальної діагностики з використанням сучасних методів досліджень, зокрема специфічних імунологічних і серологічних.

## Характеристика опортуністических инфекций, возникающих при 3-4 стадии у ВИЧ-инфицированных

М. А. Андрушак

**Цель работы** – проанализировать основные группы опортуністических инфекций, которые характерны для 3–4 стадии ВИЧ-инфекции.

Освещены основные группы сопутствующих заболеваний, которые возникают на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Рассмотрены пути возникновения, клинические симптомы, тяжесть течения и осложнения. Приведены данные  $CD_4$  по основным группам ко-инфекций и влияние антиретровирусной терапии на течение опортуністических инфекций у ВИЧ-инфицированных. По оценке UNAIDS и ВОЗ, ВИЧ-инфекция и ассоциированные с ней заболевания остаются одной из лидирующих причин смерти. В ближайшие десятилетия, как и раньше, они будут играть важную роль в мировых показателях преждевременной смертности. Как известно, характерной особенностью ВИЧ-инфекции является развитие опортуністических заболеваний и полиорганных поражений на фоне развития прогрессирующего иммунодефицита. Органопатология, развивающаяся при этом, является полиэтиологической. В результате этого врачам практически всех специальностей всё чаще приходится сталкиваться с различными поражениями органов и систем, которые могут развиваться у больных ВИЧ-инфекцией.

Терапия, которая назначается больным ВИЧ-инфекцией, как правило, является многокомпонентной. Для иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных пациентов характерны микст-инфекции, которые отмечаются определёнными особенностями клинических проявлений. Необходимо учесть взаимодействие препаратов, их токсичность, высокий риск тяжёлых побочных эффектов. Эта проблема может быть решена путём усовершенствования схем назначения препаратов с учётом особенностей течения заболевания у каждого пациента в частности.

**Выводы.** Опортуністические инфекции у ВИЧ-инфицированных – уникальная группа заболеваний, которые развиваются на фоне иммунодефицита и значительно отличаются от других инфекционных болезней. Уникальность заключается в особенностях клинических проявлений и требований к назначенной терапии. Опортуністические инфекции являются основной причиной поражений и летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией. От своевременной диагностики ко-инфекции зависит успех лечения и продолжительность жизни больных, а также проведение профилактических мероприятий. Учитывая большой спектр ко-инфекции, необходимо уделять особое внимание установлению этиологического фактора болезни. Склонность к полиорганным и системным поражениям требует проведения дифференциальной диагностики с использованием современных методов исследований, в частности специфических иммунологических и серологических.

**Ключові слова:**

ВІЛ-інфекція, опортуністичні інфекції, криптококоз, пневмоцистна пневмонія, гістоплазмоз.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 217–220

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95743

E-mail: r\_andrushak@mail.ru

**Ключевые слова:**

ВИЧ-инфекция, опортуністические инфекции, криптококкоз, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 217–220

**Key words:**

HIV, opportunistic infections, cryptococcosis, pneumocystis pneumonia, histoplasmosis.

**Zaporozhye**

medical journal

2017; 19 (2), 217–220

**Characteristics of the opportunistic infections in patients with HIV-infection 3-4 stage**

M. O. Andrushchak

**Objective:** To analyze the main opportunistic infections group characteristic in patients with HIV-infection 3–4 stage.

The article is dedicated to the basic characteristics of the related diseases that occur in the later stages of HIV infection. Ways of origin, clinical symptoms, severity and complications were discussed. According to UNAIDS not HIV-infection but associated diseases one of the leading causes of death in these patients. In the next decade, as before, these diseases will play a significant role in global average premature mortality. As it is known, a feature of HIV is to lead to the development of the opportunistic infections and multiple organ lesions on a background of progressive immunodeficiency. As a result, doctors of all specialties increasingly have to deal with various diseases of organs and systems, which can develop in patients with HIV infection.

Therapy, which is intended for patients with HIV infection, is usually different. Interaction of drugs and their toxicity, high risk of serious side effects should be noted. This problem can be solved by improving prescribing schemes taking into account the features of the disease in each case specifically.

**Conclusions.** Opportunistic infections in HIV-infected – a unique group of diseases that develop on the background of immunodeficiency state and differ significantly from other infectious diseases. The uniqueness lies in the peculiarities of clinical manifestations and requirements of the prescribed therapy. Opportunistic infections are the major cause of lesions and lethal effects in patients with HIV infection. From early diagnosis of co-infection treatment depends on the success and longevity of patients, as well as preventive measures. Tendency to multiple organ and systemic lesions require differential diagnosis with modern research techniques, including specific immunological and serological methods.

ВІЛ-інфекція є однією з найсерйозніших проблем, що постали перед людством у ХХ столітті. За роки свого існування вона перетворилась із захворювання, що уражає окремі контингенти населення, на повномасштабну епідемію, котра охопила всі країни світу. З кожним роком кількість ВІЛ-інфікованих невпинно зростає [1].

За період 1987–2016 (6 міс) рр. серед громадян України зареєстровано 287 968 ВІЛ-інфікованих осіб, у тому числі 88 075 випадків захворювання на термінальну стадію ВІЛ-інфекції, та 39 885 випадків смерті від захворювань, що зумовлені СНІДом. Станом на 01.07.2016 р. у ЗОЗ служби профілактики та боротьби зі СНІДом під медичним наглядом перебувало 130 410 ВІЛ-інфікованих громадян України, з них 36 474 особи – із діагнозом СНІД. Показник поширеності ВІЛ-інфекції становив 306,8 на 100 тис. населення та на 5,6 % вищий від інтенсивного показника за відповідний період минулого року (291,3). Показник поширеності СНІДу становив 85,8 на 100 тис. населення та зріс проти показника відповідного періоду минулого року (73,8) на 16,2%. За 6 місяців 2016 р. в Україні відзначалось збільшення кількості зареєстрованих ВІЛ-інфікованих громадян, взято на облік 7 610 ВІЛ-інфікованих осіб, що на 2,1 % більше, ніж за аналогічний період 2015 р. (7 453 особи). Рівень захворюваності на ВІЛ-інфекцію у країні зріс на 2,5% та становив 17,8 на 100 тис. населення проти 17,4 у відповідний період 2015 р. [2].

**Мета роботи**

Проаналізувати основні групи опортуністичних інфекцій, що характерні для III–IV стадії ВІЛ-інфекції.

Опортуністичні інфекції (ОІ) є ознакою зниження функції імунної системи. Основним лабораторним критерієм оцінювання тяжкості й прогностичним перебігом ВІЛ-інфекції на сучасному етапі є визначення рівня  $CD_4$ , що дає змогу оцінити стан імунodefіциту, котрий виник у хворого, визначити ймовірність розвитку ОІ, необхідність призначення ВААРТ [3]. Більшість небезпечних для життя ОІ у ВІЛ-інфікованих з'являються тоді, коли рівень  $CD_4$  нижче ніж 200 клітин/мм<sup>3</sup>. ОІ є найпоширенішою причиною

смерті для людей із ВІЛ-інфекцією. ОІ поділяються на грибові, вірусні, паразитарні та інші захворювання (пухлини), а також за органами та системами, які вони вражають.

**Криптококовий менінгіт.** Криптококоз викликається дріжджоподібним грибом роду *Cryptococcus*, який містить велику кількість підвидів. *Sneoforman* є патогенним для людини. Криптококоз виявляється у 60–90 % хворих на ВІЛ-інфекцію. Ураження ЦНС відбувається на стадії СНІДу, на тлі генералізованої форми криптококозу. Основні симптоми – підвищення температури тіла до 39 °С, сильний головний біль, судоми, гіперстезії (слухові, зорові, тактильні). Унаслідок цих змін порушується відтік ліквору від шлуночків і субарахноїдального простору, що призводить до розвитку оклюзійної гідроцефалії. Особливості захворювання проявляються в тяжкості клінічних симптомів і високій летальності. Під час криптококового менінгоенцефаліту летальність у ВІЛ-інфікованих пацієнтів сягає 100 %, 30–60 % випадків завершуються летально протягом наступних 12 місяців навіть при призначенні лікування. Криптококи можуть уражати легені, при цьому розвивається криптококоз легень, що характеризується зниженням маси тіла, лихоманкою, кашлем, виділенням мокрот, появою загрудинного болю. На рентгенограмі наявні інфільтрати дифузного характеру, з ураженням кореня легень [4–7].

Під час ураження шкіри у хворих на ВІЛ-інфекцію утворюються виразково-некротичні папули, які мають як локальний, так і дифузний характер. Дисемінований криптококоз у ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігається при різко вираженому імунodefіциті (зниженні  $CD_4$  лімфоцитів менше ніж 100 клітин/мкл), у вигляді генералізованої форми з ураженням ЦНС та інших внутрішніх органів і характеризується тяжким прогресуючим перебігом [6–7].

**Криптоспоридіоз.** Криптоспоридія – група облигатних паразитів, що належать до типу *Apicomplexa*, що паразитують у кишкового епітелію ссавців, включаючи людину.

У людини криптоспоридія найчастіше уражають дистальні відділи тонкої кишки, хоча в осіб з імунodefіцитом вони можуть вражати будь-які відділи ШКТ від шлунка до прямої кишки, а також жовчні протоки, підшлункову

залозу, дихальну систему [8–10]. Основними клінічними проявами криптоспоридіозу у ВІЛ-інфікованих є тривала діарея з розвитком синдрому мальабсорбції, що призводить до втрати маси тіла пацієнтів, а іноді – до дегідратації.

Крипоспоридіоз частіше має перебіг у вигляді спазмування шлунка, нудоти, втоми, втрати апетиту, блювоти. Ця інфекція важко піддається лікуванню та не має ніякого ефективного лікування [11–12].

Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія (PML) – рідкісний розлад нервової системи, що викликаний вірусом JC і призводить до руйнування мієлінової оболонки, яка покриває нервові клітини. Симптоми: розумова деменція, погіршення або втрата зору, порушення мови та нездатність координувати рухи, параліч і врешті-решт – кома. У рідкісних випадках можуть спостерігатись судоми. Це захворювання може виникнути тоді, коли  $CD_4$  + Т-клітин падає нижче ніж 200 клітин/мкл [13–14].

**Кокцидіодоз** – інфекційне захворювання, що викликається грибом *Coccidioides immitis*. Людина інфікується під час вдихання спор із пилом. Хвороба є ендемічною в західній півкулі – Північній і Латинській Америці, в Європі – поодинокі завезені випадки.

Найбільш властивим для кокцидіодозу є ураження легень. У хворих на ВІЛ-інфекцію специфічна пневмонія нагадує туберкульоз (лихоманка, кашель зі слизово-гнійним харкотинням, кровохаркання, на рентгенограмах картина пневмонії, під час важкого перебігу – каверни у верхівках легень).

Наявність дисемінованого позалегенового кокцидіодозу є маркером СНІДу; вогнища некрозу, що зумовлені дією *Coccidioides immitis*, призводить до виникнення на шкірі (виразок), м'яких тканинах (абсцесів), нирках, суглобах, лімфовузлах, селезінці та печінці, головному мозку (гнійних менингітів, абсцесів). Процес розвивається бурхливо, смерть настає за 1–1,5 місяця [14]. Діагноз встановлюємо на підставі виявлення типових сферул у патологічному матеріалі (гній, біоптати з уражених тканин); а при генералізації процесу – у спинномозковій рідині, крові.

**Гістоплазмоз (ГП)** – інфекційне захворювання серед пацієнтів із пізніми стадіями ВІЛ-інфекції. Викликає серйозну захворюваність і смертність в ендемічних районах, особливо в умовах обмежених ресурсів. ГП є СНІД-індикаторним захворюванням у 50 % осіб. Пацієнти, які не отримують ВААРТ, мають більший ризик для розвитку ГП. Збудником ГП є диморфний гриб *Histoplasma Capsulatum*. У ВІЛ-інфікованих ГП має перебіг у вигляді субклінічного системного захворювання з неспецифічними проявами при вираженому імунodefіциті ( $CD_4$ -клітин <100 кл/мкл) [15].

У більшості хворих спостерігається лімфаденопатія, слабкість, надмірне виділення поту вночі, гіпертермія, задуха, кашель, болі в животі, втрата маси тіла, гепатоспленомегалія. Знижується кількість лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів у кістковому мозку. Уражені слизові оболонки порожнини рота, шкіра (проявляються макуло-папульозним висипом або гранульоматозною енантемою з індурацією країв, що локалізуються на язичку, губах, яснах, твердому та м'якому піднебінні) [16]. Ураження ЦНС проявляється психічними розладами й

рідше – порушенням черепних нервів.

Діагноз ГП підтверджують виявленням круглих клітин, що розташовані внутрішньо та позаклітинно у гнійних виділеннях із виразок, мокроти, крові, спинномозкової рідини. У діагностиці захворювання допомагають РЗК, РА та інші серологічні реакції [16].

**Пневмонія** – одна з поширених ОІ при ВІЛ-інфекції. Характерна ознака ( $CD_4$  + Т-клітин падає нижче ніж 200 клітин/мкл).

**P. Carinii** (пневмоцистна) залишається однією з основних причин захворюваності та смертності в поєднанні з вірусом імунodefіциту людини. Діагноз може бути досягнутий здебільшого за допомогою спеціалізованих методів: імунocyтoхімії, полімеразної ланцюгової реакції [16–18].

Описано дві форми пневмоній у ВІЛ-інфікованих – лімфоїдна та неспецифічна. Лімфоїдна (ІП) часто виявляється в дітей (у дорослих – тільки в 1 % випадків). Захворювання має безсимптомний перебіг, характеризується лімфоцитарною інфільтрацією легень, що зумовлена, ймовірно, поліклональною активацією лімфоцитів під дією ВІЛ-інфекції або цитомегаловірусної інфекції. У половині випадків діагноз вдається встановити за допомогою трансbronхіальної біопсії, в інших випадках – за допомогою відкритої біопсії легень. Зазвичай, захворювання минає самостійно, без спеціального лікування. У важких випадках призначають короткий курс лікування глюкокортикоїдами.

Неспецифічна розвивається в 50 % дорослих, які хворіють на ВІЛ-інфекцію. Під час гістологічного дослідження виявляють периваскулярні й перибронхіальні інфільтрати, що складаються з лімфоцитів і плазматичних клітин. Захворювання проявляється гарячкою, непродуктивним кашлем, іноді – незначним болем у грудях. У половини хворих на рентгенограмах грудної клітини будь-які зміни відсутні, в інших виявляють незначну сітчасту перебудову легеневого малюнка. Це захворювання також минає самостійно без лікування. Найчастіша рентгенологічна ознака ураження легень, що виникає на тлі ВІЛ-інфекції, – це двобічна сітчаста перебудова легеневого малюнка [19–20].

**Туберкульоз (ТБ)** – одна з найпоширеніших ОІ. Викликається *Micobacteriaceae*. Передається, коли людина з активною формою ТБ кашляє або чхає, випускаючи мікроскопічні частинки в повітря. Під час вдихання цих частинок може відбутися зараження.

Після зараження туберкульозом більшість людей залишаються здоровими. Люди з латентною інфекцією є ні хворими, ні заразними. У всякому разі, в них є потенціал, щоб стати хворими з активною формою ТБ. Це може статись на будь-якому рівні  $CD_4$  + Т-клітин, але особливо, коли  $CD_4$  + Т-клітин падає нижче ніж 350 клітин/мкл. Це бактеріальна інфекція, яка може призвести до постійної лихоманки, пітливості, втоми, втрати ваги, анемії, болю в животі, запаморочення, діареї та слабкості. Ризик дисемінованого туберкульозу безпосередньо пов'язаний з тяжкістю імуносупресії [14].

## Висновки

1. Опортуністичні інфекції у ВІЛ-інфікованих – унікальна група захворювань, що розвиваються на тлі імунodefіцитного стану та набагато відрізняються

від інших інфекційних хвороб. Унікальність полягає в особливостях клінічних проявів і вимог до призначеної терапії. Опортуністичні інфекції є основною причиною уражень і летальних наслідків у хворих на ВІЛ-інфекцію. Від своєчасної діагностики ко-інфекцій залежить успіх лікування та тривалість життя хворих, а також виконання профілактичних заходів.

2. Враховуючи великий спектр опортуністичних інфекцій, необхідно приділяти велику увагу встановленню етіологічного фактора хвороби. Схильність до поліорганичних і системних уражень потребує здійснення диференціальної діагностики з використанням сучасних методів досліджень, зокрема специфічних імунологічних і серологічних.

### Список літератури

- [1] ВІЛ-інфекція в Україні. Інф. бюлетень №31. – К. : МОЗ України, Інф. Центр профілактики і боротьби зі СНІДом, 2009. – 2 с.
- [2] ВІЛ-інфекція в Україні. Інф. бюлетень №46. – К. : МОЗ України, Інф. Центр профілактики і боротьби зі СНІДом, 2016. – 3 с.
- [3] Меленко С.Р. Перехід криоглобулінемії при антиретровірусній терапії ВІЛ-інфекції / С.Р. Меленко, В.Д. Москалюк, Ю.М. Лесюк // Вісник наукових досліджень. – 2010. – №3. – С. 31–35.
- [4] Меленко С.Р. ВІЛ-інфекція / СНІД – проблеми і перспективи // С.Р. Меленко, В.Д. Москалюк // Інфекційні хвороби. – 2008. – №2. – С. 98–100.
- [5] Клишко Н.Н. Микозы: диагностика, лечение: руководство для врачей / Н.Н. Клишко. – М., 2007. – 336 с.
- [6] Васильева Н.В. Криптококки и криптококкоз на современном этапе / Н.В. Васильева // Проблемы медицинской микологии. – 2002. – Т. 4. – №2. – С. 45–46.
- [7] Лессовой В.С. Микозы центральной нервной системы (обзор) / В.С. Лессовой, А.В. Липницкий // Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т. 10. – №1. – С. 3–7.
- [8] Dillingham R. Cryptosporidiosis: epidemiology and impact / R. Dillingham, A. Lima, R. Guerrant // *Microbes and Infection*. – 2004. – Vol. 4. – P. 1059–1066.
- [9] Fayer R. Cryptosporidium and Cryptosporidiosis, Second Edition / R. Fayer, L. Xiao. – Boca Raton, New York : CRC Press, 2007. – 560 p.
- [10] Cryptosporidiosis / X.M. Chen et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – №22. – P. 1723–1731.
- [11] Cryptosporidium species: preliminary descriptions of the prevalence and genotype distribution among school children and hospital patients in the Vendaregion, Limpopo Province, South Africa / A. Samie, P. Bessong, C. Obi, et al. // *Exp. Parasitol.* – 2006. – Vol. 114. – P. 314–322.
- [12] Asymptomatic Cryptosporidium hominis infection among human immunodeficiency virus-infected patients in Tanzania / E. Houpt, O. Bushen, N. Sam, et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2005. – Vol. 73. – P. 520–522.
- [13] Tavazzi E. Progressive multifocal leukoencephalopathy: an unexpected complication of modern therapeutic monoclonal antibody therapies / E. Tavazzi, P. Ferrante, K. Khalili // *Clin Microbiol Infect.* – 2011. – Vol. 17(12). – P. 1776–1780.
- [14] Москалюк В.Д. ВІЛ-інфекція/СНІД / В.Д. Москалюк, С.Р. Меленко. – Чернівці : Видавництво Буковинського державного медичного університету, 2012. – 190 с.
- [15] Histoplasmosis and AIDS co-infection / A. Orsi, L. Nogueira, A. Chrusciak-Talhari, et al. // *An Bras Dermatol.* – 2011. Vol. 86. – №5. – P. 1025–1026.
- [16] Меленко С.Р. Вірусні Ко-інфекції у хворих на ВІЛ-інфекцію / С.Р. Меленко // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14. – №2(54). – С. 63–65.
- [17] Чорновіл А.В. Інфекційні хвороби / А.В. Чорновіл, Р.Ю. Грицко. – К.: Медицина, 2010. – С. 329–330.
- [18] Інфекційні хвороби / за ред. О.А. Голубовської. – К. : Медицина, 2012. – С. 322.
- [19] Клінічний протокол лікування опортуністичних інфекцій у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – 74 с.
- [20] Javed F. Pneumocystiscarinii Infection. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* / F. Javed // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2004. – Vol. 128. – №9. – P. 1023–1027.
- [21] (2009). *VIL-infektsiia v Ukraini. Inf. biuleten* №31. [HIV infection in Ukraine. Inf. Bulletin number 31]. Kyiv [in Ukrainian].
- [22] (2016). *VIL-infektsiia v Ukraini. Inf. biuleten* №46 [HIV infection in Ukraine. Inf. Bulletin number 46]. Kyiv [in Ukrainian].
- [23] Melenko, S. R., Moskaliuk, V. D., & Lesiuk, Yu. M. (2010). Perebih krioglobulinemii pry antyretrovirusnij terapii VIL – infektsii [The course cryoglobulinemia with antiretroviral therapy HIV – infection]. *Visnyk naukovykh doslidzenh*, 3, 31–35 [in Ukrainian].
- [24] Melenko, S. R., & Moskaliuk, V. D. (2008). VIL-infektsiia / SNID – problemy i perspektivy [HIV – infection. AIDS – problems and prospects]. *Infektsiini khvoroby*, 2, 98–100. [in Ukrainian].
- [25] Klimko, N. N. (2007). *Mikozy: diagnostika, lechenie: rukovodstvo dlya vrachej* [Mycosis: Diagnosis, Treatment: guidance for doctors]. Moscow [in Russian].
- [26] Vasil'eva, N. V. (2002). Kriptokokki y kriptokokkoz na sovremennom e'tape [Cryptococcus and cryptococcosis at the present stage]. *Problemy medicinskoj mikologii*, 4(2), 45–46. [in Russian].
- [27] Lesovoy, V. S., & Lipnitsky, A. V. (2008). Mikozy central'noj nervnoj sistemy (obzor) [Mycoses of central nervous system (review)]. *Problemy medicinskoj mikologii*, 10(1), 3–7. [in Russian].
- [28] Dillingham, R., Lima, A., & Guerrant, R. L. (2004) Guerrant Cryptosporidiosis: epidemiology and impact. *Microbes and Infection*, 4, 1059–1066.
- [29] Fayer, R., Xiao, L., & Raton, B. (2007). *Cryptosporidium and Cryptosporidiosis*. New York: CRC Press.
- [30] Chen, X. M. (2002). Cryptosporidiosis. *N. Engl. J. Med.*, 346(22), 1723–1731.
- [31] Samie, A., Bessong, P. O., Obi, C. L., Sevilleja, J. E., Stroup, S., Houpt, E., & Guerrant, R. L. (2006) Cryptosporidium species: preliminary descriptions of the prevalence and genotype distribution among school children and hospital patients in the Vendaregion, Limpopo Province, South Africa. *Exp. Parasitol*, 114, 314–322. doi: 10.1016/j.exppara.2006.04.007.
- [32] Houpt, E. R., Bushen, O. Y., Sam, N. E., Kohli, A., Asgharpour, A., Ng, C. T., et al. (2005). Asymptomatic Cryptosporidium hominis infection among human immunodeficiency virus-infected patients in Tanzania. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 73, 520–522.
- [33] Tavazzi, E., Ferrante, P., & Khalili, K. (2011). Progressive multifocal leukoencephalopathy: an unexpected complication of modern therapeutic monoclonal antibody therapies. *Clin Microbiol Infect*, 17(12), 1776–1780. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03653.x.
- [34] Moskaliuk, V. D., & Melenko, S. R. (2012). *VIL-infektsiia/SNID* [HIV. AIDS]. Chernivtsi: Vydavnytstvo Bukovynskoho derzhavnogo medychnoho universytetu [in Ukrainian].
- [35] Orsi, A. T., Nogueira, L., Chrusciak-Talhari, A., Santos, M., Ferreira, L. C., Talhari, S., & Talhari, C. (2011) Histoplasmosis and AIDS co-infection. *An Bras Dermatol*, 86(5), 1025–1026.
- [36] Melenko, S. R. (2010). Virusni Ko-infektsii u khvorykh na VIL-infektsiiu [Viral Co-infections in patients with hiv-infection]. *Bukovynskiy medychny visnyk*, 14, 2(54), 63–65. [in Ukrainian].
- [37] Chorovil, A. V., & Hrytsko, R. Yu. (2010). *Infektsiini khvoroby* [Infection diseases]. Kyiv: Medytsyna [in Ukrainian].
- [38] Holubovska, O. A. (Ed.) (2012). *Infektsiini khvoroby* [Infection diseases]. Kyiv. Kyiv: Medytsyna [in Ukrainian].
- [39] Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy (2004) *Klinichniy protokol likuvannia oportunistychnykh infektsii u khvorykh na VIL-infektsiiu/SNID* [Clinical protocol for treatment of opportunistic infections in patients with HIV – infection. AIDS]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [20] Javed, F. (2004). Pneumocystis carinii Infection. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 128(9), 1023–1027.

### Відомості про автора:

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

### Сведения об авторе:

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

### Information about author:

Andrushchak M. O., Assistant Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEI "Bukovina State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

### Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 27.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 12.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 23.01.2017

# Перспективи застосування рослинних олій як протигрибкових засобів

А. О. Міхєєв

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

**Мета роботи** – узагальнити та представити в сучасній науковій літературі погляди про використання альтернативних протигрибкових засобів, серед яких велику роль можуть відігравати рослинні препарати, зокрема рослинні олії. Грибкові інфекції (мікози) є одними з провідних інфекційних захворювань у світі. Окрім медичного значення патогенні гриби відіграють суттєву роль у харчовій промисловості як потенційні забруднювачі. Для лікування мікозів і запобігання псування харчових продуктів широко застосовуються різноманітні препарати, що є продуктами хімічного синтезу, та потреба в них істотно зростає. Але серед великої кількості лікарських засобів і препаратів рослинного походження тільки незначна частина використовується для лікування грибкових інфекцій, запобігання псування харчових продуктів, хоча рослини містять багато біологічно активних сполук із потенційними протигрибковими властивостями. Отже, питання застосування рослинних олій як протигрибкових засобів є актуальним. Різноманітні рослини містять олії, що володіють потенційними протигрибковими властивостями, хоча часто їхнє використання лише гастрономічне. Водночас ці олії можуть бути успішно використані для терапії кандидозів та інфекцій, що спричинені грибами родів *Aspergillus*, *Trichoderma*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Methizium*, *Ophiostoma*, *Scopulariopsis* та інш. Їхня дія проявляється як під час використання однієї рослинної олії, так і сумішей олій. У статті проаналізовані сучасні літературні джерела, що показують перспективи застосування рослинних та ефірних олій як протигрибкових засобів.

**Висновки.** Використання рослинних олій має великі перспективи завдяки відсутності ефекту «звикання» та розвитку стійкості у грибків різних таксонів. Рослинні олії не потребують значних матеріальних витрат для свого одержання, а завдяки традиціям аромо- та фітотерапії їхнє використання може бути ефективнішим на відміну від традиційних хіміотерапевтичних засобів. Пошуки та вивчення нових препаратів на основі рослинних олій можуть бути перспективним напрямом сучасної мікробіологічної науки та потребують дальших глибоких досліджень із вивчення їхніх біологічних властивостей і механізмів дії.

**Ключові слова:**

рослинні олії, грибові інфекції, антимікотика.

**Запорізький медичний журнал.** – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 221–226

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.2017.2.95745

**E-mail:**  
maos@bsmu.edu.ua

## Перспективы применения растительных масел в качестве противогрибковых средств (обзор литературы)

А. А. Михеев

**Цель работы** – обобщить и представить в современной научной литературе взгляды об использовании альтернативных противогрибковых средств, среди которых значительную роль могут иметь растительные препараты, в частности растительные масла. Грибковые инфекции (микозы) являются одними из ведущих инфекционных заболеваний в мире. Кроме медицинского значения патогенные грибки играют существенную роль в пищевой промышленности как потенциальные загрязнители. С целью лечения микозов и предотвращения порчи пищевых продуктов широко применяются различные препараты, являющиеся продуктами химического синтеза, а потребность в них существенно возрастает. Однако среди большого количества лечебных средств и препаратов растительного происхождения лишь незначительная часть используется для лечения грибковых инфекций и предотвращения порчи продуктов питания, хотя растения содержат много биологически активных соединений с потенциальными противогрибковыми свойствами. Поэтому вопрос применения растительных масел как противогрибковых средств является актуальным. Различные растения содержат масла, которые владеют потенциальными противогрибковыми свойствами, хотя часто используются лишь гастрономически. Вместе с тем эти масла могут быть успешно использованы для терапии кандидозов и инфекций, вызванных грибами родов *Aspergillus*, *Trichoderma*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Methizium*, *Ophiostoma*, *Scopulariopsis* и других. Их действие проявляется как при использовании одного растительного масла, так и смесей масел. В статье проанализированы современные литературные источники, которые подтверждают перспективы применения растительных и эфирных масел как противогрибковых средств с целью лечения инфекционных заболеваний человека, а также предотвращения порчи и сохранения пищевых продуктов.

**Выводы.** Использование растительных масел как противогрибковых средств имеет большие перспективы благодаря отсутствию эффекта «привыкания» и развития устойчивости у грибков разных таксонов. Растительные масла не нуждаются в значительных материальных затратах для получения, а благодаря традициям аромо- и фитотерапии их использование может быть более эффективным в отличие от традиционных химиотерапевтических средств. Поиски и изучение новых препаратов на основе растительных масел могут быть перспективным направлением современной микробиологической науки и нуждаются в дальнейших исследованиях по изучению их биологических свойств и механизмов действия.

**Ключевые слова:**

растительные масла, грибковые инфекции, антимикотика.

**Запорожский медицинский журнал.** – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 221–226

## Prospects of application of vegetable oils as antifungal agents (Literature review)

A. O. Mikheev

**Purpose of work** – to summarize and present modern scientific literature reviews of alternative antifungal agents usage, among which herbal medicines, and in particular herbal oils, may play significant role. Fungal infections (mycoses) are one of the leading infectious diseases in the world. Besides the medical importance, pathogenic fungi play a significant role in the food industry as potential pollutants. In order to treat fungal infections and to prevent food spoilage various medications that are products of chemical synthesis are widely used and the need for them increases significantly. However, among large number

**Key words:**

plant oils, fungus infections, antifungal agents.

**Zaporozhye medical journal**  
2017; 19 (2), 221–226

of medications and herbal drugs only a small part is used to treat fungal infections and to prevent food decay, though plants contain a lot of bioactive compounds with potential antifungal properties. Therefore, question of application of vegetable oils as antifungal agents is relevant. Various plants contain oils that have the potential antifungal properties, but are often used only in gastronomic purpose. The same time those oils can be successfully used for the treatment of candidiasis and infections caused by fungi of genera *Aspergillus*, *Trichoderma*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Methizium*, *Ophiostoma*, *Scopulariopsis* and others. Their effects are manifested like using a single vegetable oil and mixtures of oils.

**Conclusions.** Vegetable oils usage has big perspectives due to the lack of «addictive» effect and the development of resistance in fungi of different taxa. Vegetable oils do not require considerable investments for their reception, and thanks to traditions of aroma- and herbal medicine, their usage can be more effective in contrast to traditional chemotherapeutic agents. The search and study of new medicines based on vegetable oils may be a perspective direction of modern microbiological sciences and requires further deep studies of their biological properties and mechanisms of action.

Грибкові інфекції або мікози є одними з провідних інфекційних захворювань, що зумовлюють ураження шкіри та інші патології у світі [1]. Сучасні літературні дані вказують на те, що грибковими хворобами шкіри страждає від 5 до 25 % населення, і кількість таких хворих постійно зростає [2]. З метою лікування грибкових інфекцій широко застосовуються різноманітні препарати, більша частина з них – продукти хімічного синтезу [3], а потреба у протигрибкових препаратах у різних галузях медицини суттєво зростає [4].

Окрім важливого медичного значення патогенні гриби відіграють важливу роль у харчовій промисловості як потенційні забруднювачі продуктів [5]. Псування грибами харчових продуктів має не тільки економічне значення, а й медичне [6]. Причинами цього може бути використання антибіотиків та антисептиків як в медицині, так і харчовій промисловості, а їхнє неправильне та недоцільне застосування призводить до збільшення поширеності різних форм мікозів [7,8]. Крім того, спостерігається збільшення кількості внутрішньолікарняних мікозів і резистентності патогенних грибків [9]. Усе це сприяє тому, що виникає потреба в пошуку нових протигрибкових препаратів [10].

## Мета роботи

Узагальнити та представити в сучасній науковій літературі погляди про використання альтернативних, часто нетрадиційних, протигрибкових засобів, серед них чималу роль можуть відігравати рослинні препарати, в тому числі й рослинні та ефірні олії.

Серед великої кількості лікарських засобів і препаратів рослинного походження тільки незначна частина використовується для запобігання псування грибами продуктів і лікування інфекцій, хоча рослини містять багато біологічно активних сполук із потенційними протигрибковими властивостями. Отже, питання застосування рослинних олій як протигрибкових засобів є актуальним [11–13].

Олії, котрі отримані з традиційної прянощі кориці (*Cinnamomum tamala*) та декоративної ефіроносною рослини пачулі (*Pogostemon cablin*), проявляють виражені протигрибкові властивості щодо грибків роду *Candida*, особливо під час лікування кишкових інфекцій [14]. Дослідження проведені на кількох представниках – *C. albicans*, *C. tropicalis* і *C. krusei* під час їхнього культивування *in vitro*, а також на 60 пацієнтах із кандидозною кишковою інфекцією. Дослідження показало: олія з кориці та пачулі протягом 48–72 год експозиції викликає повну загибель клітин грибків із середньою величиною мінімальної

інгібуючої концентрації від 0,064 мг/мл до 0,129 мг/мл. У пацієнтів лікувальної ефект від використання внутрішньо капсул з оліями рослин, що досліджували, становив 71,67 %. Інше дослідження щодо антимікробної та протигрибкової дії кориці стосувалось екстрактів, котрі отримані з листя цієї рослини, показало їхню здатність запобігати розвитку різних мікроорганізмів (кишкова паличка, сальмонела, синьогнійна паличка, клібсієла, стафілокок) і кандиди (*C. albicans*) [15]. Досліджувані екстракти (водний, метанольний) суттєво пригнічували ріст указаних тест-мікроорганізмів, зокрема антибіотико-резистентних стафілококів і кандид. Автори припускають можливість застосування фітохімічних складових традиційних рослин у медицині не тільки як антимікробного, але й протигрибкового засобу.

Ефірна олія, що отримана із лимонного сорго або лемонграсу (*Cymbopogon citratus*), також проявляє виражену фунгіцидну дію щодо грибків роду *Candida* [16]. Ця олія істотно зменшує колонізаційну здатність *C. dubliniensis* у концентрації 0,43 мг/мл, пригнічує ріст дріжджів більш ніж на 24 години, зменшує їхню здатність створювати на поверхнях біоплівку, а також зменшує адгезію клінічних штамів кандид до зубного акрилу. Отже, показані ефекти олії з лемонграсу можуть бути використані для терапії кандидозу ротової порожнини.

Ефірні олії, що отримують із двох інших видів бразильських рослин роду Базилик – *Ocimum micranthum* та *O. selloi*, – проявляють виражені протигрибкові властивості щодо різних дріжджоподібних грибків [17]. Дослідження активності цих олій здійснили на культурах *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* та *C. krusei* методом серійних розведень і показали ефективні результати з мінімальною інгібуючою концентрацією в діапазоні 312,5–1250 мкг/мл. Відповідно це дає можливість говорити про використання цих ефірних олій як альтернативи синтетичним протигрибковим засобам під час лікування мікозів.

Інший традиційний у кулінарії вид рослини, такий як селера (*Apium nodiflorum*), також містить різного складу ефірні олії та інші біологічно активні речовини, що здатні інгібувати ріст таких грибків, як кандиди (*Candida sp.*) та аспергілус (*Aspergillus sp.*) [18]. Дикий представник селерових – селера пахуча (*A. graveolens* L.) також багата біологічно активними речовинами, зокрема ефірними оліями, що проявляють антимікробну активність, а також мають доволі широкий діапазон протигрибкової активності [19].

Дослідження показали її антифунгальні властивості щодо таких представників патогенних грибів, як *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*,

*C. parapsilosis*, *C. neoformans*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *M. canis*, *M. gypseum*, *E. floccosum*, *A. niger*, *A. fumigatus* та *A. flavus*. При цьому мінімальна інгібуєча концентрація перебувала в межах 0,04–0,64 мкл/мл, що вказує на перспективність застосування цієї олії під час клінічного лікування грибкових захворювань.

Пошуки препаратів, котрі володіють антимікробною та протигрибковою дією, призводять до вивчення неординарних рослин, що мають суто гастрономічне використання на обмеженій території. Однією з таких рослин є релікт українських Карпат цибуля ведмежа (*Allium ursinum* L.), до складу якої входять різноманітні сполуки, у тому числі ефірні олії з потенційною антибактеріальною та фунгіцидною дією [20]. Експериментальні дослідження показали її істотну протигрибкову дію щодо грибків роду *Candida*, зокрема такого патогенного представника, як *C. albicans*.

Ефірні та рослинні олії мають широкий спектр активності – від пригнічення росту грибків до інгібування продукції ними токсинів. Наприклад, ефірні олії з різних видів полину (*Artemisia*) застосовуються у традиційній медицині, косметології, фармації та проявляють чіткі протигрибкові властивості [21]. Ефірна олія полину багатоконпонентна, містить у своєму складі цінеол, лімонен, піренен, борнеол, кетони та інші сполуки. Дослідження показали, що ефірні олії з різних видів полину здатні пригнічувати ріст і розвиток таких видів грибків, як *F. oxysporum*, *F. moniliforme*, *A. niger*, *T. rubrum*, *M. canis*, *P. citrinum*, *B. cinerea*, а також *C. albicans*. А оскільки видів полину багато й вони поширені практично по всьому світі, то використання їхніх ефірних олій може бути перспективним у традиційній медицині під час лікування грибкових інфекцій.

Антифунгальні властивості рослинних та ефірних олій рослин проявляються також під час застосування сумішей із декількох компонентів, що суттєво підвищує їхню ефективність. Так, експериментально встановлено, що суміш ефірних олій таких рослин, як м'ята (*Mentha piperita*), евкалипт (*Eucalyptus globulus*), чебрець (*Thymus vulgaris*), шавлія (*Salvia officinalis*) здатні суттєво пригнічувати розвиток міцеліальних грибків родів *Methizium*, *Ophiostoma*, *Trichoderma*, *Penicillium* і мають широкий спектр активності [22]. Мінімальні фунгіцидні концентрації при цьому становили 0,064–0,085 мг/мл і залежали від виду гриба. Найчутливішими виявились представники роду *Trichoderma*, а найменш чутливими – *Penicillium*.

Однією з проблем сучасної харчової промисловості є контамінація мікроорганізмами, зокрема пліснявими грибками, продуктів тривалого зберігання, або ж таких, котрі не підлягають тепловій обробці. Застосування харчового поліетилену в цьому випадку мало допомагає, оскільки створює «парниковий» ефект і сприяє розвитку цвілі. Перспективним із цього погляду є спосіб використання так званих «істівних» плівок, які отримують із крохмалю, хітозану чи амаранту. Включення ефірних олій таких рослин, як мексиканське орегано (*Lippia berlandieri*), кориця (*Cinnamomum verum*) і лимонник (*Cymbopogon citratus*) до складу таких плівок, здатне суттєво інгібувати ріст і розвиток таких поширених забруднювачів, як *A. niger* і *P. digitatum* [23]. Експериментальні дослідження показали: наявність цих олій в істівних плівках є перспек-

тивним напрямом розвитку харчової промисловості з тривалого збереження харчових продуктів.

Одними з традиційних лікарських рослин є ромашка лікарська (*Matricaria chamomilla*) та материнка (*Origanum hypericifolium*). Їх застосовують у вигляді настоянок, відварів, екстрактів із вираженими протизапальними та антимікробними властивостями. Зокрема, ефірна олія з квіток ромашки має виражені протигрибкові властивості щодо представників із роду *Aspergillus* [24]. Дослідження показали, що вона здатна пригнічувати не тільки ріст *A. flavus*, але і продукцію ним афлатоксину В1. Ефірна олія, що екстрагована з плодів і квіток материнки (*O. hypericifolium*), містить до 15 компонентів, які здатні інгібувати ріст гіф різноманітних грибків практично на 100 % [25]. Це показано на прикладі виділених із товарних горіхів (фундук і волоський горіх) представників пліснявих грибків: *P. frequentans*, *P. castellanense*, *P. verrucosum*, *Ch. globosum* та *A. kiliense*. Ці грибки не лише псують харчові продукти, але і є високоалергенними, спричиняють напади астми, пневмонію чи бронхіт.

Ефірна олія, що отримана з приправи базилік (*Ocimum basilicum*), здатна перешкоджати появі цвілі на продуктах, зокрема ковбасних виробках [26]. Проведені *in vitro* дослідження та візуальні спостереження показали високу ефективність цієї олії щодо пліснявих грибків *Penicillium sp.* та *Aspergillus sp.* На відміну від традиційних хімічних компонентів, олія є перспективним засобом для тривалого збереження продуктів без погіршення їхньої якості.

Ще одним з аспектів застосування рослинних та ефірних олій може бути їхнє використання як природних консервантів харчових продуктів. Зокрема, це стосується дослідження таких ефірних олій, як олія з майорану (*Origanum majorana* L.), коріандру (*Coriandrum sativum* L.), парфумерного імбиру (*Hedychium spicatum* Ham. ex Smith), мирри (*Commiphora myrrha* (Nees) Engl.) та іланг-ілангу (*Cananga odorata* Hook.f. & Thomson) [27]. Ці олії мають приємний запах, антиоксидантну активність, здатні пригнічувати ріст і розвиток плісені, зокрема *A. flavus*, а також суттєво зменшують продукцію афлатоксинів. Їхнє використання для збереження продуктів від псування плісенню вже показало ефективність на 50 % вищу, ніж синтетичні компоненти, такі як саліцилова, галова та аскорбінова кислоти.

Антифунгальні властивості суміші з ефірних олій кориці (*C. zeylanicum*), сорго (*C. citratus*), базиліку (*O. gratissimum*), лавру (*P. racemosa*), гвоздичного дерева (*S. aromaticum*) та імбиру (*Z. officinale*) показані при їхньому застосуванні як природних консервантів у приготуванні твердих сирів [28]. Олії показали високу протигрибкову ефективність щодо різних видів цвілевих грибків, зокрема родів *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* і *Scopulariopsis*. Серед усіх екстрактів (ефірних олій), що досліджували, найвищу активність проявляла олія з гвоздичного дерева, що спостерігалось як в лабораторних умовах (дослідження *in vitro*), так і безпосередньо в готових продуктах під час їхнього тривалого зберігання. Автори роблять висновок про можливість застосування рослинних олій як альтернативи використанню хімічних консервантів, але наголошують на потребі вивчення токсичності цих олій і безпеки вживання людиною.

Гвоздична та гірчична олії, що отримані з гвоздики (*Syzygium aromaticum*) і гірчиці чорної (*Brassica nigra*), а також олія з декоративної рослини калістемнон ланцетолистий (*Callistemon lanceolatus*), проявляють виражені протигрибкові властивості щодо таких видів цвілі, як *A. flavus*, *P. citrinum* і *R. nigricans*, *B. cinerea* [29,30]. Лабораторні випробування ефірної олії з калістемнона показали його здатність пригнічувати ріст плісені, що може бути використано в харчовій промисловості під час тривалого зберігання зернобобових. Гвоздична та гірчична олії інгібують ріст і розвиток сиріої гнилі на фруктах, особливо при поєднаній дії обох речовин. Їхнє використання може суттєво збільшити терміни зберігання таких фруктів, як полуниця, інгібувати продукцію афлатоксинів, а також має перспективи при медичному використанні завдяки приємному запаху, легкості отримання, широкому спектрі біологічної активності та до них не виникає ефекту «звикання».

Традиційний харчовий продукт у багатьох країнах світу – кава, як відомо, містить цілу низку біологічно активних речовин: від пуринових алкалоїдів (кофеїн, теобромін і теофілін) до дубильних речовин, олій і вуглеводів. Олія, яку отримують із кавових зерен, здатна проявляти біологічну активність щодо пліснявих грибів, таких як *A. flavus*, *A. niger*, *P. citrinum*, *P. chrysogenum* та *E. amstelodami* [31]. Випробування з застосуванням екстрактів, що отримані з сиріої кави та кавової гущі, показали їхню здатність пригнічувати ріст плісені в концентраціях від 100 до 460 мкмоль/мл протягом доволі тривалого терміну – 21 день, що робить ці речовини перспективними у плані довготривалого зберігання продуктів.

Ефірні олії, що містяться у квітах гібіскуса (чай каркаде) (*Hibiscus sabdariffa*) та насінні чорного кмину (*Nigella sativa*) суттєво інгібують ріст і розвиток пліснявих грибків роду *Aspergillus* [32]. Дослідження стосувалися таких поширених забруднювачів харчових продуктів, як *A. flavus* та *A. parasiticus*. При цьому різні концентрації олій (від 5 до 12,5 г на 100 мл екстракту) проявляли ще й метаболічні ефекти на вказані вище плісені та суттєво знижували їхню здатність продукувати афлатоксини, зокрема афлатоксин В1. Ефективність олій з гібіскуса була удвічі вищою, ніж у кмину (91,5–97,9 % та 47,9–58,3 % відповідно). Олії не проявляли токсичності під час випробування на лабораторних тваринах і можуть бути використані як природні консерванти та стабілізатори в харчовій промисловості.

Виражені протигрибкові властивості також показали суміші ефірних олій із відомих – аніс (*Pimpinella anisum*), гвоздика (*Syzygium aromaticum*), чебрець (*Thymus vulgaris*) та маловідомих рослин – пеумус (*Peumus boldus*), полео (*Lippia turbinata*) [33]. Дослідження щодо таких важливих забруднювачів харчових продуктів, як плісняві грибки роду *Aspergillus* – *A. flavus* та *A. parasiticus* виявило здатність суттєво інгібувати їхній розвиток на арахісі, а також знижувати продукування ними афлатоксинів. Пропонується застосування сумішей олій із вказаних рослин як природних консервантів арахісу під час тривалого зберігання та транспортування, а також не виключається можливість їхнього використання в медичній практиці для лікування грибових інфекцій.

## Висновки

1. Використання рослинних олій як протигрибкових засобів має великі перспективи завдяки відсутності ефекту «звикання» з розвитком стійкості в міцеліальних і дріжджоподібних грибків різних таксонів до цих речовин.

2. Рослинні олії не потребують великих матеріальних витрат для свого одержання, а завдяки багатокітковим традиціям аромо- та фітотерапії їхнє використання може бути ефективнішим на відміну від традиційних хімотерапевтичних засобів, що зумовлено негативними наслідками їхнього використання.

**Перспективи подальших досліджень.** Пошуки та вивчення нових препаратів на основі рослинних олій можуть бути перспективним напрямом сучасної мікробіологічної науки та надалі потребують глибоких досліджень із вивчення їхніх біологічних властивостей і механізмів дії.

## Список літератури

- [1] Hidden Killers: Human Fungal Infections / D.G. Brown, D.W. Denning, N.A.R. Gow et al. // Sci Transl Med. – 2012. – Vol. 4. – Is. 165. – P. 1–10.
- [2] Котвіцька А.А. Аналіз факторів ризику виникнення дерматомікозів / А.А. Котвіцька, В.Г. Костюк // Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи : міжнародна науково-практична інтернет-конференція (17–20 березня 2014 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2014. – С. 280–283.
- [3] The biology and chemistry of antifungal agents: A review / M.K. Kathiravan, A.B. Salake, A.S. Chothe et al. // Bioorg Med Chem. – 2012. – Vol. 20. – Is. 19. – P. 5678–5698.
- [4] Власенко І.О. Вивчення асортименту лікарських засобів для місцевого лікування грибкових уражень, що ускладнені кератозом / І.О. Власенко, А. Дуллах, Л.Л. Давтян // Фармацевтичний журнал. – 2013. – №6. – С. 15–20.
- [5] Сирохман І.В. Сучасні проблеми безпечності і якості харчових продуктів. Огляд / І.В. Сирохман // Вісник Львівської комерційної академії. Серія товарознавча. – 2014. – №14. – С. 168–171.
- [6] Benedict K. Invasive Fungal Infections Acquired from Contaminated Food or Nutritional Supplements: A Review of the Literature / K. Benedict, T.M. Chiller, R.K. Mody // Foodborne Pathog and Dis. – 2016. – Vol. 13. – Is. 7. – P. 343–349.
- [7] Systemic fungal infections in patients with human immunodeficiency virus / C. Rodriguez-Cerdeira, R. Arenas, G. Moreno-Coutino et al. // Actas Dermosifiliogr. – 2014. – Vol. 105. – Is. 1. – P. 5–17.
- [8] Arenas R. Classification of subcutaneous and systemic mycoses / R. Arenas, G. Moreno-Coutino, O. Welsh // Clin Dermatol. – 2012. – Vol. 30. – Is. 4. – P. 369–371.
- [9] Gupta R.K. Opportunistic Fungal Infections / R.K. Gupta, P. Gupta // Pathology of Opportunistic Infections. – 2016. – P. 53–130.
- [10] Anti dermatophytic therapy – prospects for the discovery of new drugs from natural products / L.A. Soares, J.C.O. Sardi, F.P. Gullo et al. // Braz J Microbiol. – 2014. – Vol. 44. – Is. 4. – P. 1035–1041.
- [11] Фунгицидная активность эфирных масел некоторых растений флоры Вьетнама / С.В. Ризевский, В.П. Курченко, Г.Г. Сенкевич и др. // Труды БГУ. – 2013. – Т. 8. – Ч. 1. – С. 267–269.
- [12] Бойко Н.Н. Скрининг антимикробных свойств спиртовых вытяжек некоторых видов растительного сырья содержащего хинонпроизводные / Н.Н. Бойко, А.И. Зайцев, Т.П. Осолодченко // Annals of Mechnikov Institute. – 2014. – №4. – С. 67–72.
- [13] Протигрибкова активність водно-етанольних екстрактів лікарських рослин відносно *Candida albicans* / І.В. Тимчук, Р.В. Куцик, В.В. Данилейченко, О.П. Корнійчук // Acta medica Leopoliensia. – 2014. – Т. XX. – №1. – С. 88–94.
- [14] Mechanisms, clinically curative effects, and antifungal activities of cinnamon oil and pogostemon oil complex against three species of *Candida* / G. Wang, J. Deng, Y. Ma et al. // J Tradit Chin Med. – 2012. – Vol. 32. – Is. 1. – P. 19–24.
- [15] Antimicrobial Activity of Cinnamomum tamala Leaves / Waseem Hassan, Syeda Nida Zainab Kazmi, Hamsa Noreen, et al. // J Nutr Disorders Ther. – 2016. – Vol. 6. – Is. 2. – P. 190–194.
- [16] Antibiofilm activity and post antifungal effect of lemongrass oil on clinical *Candida dubliniensis* isolate / S. Taweechaisupapong, P. Nganeee, P. Patsuk et al. // South Afr J Botany. – 2012. – Vol. 78. – P. 37–43.
- [17] Chemical composition and antifungal activity of essential oils from *Ocimum* species / P.R.N. Vieira, S.M. de Moraes, F.H.Q. Bezerra et al. // Industr Crops Prod. – 2014. – Vol. 55. – P. 267–271.

- [18] Chemical composition and antifungal activity of essential oils and supercritical CO<sub>2</sub> extracts of *Apium nodiflorum* (L.) Lag. / A. Maxia, D. Falconieri, A. Piras et al. // *Mycopathologia*. – 2012. – Vol. 174. – Is. 1. – P. 61–67.
- [19] Isolation of the volatile fraction from *Apium graveolens* L. (Apiaceae) by supercritical carbon dioxide extraction and hydrodistillation: Chemical composition and antifungal activity / B. Marongiu, A. Piras, S. Porcedda et al. // *Nat Prod Res.* – 2013. – Vol. 27. – Is. 17. – P. 1521–1527.
- [20] Качалова О.А. Антибактеріальна та антифунгіцидна активність метаболітів цибулі ведмежої (*Allium ursinum* L.) / О.А. Качалова, О.І. Дзюба // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – №1(79). – С. 39–41.
- [21] The *Artemisia* L. Genus: A Review of Bioactive Essential Oils / M.J. Abad, L.M. Bedoya, L. Apaza et al. // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17. – Is. 3. – P. 2542–2566.
- [22] Mousavi S.M. In vitro antifungal activity of a new combination of essential oils against some filamentous fungi / S.M. Mousavi, D. Raftos // *Middle East J Sci Res.* – 2012. – Vol. 11. – Is. 2. – P. 156–161.
- [23] Antifungal activity by vapor contact of essential oils added to amaranth, chitosan, or starch edible films / R. Avila-Sosa, E. Palou, M.T.J. Munguia et al. // *Int J Food Microbiol.* – 2012. – Vol. 153. – Is. 1–2. – P. 66–72.
- [24] Enas M.A. Phytochemical composition, antifungal, antiaflatoxicogenic, antioxidant, and anticancer activities of *Glycyrrhiza glabra* L. and *Matricaria chamomilla* L. essential oils / M.A. Enas // *J Med Plants Res.* – 2013. – Vol. 7. – Is. 29. – P. 2197–2207.
- [25] Antifungal Activity and Chemical Composition of Essential Oil of *Origanum Hypericifolium* / I. Ocak, A. Çelik, M.Z. Özel et al. // *Int J Food Prop.* – 2012. – Vol. 15. – Is. 1. – P. 38–48.
- [26] Antifungal activity of basil essential oil (*Ocimum basilicum* L.): Evaluation in vitro and on an Italian-type sausage surface / A.G. Saggiolato, I. Gaio, H. Treichel et al. // *Food Bioprocess Technol.* – 2012. – Vol. 5. – Is. 1. – P. 378–384.
- [27] Assessment of some essential oils as food preservatives based on antifungal, antiaflatoxin, antioxidant activities and in vivo efficacy in food system / B. Prakash, P. Singh, A. Kedia et al. // *Food Res Int.* – 2012. – Vol. 49. – Is. 1. – P. 201–208.
- [28] Comparative Study of Antifungal Activities of Six Selected Essential Oils against Fungal Isolates from Cheese Wagashi in Benin / P. Sessou, S. Farougou, S. Ahounou et al. // *Pak J Biol Sci.* – 2013. – Vol. 16. – Is. 23. – P. 1751–1757.
- [29] Antifungal, aflatoxin inhibition and antioxidant activity of *Callistemon lanceolatus* (Sm.) Sweet essential oil and its major component 1,8-cineole against fungal isolates from chickpea seeds / R. Shukla, P. Singh, B. Prakash et al. // *Food Control.* – 2012. – Vol. 25. – Is. 1. – P. 27–33.
- [30] Aguilar-González A.E. Antifungal activity of essential oils of clove (*Syzygium aromaticum*) and/or mustard (*Brassica nigra*) in vapor phase against gray mold (*Botrytis cinerea*) in strawberries / A.E. Aguilar-González, E. Palou, A. López-Malo // *Innov Food Sci Emerg Technol.* – 2015. – Vol. 32. – P. 181–185.
- [31] Antifungal Activity of Crude Extracts of Coffee and Spent Coffee Ground on *Areca Palm Leaf Sheath* (*Areca catechu*) Based Food Packaging / A. Nonthakaew, N. Matan, T. Aewsiri et al. // *Packag Technol Sci.* – 2015. – Vol. 28. – Is. 7. – P. 633–645.
- [32] Effect of *Hibiscus sabdariffa* extract and *Nigella sativa* oil on the growth and aflatoxin B<sub>1</sub> production of *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus* strains / S.A.F. El-Nagerabi, S.N. Al-Bahry, A.E. Elshafie et al. // *Food Control.* – 2012. – Vol. 25. – Is. 1. – P. 59–63.
- [33] In vitro evaluation of five essential oils as botanical fungitoxicants for the protection of stored peanuts from *Aspergillus flavus* and *A. parasiticus* contamination / M.A. Passone, N.S. Girardi, C.A. Ferrand et al. // *Int Biodeter Biodegr.* – 2012. – Vol. 70. – P. 82–88.
- [5] Syrokhman, I. V. (2014). Suchasni problemy bezpechnosti i yakosti kharchovykh produktiv. Ohliad. [Modern problems of safety and quality of food. Review]. *Visnyk Lvivskoi komertsii akademii. Seria tovaroznavcha*, 14, 168–171. [in Ukrainian].
- [6] Benedict, K., Chiller, T. M., & Mody, R. K. (2016). Invasive fungal infections acquired from contaminated food or nutritional supplements: A review of the literature. *Foodborne Pathog Dis.*, 13(7), 343–349. doi:10.1089/fpd.2015.2108.
- [7] Rodríguez-Cerdeira, C., Arenas, R., Moreno-Coutiño, G., Vázquez, E., Fernández, R., & Chang, P. (2014). Systemic Fungal Infections in Patients with human immunodeficiency virus. *Actas Dermosifilogr.*, 105(1), 5–17. doi: 10.1016/j.ad.2012.06.017.
- [8] Arenas, R., Moreno-Coutiño, G., & Welsh, O. (2012). Classification of subcutaneous and systemic mycoses. *Clin Dermatol*, 30(4), 369–371. doi:10.1016/j.clindermatol.2011.09.006.
- [9] Gupta, R. K., & Gupta, P. (2016). Opportunistic Fungal Infections. *Pathology of Opportunistic Infections*, 53–130. doi:10.1007/978-981-10-1669-1\_4.
- [10] Soares, L. A., Sardi, J. de C. O., Gulló, F. P., Pitangui, N. de S., Scorzoni, L., Leite, F. S., & Almeida, A. M. F. (2013). Anti dermatophytic therapy: prospects for the discovery of new drugs from natural products. *Braz J Microbiol.*, 44(4), 1035–1041. doi:10.1590/s1517-83822014005000011.
- [11] Rizevskij, S. V., Kurchenko, V. P., Sen'kevich, G. G., Hyong, L. T. M., Long, F. K., Hung, N. V., et al. (2013). Fungicidnaya aktivnost' e'firnykh masel nekotorykh rastenij flory V'etnama [The fungicidal activity of essential oils of some plants flora of Vietnam]. *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta*, 8(1), 267–269. [in Russian].
- [12] Bojko, N. N., Zajcev, A. I., & Osolodchenko, T. P. (2014). Skrining antimikrobykh svojstv spirtovykh vytyazhek iz nekotorykh vidov rastitel'nogo syr'ya soderzhashhego hinonproizvodnye [Screening of antimicrobial properties of ethanolic extracts from some kinds of raw materials with quinonederivatives]. *Annaly Mechnykovskogo institutu*, (4), 67–72. [in Russian]
- [13] Tymchuk, I. V., Kutsyk, R. V., Danylechenko, V. V., & Kornichuk, O. P. (2014). Protihrybkova aktyvnist vodno-etanolnykh ekstraktiv likarskykh roslyn vidnosno *Candida albicans* [Antifungal activity of water-ethanol extracts of medicinal plants on *Candida albicans*]. *Acta medica Leopoliensia*, 20(1), 88–94. [in Ukrainian].
- [14] Wang, G., Deng, J., Ma, Y., Shi, M., & Li, B. (2012). Mechanisms, clinically curative effects, and antifungal activities of cinnamon oil and pogostemon oil complex against three species of *Candida*. *J Trad Chin Med.*, 32(1), 19–24. doi:10.1016/s0254-6272(12)60026-0.
- [15] Waseem, Hassan, Syeda Nida Zainab, Kazmi, Hamsa, Noreen, Ali, Riaz, & Bakht, Zaman (2016). Antimicrobial activity of *Cinnamomum tamala* leaves. *J Nutr Disorders Ther*, 6(2). doi:10.4172/2161-0509.1000190.
- [16] Taweekhaisupapong, S., Ngaonee, P., Patsuk, P., Pitiphat, W., & Khunkitti, W. (2012). Antibiofilm activity and post antifungal effect of lemongrass oil on clinical *Candida dubliniensis* isolate. *South Afr J Botany*, 78, 37–43. doi:10.1016/j.sajb.2011.04.003.
- [17] Vieira, P. R. N., de Moraes, S. M., Bezerra, F. H. Q., Travassos Ferreira, P. A., Oliveira, Í. R., & Silva, M. G. V. (2014). Chemical composition and antifungal activity of essential oils from *Ocimum* species. *Industr Crops Prod.*, 55, 267–271. doi:10.1016/j.indcrop.2014.02.032.
- [18] Maxia, A., Falconieri, D., Piras, A., Porcedda, S., Marongiu, B., Frau, M. A., et al. (2012). Chemical composition and antifungal activity of essential oils and supercritical CO<sub>2</sub> extracts of *Apium nodiflorum* (L.) Lag. *Mycopathologia*, 174(1), 61–67. doi:10.1007/s11046-011-9519-2.
- [19] Marongiu, B., Piras, A., Porcedda, S., Falconieri, D., Maxia, A., Frau, M. A., et al. (2013). Isolation of the volatile fraction from *Apium graveolens* L. (Apiaceae) by supercritical carbon dioxide extraction and hydrodistillation: Chemical composition and antifungal activity. *Nat Prod Res.*, 27(17), 1521–1527. doi:10.1080/14786419.2012.725402.
- [20] Качалова, О., & Дзюба, О. (2014). Antybakterialna ta antyfunhitsuyna aktyvnist metabolitiv tsubuli vedmezhoi (*Allium ursinum* L.) [Antibacterial and antifungal activities of the metabolites of an onion bear (*Allium ursinum* L.) extracts]. *Ukrainskyi naukovo-medychnyi molodizhnyi zhurnal*, 1, 39–41. [in Ukrainian].
- [21] Abad, M. J., Bedoya, L. M., Apaza, L., & Bermejo, P. (2012). The *Artemisia* L. Genus: A Review of Bioactive Essential Oils. *Molecules*, 17(12), 2542–2566. doi:10.3390/molecules17032542.
- [22] Mousavi, S. M., & Raftos, D. (2012). In vitro Antifungal activity of a new combination of Essential oils against some filamentous Fungi. *Middle East J Sci Res.*, 11(2), 156–161.
- [23] Avila-Sosa, R., Palou, E., Jiménez Munguía, M. T., Nevárez-Moorillón, G. V., Navarro Cruz, A. R., & López-Malo, A. (2012). Antifungal activity by vapor contact of essential oils added to amaranth, chitosan, or starch edible films. *Int J Food Microbiol.*, 153(1–2), 66–72. doi:10.1016/j.jfoodmicro.2011.10.017.
- [24] Enas, M. A. (2013). Phytochemical composition, antifungal, antiaflatoxicogenic, antioxidant, and anticancer activities of *Glycyrrhiza glabra* L. and *Matricaria chamomilla* L. essential oils. *J Med Plants Res.*, 7(29), 2197–2207. doi:10.5897/jmpr12.5134.

- [25] Ocak, I., Çelik, A., Özel, M. Z., Korcan, E., & Konuk, M. (2012). Antifungal activity and chemical composition of essential oil of *Origanum hypericifolium*. *Int J Food Prop.*, 15(1), 38–48. doi: 10.1080/10942911003687249.
- [26] Saggiolato, A. G., Gaio, I., Treichel, H., de Oliveira, D., Cichoski, A. J., & Cansian, R. L. (2012). Antifungal activity of Basil essential oil (*Ocimum basilicum* L.): evaluation in vitro and on an Italian-type sausage surface. *Food Bioprocess Technol.*, 5(1), 378–384. doi:10.1007/s11947-009-0310-z.
- [27] Prakash, B., Singh, P., Kedia, A., & Dubey, N. K. (2012). Assessment of some essential oils as food preservatives based on antifungal, anti-aflatoxin, antioxidant activities and in vivo efficacy in food system. *Food Res Int.*, 49(1), 201–208. doi:10.1016/j.foodres.2012.08.020.
- [28] Sessou, P., Farougou, S., Ahounou, S., Hounnankpo, Y., Azokpota, P., Youssao, I., & Sohounloulou, D. (2013). Comparative study of antifungal activities of six selected essential oils against fungal isolates from cheese wagashi in Benin. *Pak J Biol Sci.*, 16(23), 1751–1757. doi:10.3923/pjbs.2013.1751.1757.
- [29] Shukla, R., Singh, P., Prakash, B., & Dubey, N. K. (2012). Antifungal, aflatoxin inhibition and antioxidant activity of *Callistemon lanceolatus* (Sm.) Sweet essential oil and its major component 1,8-cineole against fungal isolates from chickpea seeds. *Food Control*, 25(1), 27–33. doi:10.1016/j.foodcont.2011.10.010.
- [30] Aguilar-González, A. E., Palou, E., & López-Malo, A. (2015). Antifungal activity of essential oils of clove (*Syzygium aromaticum*) and/or mustard (*Brassica nigra*) in vapor phase against gray mold (*Botrytis cinerea*) in strawberries. *Innov Food Sci Emerg Technol.*, 32, 181–185. doi:10.1016/j.ifset.2015.09.003.
- [31] Nonthakaew, A., Matan, N., Aewsiri, T., & Matan, N. (2015). Antifungal activity of crude extracts of coffee and spent coffee ground on *Areca palm* leaf sheath (*Areca catechu*) based food packaging. *Packag Technol Sci.*, 28(7), 633–645. doi:10.1002/pts.2132.
- [32] El-Nagerabi, S. A. F., Al-Bahry, S. N., Elshafie, A. E., & Al-Hilali, S. (2012). Effect of *Hibiscus sabdariffa* extract and *Nigella sativa* oil on the growth and aflatoxin B1 production of *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus* strains. *Food Control*, 25(1), 59–63. doi:10.1016/j.foodcont.2011.09.033.
- [33] Passone, M. A., Girardi, N. S., Ferrand, C. A., & Etcheverry, M. (2012). In vitro evaluation of five essential oils as botanical fungitoxicants for the protection of stored peanuts from *Aspergillus flavus* and *A. parasiticus* contamination. *Int Biodeter Biodegr.*, 70, 82–88. doi:10.1016/j.ibiod.2011.11.017.

---

**Відомості про автора:**

Міхеев А. О., канд. біол. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

**Сведения об авторе:**

Михеев А. А., канд. биол. наук, доцент каф. микробиологии и вирусологии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

**Information about author:**

Mikheev A. A., PhD, associate professor, Department of microbiology and virology, Higher State Educational Establishment "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

---

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

---

Надійшло до редакції / Received: 20.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 20.01.2017

Прийнято до друку / Accepted: 06.02.2017

## 3'-R-Spiro[cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6'-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline)-2'(7'H)-2-ones as a perspective class of compounds with actoprotective activity

O. S. Kolomoets, O. Yu. Voskoboynik, I. S. Nosulenko, O. V. Kryvoshey,  
A. I. Avramenko, G. G. Berest, S. I. Kovalenko

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Quinazolines and their derivatives are a perspective class of compounds with versatile biological activities. Their representatives are used in medical practice as sleeping, diuretic, antimicrobial and antitumor drugs. Continuing our search of perspective compounds with actoprotective activity among azolo-(azino-)[c]quinazoline derivatives it was decided to combine the mentioned above heterocyclic system with carbocyclic or heterocyclic fragments in one molecule. Moreover, an affinity to melanocortin-4, nociceptin (NOP), adenosine, GABA and glutamine receptors among spiroperidines, spiroperidinoquinazolines, spiroperidinoquinazolines, spiroindolinoquinazolines and others was found and as a rule they exhibit neuroprotective, neurotrophic, anti-inflammatory and other actions.

**Aim.** The aim of the present work was the primary screening of actoprotective activity among novel 3'-R-spiro [cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6'-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline)-2'(7'H)-2-ones, estimating of antiradical activity as the possible mechanism of actoprotection and the evaluation of perspective of further profound researches for high-active compounds.

**Materials and methods.** Actoprotective activity of perspective and unknown 3'-R-spiro[cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6'-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline)-2'(7'H)-2-ones was studied using the swimming test at the temperature 24–26 °C (normothermia) with additional load (10 % from the weight of experimental animal). The experiment was carried out on white Wistar rats and "Mildronate" was used as a reference drug.

**Results and discussion.** It was found, that most of the tested compounds being intragastrically administrated increased the duration of experimental animals swimming in dose of 50 mg/kg in conditions of normothermia. Also, we found a number of high active compounds (**1.6, 1.11, 1.12, 1.18, 1.19, 1.25**), that were superior to the reference drug "Mildronate" by the level of actoprotection on 13.2–47.8 %. It was shown that there is no reliable dependence between actoprotective and antiradical activities among 3'-R-spiro[cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6'-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline)-2'(7'H)-2-ones. The analysis of "structure – activity" correlation showed that critical factors in revealing of high actoprotective action is not only the size and nature of spirocycle of position 6, but also a substituent in position 3 of triazino[2,3-c]quinazoline system. The most active compounds **1.6, 1.11, 1.12, 1.18, 1.19** and **1.25** were recommended for further pharmacological studies.

### Key words:

3'-R-spiro[cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6'-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline)-2'(7'H)-2-ones, swimming test, normothermia, actoprotective and antiradical activities.

Zaporozhye medical journal  
2017; 19 (2), 227–232

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2017.2.95748

E-mail:  
a.yu.voskoboynik@gmail.com

## 3'-R-Спіро[циклоалкіл-1(2), (гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-2-они – перспективний клас сполук з актопротекторною активністю

O. S. Коломоєць, O. Ю. Воскобойнік, I. С. Носуленко, O. В. Кривошей, A. I. Авраменко,  
Г. Г. Берест, С. I. Коваленко

Хіназоліни та їхні похідні – перспективний клас сполук із різноманітною біологічною активністю, представники якого застосовуються в медичній практиці як снодійні, діуретичні, антимікробні, протипухлинні засоби. У продовження попередніх досліджень щодо пошуку перспективних сполук з актопротекторною активністю серед похідних азоло-(азино-)[с]хіназолінів цікавим було поєднання в одній молекулі карбоциклічних і гетероциклічних фрагментів. Ба більше, що серед спіропіперидинів, спіропіперидинохіназолінів, спіропіперидинотриазолохіназолінів, спіроіндолінохіназолінів виявлена афінність до меланокортину-4, ноцицептинових (NOP), аденозинових, ГАМК- і глутамінових рецепторів, і вони, як правило, проявляють нейропротекторну, нейротрофічну, протизапальну та інші дії.

**Мета роботи** – первинний скринінг 3'-R-спіро[циклоалкіл-1(2), (гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-2-онів на актопротекторну активність, вивчення антирадикальної дії як вірогідного механізму актопротекції та оцінювання перспективності високоактивних сполук для дальшого поглибленого дослідження.

**Матеріали та методи.** Актопротекторну активність для перспективних і невідомих 3'-R-спіро[циклоалкіл-1(2), (гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-2-онів вивчено за тестом плавальної проби при температурі 24–26 °C (нормотермія) з додатковим навантаженням (10 % від маси тіла експериментальних тварин). Дослідження здійснили на білих щурах лінії Вістар, як референс-препарат використаний «Мілдронат».

**Результати.** Встановили, що більшість протестованих сполук при внутрішньошлунковому введенні у дозі 50 мг/кг збільшують тривалість плавання експериментальних тварин в умовах нормотермії. Виявлений ряд високоактивних сполук (**1.6, 1.11, 1.12, 1.18, 1.19, 1.25**), що за рівнем актопротекторної активності перевищують референс-препарат «Мілдронат» на 13,2–47,8 %. Показано, що вірогідної залежності між актопротекторною та антирадикальною активністю серед 3'-R-спіро[циклоалкіл-1(2), (гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-2-онів немає. Аналіз взаємозв'язку «структура – активність» показав: критичними факторами у прояві високої актопротекторної дії є не тільки розмір і природа спіроциклу положення 6, а також замісник положення 3 триазино[2,3-с]хіназолінової системи. Найактивніші сполуки **1.6, 1.11, 1.12, 1.18, 1.19** та **1.25** рекомендовані для подальших фармакологічних досліджень.

### Ключові слова:

3'-R-спіро [циклоалкіл-1(2), (гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-2-они, плавальний тест, нормотермія, актопротекторна та антирадикальна активність.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 227–232

**Ключевые слова:**

3'-R-спиро  
[циклоалкил-1(2),  
(гетарил-3(4), 6'-  
[1,2,4]триазино  
[2,3-с]хиназолин]-  
2'(7'H)-2-оны,  
физическая  
выносливость,  
плавательный тест,  
нормотермия,  
актопротекторная  
и антирадикальная  
активность.

**Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2017. –  
Т. 19, № 2(101). –  
С. 227–232**

**3'-R-Спиро[циклоалкил-1(2), (гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-2-оны – перспективный класс соединений с актопротекторной активностью**

**А. С. Коломоец, А. Ю. Воскобойник, И. С. Носуленко, О. В. Кривошей, А. И. Авраменко,  
Г. Г. Берест, С. И. Коваленко**

Хиназолины и их производные – перспективный класс соединений с разнообразной биологической активностью, представители которого используются в медицинской практике в качестве снотворных, диуретических, противомикробных, противоопухолевых препаратов. В продолжение предыдущих исследований по поиску перспективных соединений с актопротекторной активностью среди производных азоло-(азино)-[с]хиназолинов интересным было сочетание в одной молекуле карбоциклических и гетероциклических фрагментов. Тем более, что среди спиропиперидинов, спиропиперидинохиназолинов, спиропиперидинотриазолохиназолинов, спироиндолинохиназолинов и других обнаружена аффинность к мелакортину-4, ноцицептиновым, аденозиновым, ГАМК- и глутаминовым рецепторам, и они, как правило, проявляют нейротрофическое, нейротрофическое, противовоспалительное и другие действия.

**Цель работы** – первичный скрининг 3'-R-спиро[циклоалкил-1(2), (гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-2-онов на актопротекторную активность, изучение антирадикального действия как вероятного механизма проявления актопротекции и потенциальных высокоактивных соединений для дальнейшего углубленного изучения.

**Материалы и методы.** Актопротекторная активность перспективных и неизвестных 3'-R-спиро[циклоалкил-1(2), (гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-2-онов была изучена с использованием теста плавательной пробы при температуре 24–26 °С (нормотермия) с дополнительной нагрузкой (10 % от массы тела экспериментальных животных). Исследования проведены на белых крысах линии Вистар, в качестве референс-препарата использован «Милдронат».

**Результаты.** Установлено, что большинство протестированных соединений при внутривенном введении в дозе 50 мг/кг увеличивают продолжительность плавания экспериментальных животных в условиях нормотермии. Обнаружен ряд высокоэффективных соединений (**1.6, 1.11, 1.12, 1.18, 1.19, 1.25**), которые по уровню актопротекторной активности превышают референс-препарат «Милдронат» на 13,2–47,8 %. Показано, что достоверной зависимости между актопротекторной и антирадикальной активностью среди 3'-R-спиро[циклоалкил-1(2), (гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-2-онов не существует. Анализ взаимосвязи «структура – активность» показал, что критическими факторами в проявлении высокого актопротекторного действия являются не только размер и природа спироцикла положения 6, а также заместитель положения 3 триазино[2,3-с]хиназолиновой системы. Наиболее активные соединения **1.6, 1.11, 1.12, 1.18, 1.19 и 1.25** рекомендованы для дальнейших фармакологических исследований.

Quinazolines and its derivatives as perspective objects of structural modification and functionalization aimed to search for novel bioactive substances attract attention of scientists more and more [1–4]. Since their first synthesis in 1869, identifying the main quinazoline alkaloids and creation of drugs with diverse biological activity only 150 years have passed [5]. During this period, compounds with diverse pharmacological action were found and a large number of original drugs, which are used in medical practice as sleeping, diuretics, antimicrobial, anticancer drugs were created [2,6]. Recently, due to the molecular and biochemical mechanisms and the development of medical chemistry, condensed quinazoline analogues have been studied intensively. Thus, compounds with anticonvulsant, analgesic, anti-inflammatory, autotropic, antioxidant and other types of activity have been found among mentioned above class of compounds [2–4,7].

Continuing our search [8–12] of perspective compounds with actoprotective activity among azolo-(azino)-[c]quinazoline derivatives we decided to combine the mentioned above heterocyclic system with carbocyclic or heterocyclic fragments in one molecule. Moreover, an affinity to melanocortin-4, nociceptin (NOP), adenosine, GABA and glutamine receptors was found and as a rule they exhibit neuroprotective, neurotrophic, anti-inflammatory and other actions [13–17].

**The aim** of the present work was the primary screening of actoprotective activity among novel 3'-R-spiro [cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6'-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline]-2'(7'H)-2-ones, estimating of antiradical activity as the possible action mechanism and the evaluation of perspective of further profound researches for high-active compounds.

**Materials and methods**

An unknown 3'-R-spiro[cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6'-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline]-2'(7'H)-2-ones (**1.1–1.33**) were chosen as the objects of present study. These compounds were synthesized by known method [18] at the department of organic and bioorganic chemistry at Zaporizhzhia state medical university (the Head of the Department, Prof. Kovalenko S. I.). The basic structure of these compounds is shown in Fig. 1.

**Actoprotective activity.** The actoprotective and antiradical activities were studied at the department of pharmacognosy, pharmacology and botany of Zaporizhzhia State Medical University (the Head of the department Associate professor, Dr.hab. Trzhetsynskiy). An experimental studies were performed on white Wistar rats, weighing 160–200 g, aged 3.5 months, that were obtained from the nursery PE “Biomodelservis”. The duration of quarantine was 2 weeks. During this experiment the animals were examined two times a day. They were kept on a standard diet with natural day and night changes and free access to water and feed. The temperature was maintained in the range of 19–25 °C and the relative moisture was 50–70 %. The temperature and moisture were recorded daily. Ventilation regime was 15 volumes of air per an hour. The animals were kept in standard cages (400×320×160 mm) in groups of 6 rats. The diet was feed grains, bread, vegetables (beets, carrots) [19,20]. All experimental procedures were carried out according to the “Regulations on using of animals in biomedical research” [20,21].

Having been quarantine and individually fuchsin marked animals were selected and divided into groups

consisting of 6 male rats in the conditions of absence of external signs of disease and homogeneity of groups of their weight ( $\pm 15\%$ ). The weight of each laboratory animal was determined before the beginning of the experiment. The animals immediately drowned or hung on the water surface were excluded from experiment. The experiment included the following stages: the first swimming to the complete exhaustion; set of the experimental groups according to the time of the first swimming through the way of tandem selection; second swimming to exhaustion (5 minutes after the first); intragastric administration of the studied compounds at dose 50 mg/kg; third swimming (after 1 hour) after administration of the compound.

Swimming test was carried out with an additional load, that was attached near to base of the tail (10% from the rat weight) with previously boiled water (to remove air bubbles) at the temperature 24–26 °C (normothermia) [8,9,11,12]. The swimming time was fixed by the signs of full exhaustion that was revealed by the way of giving up from further swimming, lowering down the bottom and inability to swim out for more than 10 seconds. The rats were swimming separately in square transparent glass vessel (size 180×60×60 cm, height 40 cm). This methodology allowed to evaluate the physical activity of the laboratory rats in mixed physical activity implemented by aerobic-anaerobic system.

Intragastric administration of substance was carried out using noninvasive probe in the form of water suspension with adding of tween-80 in 60 minutes before testing at dose 50 mg/kg was. The equivalent volume of distilled water with tween-80 was administrated to the control animal group in the similar way. The effectiveness of the investigated compounds was compared with the control group and the action of the reference drug. The Mildronate was used at dose 50 mg/kg as a reference drug considering described activity of mentioned above compound [22], previously reported protocols for actoprotective activity estimating [23]

and own experimental data. A dynamic which is relatively to the control (DRC) in % according to the next equation was calculated:

$$\text{DRC} = \frac{\text{Ave. swimming (compound)} - \text{Ave. swimming (control)}}{\text{Ave. swimming (control)}} \times 100$$

Statistical data processing was carried out by using the standard package of statistical program analysis processing results, version Microsoft Office Excel 2003, Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Parameters of arithmetic mean (M) and standard error and representativeness of the arithmetic mean (m) for each investigated compound were calculated. At the level of significance  $p < 0.05$  the null hypotheses was rejected when the statistical hypotheses was checked.

**Antiradical activity.** Research of antiradical activity *in vitro* was based on the interaction of synthesized compounds with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) [24,25]. DPPH is a stable free radical and its alcohol solutions are colored in intense purple color ( $\lambda_{\text{max}} = 517 \text{ nm}$ ). DPPH interacted with compounds that are able to bind with free radicals yields products, which are yellow colored and does not absorb the light at specified above wavelengths.

**Research methodology.** 2 ml of 1 mM solution of compound in DMSO was mixed with 2 ml of 0.1 mM DPPH methanol solution and it was incubated for 30 minutes at the temperature of 25 °C and optical density ( $A_g$ ) was measured [24,25]. The optical density of 2 ml of 0.1 mM DPPH solution in 2 ml of methanol ( $A_{\text{DPPH}}$ ) was determined simultaneously. Antiradical activity (ARA) was calculated by the next formula:  $\text{ARA} \% = (A_{\text{DPPH}} - A_g) / A_{\text{DPPH}} \times 100 \%$ . In the case of a negative meaning ARA in % was estimated like 0. Weighing reagents and synthesized compounds were conducted on electronic scales "ANG200C" and the optical density was measured by a spectrophotometer ULAB108UV.

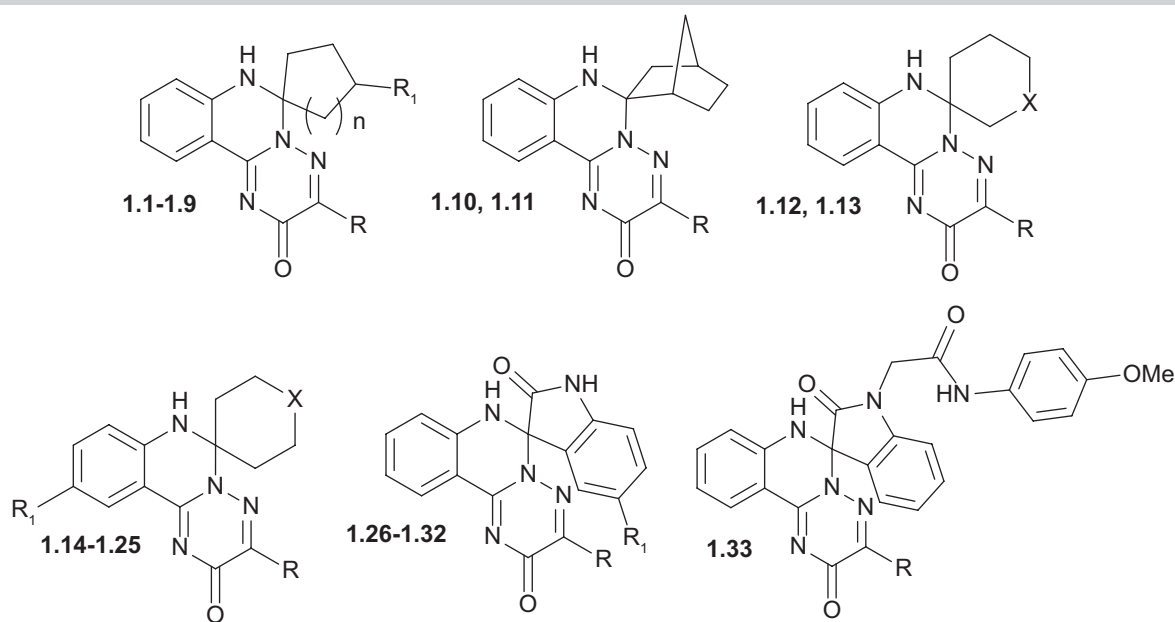


Fig. 1. The structures of tested 3'-R-spiro[cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6'-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline]-2'(7H)-2-ones (1.1-1.33).

**Results and discussion**

The given data (Table 1, 2) showed, that previous administration of Mildronate and synthesized compounds to rats led to the increasing of physical endurance in comparison with the control in the conditions of normothermia. It should be noted that the determining factor in the revealing of actoprotective activity was the heterocyclic fragment of molecule ([1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline) as well as structural variety of substituents of the position 3 and 6. Thus, the introduction of 3'-phenyl-spiro[cyclobutyl-1, 6']-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline]-2'(7'H)-2-one (1.1) to rats led to unreliable increasing of swimming time of rats in comparison with the control group (Table 1). The modification of the molecule by introducing

of other substituents (4-fluorophenyl-(1.2), 4-methoxyphenyl-(1.3)) in position 3 of heterocycle did not lead to the significant increasing of activity. However, the compounds 1.1-1.3 exhibit the significant antiradical activity by inhibiting DPPH-radical on 40–50 % amid of moderate actoprotective activity. The compound 1.3 has the highest activity among the named compounds and increases the duration of swimming at 13.2% in the presence of antiradical activity and competes with Mildronate (Table 1). Introduction of cyclopentyl substituent (1.4) instead of cyclobutyl (compound 1.2) in position 6' led to the loss of the antiradical, as well as actoprotective activities. Whereas, further modification of [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline system through the introduction to the position 6 of 4-tert-butylhexyl substituent (1.5, 1.6)

**Table 1.** Antiradical and actoprotective activities of 3'-R-spiro[cycloalkyl-1(2), 6'-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline]-2'(7'H)-2-ones (1.1–1.11)

№	Code	R	R <sub>1</sub>	n	Average swimming time, sec	Actoprotective action, %	ARA %, (conc. 1×10 <sup>-3</sup> )
1	Ascorbic acid	–	–	–	–	–	68,21
2	Control group	–	–	–	159±30	0	–
3	Mildronate	–	–	–	180±39*	<b>13.21</b>	–
4	<b>1.1</b> KK-43	Ph	H	0	163±17	2.52	45.39
5	<b>1.2</b> KK-44	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0	150±29	-5.66	49.95
6	<b>1.3</b> KK-45	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0	180±57	<b>13.21</b>	36.96
7	<b>1.4</b> AV-368	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	1	174±20*	<b>9.43</b>	12.85
8	<b>1.5</b> AV-334	Me	4-tert-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2	187±39*	<b>17.61</b>	29.94
9	<b>1.6</b> AV-341	Ph	4-tert-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2	201±42*	<b>26.41</b>	47.86
10	<b>1.7</b> KK-50	Me	H	3	137±12**	-13.84	-0.36
11	<b>1.8</b> KK-48	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	3	158±12	-0.63	-4.75
12	<b>1.9</b> KK-49	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	3	178±39	<b>11.95</b>	1.63
13	<b>1.10</b> KK-24	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	–	183±12 <sup>#</sup>	<b>15.09</b>	-8.60
14	<b>1.11</b> KK-25	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	–	216±89	<b>35.85</b>	2.64

\*: p ≤ 0.05 in relation to the control group of rats; \*\*: p ≤ 0.05 in relation to group of rats received Mildronate.

**Table 2.** Antiradical and actoprotective activities of 3'-R-spiro[hetaryl-1(3,4), 6'-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline]-2'(7'H)-2-ones (1.1-1.33)

№	Code	R	X	R <sub>1</sub>	Average swimming time, sec	Actoprotective action, %	ARA %, (conc. 1×10 <sup>-3</sup> )
1	Ascorbic acid	–	–	–	–	–	68.21
2	Control group	–	–	–	159±30	0	–
3	Mildronate	–	–	–	180±39*	13.21	–
4	<b>1.12</b> AV-729	Ph	S	–	197±27*	<b>23.90</b>	1.35
5	<b>1.13</b> KK-34	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	SO <sub>2</sub>	–	177±39	11.32	4.85
6	<b>1.14</b> AV-754	Ph	O	–	169±50	6.29	-1.26
7	<b>1.15</b> KK-90	Me	S	–	194±75	<b>22.01</b>	8.53
8	<b>1.16</b> KK-89	Ph	S	–	129±21 <sup>#</sup>	-18.87	-8.53
9	<b>1.17</b> KK-91	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S	–	142±40	-10.69	-7.62
10	<b>1.18</b> AV-344	Ph	N-Me	–	242±65**	<b>52.20</b>	0.97
11	<b>1.19</b> AV-356	4-EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N-Me	–	210±58*	<b>32.08</b>	1.26
12	<b>1.20</b> AV-360	4-PrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N-Me	–	183±12 <sup>#</sup>	<b>15.09</b>	-0.15
13	<b>1.21</b> AV-357	3,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	N-Me	–	190±33*	<b>19.50</b>	2.36
14	<b>1.22</b> AV-347	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N-Me	–	170±31	<b>6.92</b>	1.23
15	<b>1.23</b> AV-346	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N-Me	–	144±33	-9.43	1.65
16	<b>1.24</b> AV-359	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N-Me	–	120±30 <sup>#</sup>	-24.53	2.52
17	<b>1.25</b> AV-358	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	N-Me	Br	256±76**	<b>61.01</b>	1.95
18	<b>1.26</b> AV-498	Me	–	–	160.5±57	0.94	51.56
19	<b>1.27</b> AV-497	Ph	–	–	153±12*	-3.77	42.16
20	<b>1.28</b> AV-517	4-iso-PrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	–	168±30	5.66	29.13
21	<b>1.29</b> AV-514	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	–	172±32	8.18	35.98
22	<b>1.30</b> AV-515	thienil-2	–	–	151±23	-5.03	37.21
23	<b>1.31</b> KK-59	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	Br	190±33**	<b>19.50</b>	66.42
24	<b>1.32</b> KK-60	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	Br	188±33*	<b>18.24</b>	66.01
25	<b>1.33</b> KK-40	Ph	–	–	186±40*	<b>16.98</b>	-6.17

\*: p ≤ 0.05 in relation to the control group of rats; \*\*: p ≤ 0.05 in relation to group of rats received Mildronate.

leads to a significant increasing of actoprotective activity in the presence of moderate antiradical activity (Table 1). It is important, that substituent of position 3 influences to the actoprotective activity of the compounds **1.5**, **1.6** in case if the phenyl substituent (**1.6**) the actoprotective activity is higher comparing to Mildronate 13.2%.

Expansion of spirocycle in position 6' of [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolines (**1.5**, **1.6**) to the cycloheptyl (**1.7-1.9**) leads to loss of not only actoprotective activity, but also antiradical activity. Only compound **1.9** with 4-methoxyphenyl substituent shows the moderate actoprotective activity among these compounds. Whereas, the introduction of bicyclic fragment (compounds **1.10**, **1.11**) to the position 6 of [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline system positively influences the actoprotective activity. Thus, in the absence of antiradical activity mentioned above compounds increase the average swimming time of experimental animals at 15.09–35.85% respectively in comparison with the control group.

The following modification of molecule was directed to the introduction of hetaryl fragment to the position 6 of [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline system and aimed to the enhancing of the actoprotective activity (Table 2). Thus, it was established that the introduction of tetrahydrothiopyrane fragment (**1.12**) to the position 6 led to the increasing of swimming time of rats and resulted the increasing of the activity at 10.7% in comparison with a control group. The modification of the compound **1.12** by oxidation of Sulfur in substituent of position 6 to the corresponding sulfones (**1.13**) reduces the duration of animal swimming by 2 times. Repositioning of Sulfur in tetrahydrothiopyrane cycle (compounds **1.15-1.17**), replacing it to tetrahydropyrene cycle (**1.14**) and the modification of the substituent at position 3 of heterocycle led to the loss (**1.14**, **1.16**, **1.17**) of biological activity or maintenance it on the same level (**1.15**). 3'-R-1-methylspiro[piperidine-4,6'-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline]-2'(7'H)-ones (**1.18-1.24**) were more interesting in biological scope and it is important that their actoprotective activity depends on the nature of the substituent in position 3. Thus, compounds with phenyl (**1.18**), 4-ethylphenyl (**1.19**), 4-iso-propylphenyl (**1.20**) and 3,4-dimethylphenyl (**1.21**) moieties exceed Mildronate's activity on 1.88–38.99%. The compounds with 4-fluorophenyl (**1.22**), 4-methoxyphenyl (**1.23**) and 4-ethoxyphenyl (**1.24**) substituents were proved to be less active. However, the additional introduction of bromine into the compound **1.22** in position 10 of [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline fragment led to a significant increasing of activity, which exceeds Mildronate's at 47.8%. It should be noted, that the compounds **1.12-1.25** don't reveal the antiradical activity (Table 2). However, the introduction of indoline fragment to the position 6 of triazinoquinazoline cycle (**1.26-1.32**) led to the high antiradical activity, which is close to ascorbic acid in some cases (Table 2). However, compounds **1.26-1.30** with different substituents in position 3 don't show (**1.27**, **1.30**) or have a poor (**1.26**, **1.28**, **1.29**) actoprotective activity. It should be noted that the introduction of bromine in position 5 of indoline moiety of the molecule (**1.31**, **1.32**) led to the increasing of actoprotective activity on 10–11%. Further modification of compound **1.27** by introduction of the acetanilide substituent doesn't increase the swimming time of rats.

Thus, the search of actoprotective activity among unknown 3'-R-spiro[cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6')-[1,2,4]

triazino[2,3-c]quinazoline]-2'(7'H)-2-ones revealed a number of high active compounds (**1.6**, **1.11**, **1.12**, **1.18**, **1.19** and **1.25**), which were recommended for further pharmacological research. A reliable dependence between the actoprotective and the antiradical activities of the compounds wasn't found and probably their mechanism of action is different.

## Conclusions

The actoprotective activity of unknown 3'-R-spiro[cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6')-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline]-2'(7'H)-2-ones was established for the first time. It was shown that among 3'-R-spiro[cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6')-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline]-2'(7'H)-2-ones there wasn't a reliable dependence between the actoprotective and the antiradical activities. Analysis "structure – activity" relationships showed that the critical factors in determining the high actoprotective action is not only the size and the nature of spiro-fragment of the position 6, but also the substituent in position 3 of triazino[2,3-c]quinazoline cycle. The compounds **1.6**, **1.11**, **1.12**, **1.18**, **1.19** and **1.25** were recommended for further studies considering there higher (13.2–47.8%) actoprotective activity comparing to "Mildronate".

## References

- [1] Connolly, D. J., Cusack, D., O'Sullivan, T., & Guiry, P. J. (2005) Synthesis of quinazolinones and quinazolines. *Tetrahedron*, 61, 10153–10202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2005.07.010>.
- [2] SudhakarBabu, K., Prabhakar, V., Ravindranath, L. K., Latha, J., & Nagamaddaiah, H. K. (2015) Quinazoline Derivatives and its Biological Significance. *International Journal of Current Trends in Pharmaceutical Research*, 3(5), 997–1010.
- [3] Imtiaz, Khan, Aliya, Ibrar, Naeem, Abbas, & Aamer, Saeed (2014) Recent advances in the structural library of functionalized quinazolinone and quinazolinone scaffolds: Synthetic approaches and multifarious applications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 76, 193–244. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.02.005.
- [4] Ugale, V. G., & Bari, S. B. (2014) Quinazolines: new horizons in anticonvulsant therapy. *European Journal of Medical Chemistry*, 80, 447–501. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.04.072.
- [5] Michael, J. P. (2008) Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Nat Prod Rep.*, 25(1), 166–187. doi: 10.1039/b612168n.
- [6] [https://www.drugbank.ca/unearth/q?approved=1&button=&c=\\_score&d=down&illicit=1&investigational=1&nutraceutical=1&query=quinazolin&searcher=drugs&utf8=%E2%9C%93&vet\\_approved=1&withdrawn=1](https://www.drugbank.ca/unearth/q?approved=1&button=&c=_score&d=down&illicit=1&investigational=1&nutraceutical=1&query=quinazolin&searcher=drugs&utf8=%E2%9C%93&vet_approved=1&withdrawn=1).
- [7] Borchardt, A. J., Beauregard, C., Cook, T., Davis, R. L., Gamache, D. A., & Yanni, J. M. (patentee) (2010) Pat. US 2010/0120741 A. Heterocyclic inhibitors of histamine receptors for the treatment of disease. Kalypsys Inc., Alcon Research Ltd (US); Filed: 10.09.2009; Posted: 13.05.2010.
- [8] Stepaniuk, H. I., Toziuk, O. Yu., Kovalenko, S. I., Chormoivan, N. I., Antypenko, L. M., Antypenko, O. M. (patentee) (2013) Patent Ukrayiny №79229 MPK (2013.01) A61K 31/00. 5-R-tio-tetrazolo[1,5-s]khinazolinu, shcho pidvyshchuiut fizychnu vytrvyalist orhanizmu [Ukraine Patent № 79229 MPK (2013.01) A61K 31/00. 5-R-thiotetrazolo[1,5-c]quinazolines which increase the physical endurance.]. *Bulleten*, 7. [in Ukrainian].
- [9] Stepaniuk, H. I., Berest, H. H., Marynych, L. I., Chormoivan, N. I., Pashinska, O. S., Saienko, A. V., et al. (patentee) (2011) Patent Ukrayiny №96186 MPK (2006.01) S07D 253/06, S07D 253/10, S07D 253/10, S07D 239/72. Soli (3-R-2-okso-2N-[1,2,4]triazino[2,3-s]khinazolin-6-il-sulfanii) alkilkarbonovykh kyslot, shcho proiavlaiut protyishemichnu, nootropnu, protysudomnu ta aktoprotektornu aktyvnist [Ukraine Patent №96186 MPK (2006.01) C07D 253/06, C07D 253/10, C07D 253/10, C07D 239/72. 3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl-sulfanyl)alkylcarboxylic acids which reveals antiischemic, nootropic, anticonvulsant an actoprotective activity]. *Bulleten*, 19. [in Ukrainian].
- [10] Tozyuk, E. Yu., & Stepanyuk, G. I. (2014) Porivnialna otsinka vplyvu natriuu 2-(tetrazolo[1,5-s]khinazolin-5-iltio)atsietatu ta bemitylu na protses vidnovlennia fizychnoi pratsezdatsnosti shchuriv [Comparative evaluation of sodium 2-(tetrazolo[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)-acetate and bemityl effects on the recovery process of physical working capacity of rats]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 2(38), 59–63. [in Ukrainian].

- [11] Pochelova, E. V., Stepanjuk, G. I., Denysiuk, O. N., & Chornoivan, N. G. (2013) Kharakterystyka aktoprotekornoj dii pokhidnykh (3-R-okso-2N-[1,2,4]triazyno[2,3-s]khi nazolin-6-il)karbonovykh kyslot za riznykh temperaturnykh rezhymiv [Characteristics of actoprotective actions of (3-R-oxo-2H-[1,2,4]triazino-[2,2-c]quinazolin-6-yl) carboxylic acid derivatives at different temperature conditions]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 3(34), 54–57. [in Ukrainian].
- [12] Kolomoets, O. S., Nosulenko, I. S., Voskoboynik, O. Yu., Berest, G. G., Kovalenko, S. I., & Trzhetsinsky, S. D. (2016) Aktoprotekorna aktyvni st 6-mono zamishchenykh 3-R-6,7-dyhydro-2H-[1,2,4]triazyno[2,3-c]khi nazolin-2-oniv [Actoprotective activity of 6-monosubstituted 3-R-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino-[2,3-c]quinazolin-2-ones]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(12), 80–82. doi: 10.14739/2409-2932.2016.3.77996. [in Ukrainian].
- [13] Kholodniak, S. V., Shabelnyk, K. P., Kovalenko, S. I., Voskoboynik, O. Yu., Bielenichev, I. F., Serheieva, T. Yu., & Okovytyi, S. I. (patentee) (2015) Patent Ukrainy na korysnu model №103314 (UA), MPK 2015.01, A61K 31/00. Zamishcheni 2-alkil-(tsy kloalkil-, aralkil-, aryl-, hetaryl-)-6H-spiro[indol-3,5-[1,2,4]triazolo[1,5-c]khi nazolin]-2(1H)-ony, shcho proiavliaiut protysudomnu diiu [Ukraine Patent №103314 (UA), МПК 2015.01, A61K 31/00. Substituted 2-alkyl-(cycloalkyl-, aralkyl-, aryl-, heteryl -)-6'H-spiro[indole]-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin]-2(1H)-ones, reveals anticonvulsant activity, App. 16.06.2015; Pub. 10.12.2015]. *Biulleten*, 23. [in Ukrainian].
- [14] Mustazza, C., Borioni, A., Sestili, I., Sbraccia, M., Rodomonte, A., Ferretti, R., & Del Giudice, M. R. (2006) Synthesis and evaluation as NOP-ligands of some spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazolin]-4'(3'H)-ones and spiro[piperidine-4,5'(6'H)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines]. *Chem. Pharm. Bull.*, 54, 611–622. doi: 10.1002/chin.20064515.
- [15] Bakshi, R. K., Dellureficio, J. P., Dobbelaar, P. H. et al. (patentee) (2007) Pat. WO 2007/047496 A2. Acylated spiro piperidine derivatives as melanocortin-4 receptor modulators; Merck&CO, INC. (US); Filed: 18.10.2006; Posted: 26.04.2007.
- [16] Sharma, V., Kumar, P., & Pathaka, D. (2010) Biological Importance of the Indole Nucleus in Recent Years: A Comprehensive Review. *J. Heterocyclic Chem*, 47, 491–502. doi: 10.1002/jhet.349.
- [17] Pandeya, S. N., Smitha, S., Jyoti, M., & Sridhar, S. K. (2005) Biological activities of isatin and its derivatives. *Acta Pharm*, 55, 27–46.
- [18] Voskoboynik, O. Yu., Kolomoets, O. S., & Kovalenko, S. I. (patentee) (2015) Patent Ukrainy na vynakhid №111245, S07D 253/06, C07D 253/10, C07D 239/72, C07D 2487/04. 6-Mono- ta 6,6-dy zamishcheni 3-R-8-R3-9-R4-10-R5-11-R6-6,7-dyhydro-2H-[1,2,4]triazyno[2,3-c]khi nazolin-2-ony [Ukraine Patent №111245, C07D 253/06, C07D 253/10, C07D 239/72, C07D 2487/04. Mono- and disubstituted 3-R-8-R3-9-R4-10-R5-11-R6-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones]. *Biulleten*, 23. [in Ukrainian].
- [19] Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., & Filonenko, M. A. (2002) *Naukovo-metodychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy* [Methodical recommendations for keeping and breeding of laboratory animals and working with them]. Kyiv: Avitsenna. [in Ukrainian].
- [20] Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia «Poriadok provedennia doklinichnoho vvychnennia likarskykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv doklinichnoho vvychnennia likarskykh zasobiv» vid 14.12.2009 r. №944 [Rules for conducting of preclinical study of drugs and expertise of material of preclinical study of drugs from December 14, 2009. №944]. [in Ukrainian].
- [21] (1986) European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg.
- [22] Lukyanchuk, V. D., & Simonova, I. V. (2015) Aktoprotektory: farmakolohiia ta farmakoterapiia [Actoprotectors: pharmacology and pharmacotherapy]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 2(43), 14–26. [in Ukrainian].
- [23] Kornienko, V. I., Shikova, V. V., Samura, B. A., Romanenko, N. I., & Rak, T. N. (2012) Vliyanie ammonievnykh solej N-(3-metil-7-acetilmetilksantiniil)-8-N-zameshchennykh piperaziniya na vynoslivost' krys k fizicheskim nagruzkam [Infl uence of ammonium salts of N-(3-methyl-7-acethylmethylxanthinil)-8-N- of piperazine on rats endurance to the physical loadings]. *Problemy ekolohichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunolohii*, 6, 385–391. [in Russian].
- [24] Kedare, S. B., & Singh, R. P. (2011) Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *J Food Sci Technol*, 48, 412–422. doi: 10.1007/s13197-011-0251-1.
- [25] Sharma, O. P., & Bhat, T. K. (2009) DPPH antioxidant assay revisited. *Food Chemistry*, 113, 1202–1205. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.08.008>.

**Information about authors:**

Kolomoets O. S., Aspirant, Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Voskoboynik O. Yu., Ph.D., Associate professor, the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nosulenko I. S., Ph.D., Teaching Assistant, the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kryvoshey O. V., Ph.D., Associate Professor, the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Avramenko A. I., Ph.D., Associate Professor, the Department of Physical and colloidal chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Berest G. G., Ph.D., Associate Professor, the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kovalenko S. I., Professor, Dr.hab., Head of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**Відомості про авторів:**

Коломоєць О. С., аспірант каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Воскобойнік О. Ю., канд. фарм. наук, доцент каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Носуленко І. С., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Кривошеї О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Авраменко А. І., канд. фарм. наук, доцент каф. фізичної та колоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Берест Г. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Коваленко С. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

**Сведения об авторах:**

Коломоец А. С., аспирант каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Воскобойник А. Ю., канд. фарм. наук, доцент каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Носуленко И. С., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кривошей О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Авраменко А. И., канд. фарм. наук, доцент каф. физической и коллоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Берест Г. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Коваленко С. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 14.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 19.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 23.12.2016

# Клинический случай разрыва межжелудочковой перегородки у пациента с острым инфарктом миокарда

В. Д. Сыволап, Е. В. Назаренко, Я. В. Земляной

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

В статье описан клинический случай разрыва межжелудочковой перегородки в остром периоде инфаркта миокарда после проведения тромболитической терапии. Особенностью данного случая является отсутствие у больного выраженного болевого синдрома и минимальные проявления сердечной недостаточности на фоне характерных для разрыва межжелудочковой перегородки ЭКГ изменений и данных эхокардиографии. Проанализированы основные факторы, дающие возможность оценить риск развития этого осложнения у больных острым инфарктом миокарда. Приведенный клинический случай демонстрирует успешность консервативной тактики ведения пациента с острым инфарктом миокарда, осложненного ранним разрывом межжелудочковой перегородки.

**Ключевые слова:** клинический случай, острый инфаркт миокарда, разрыв межжелудочковой перегородки.

## Клінічний випадок розриву міжшлуночкової перетинки в пацієнті із гострим інфарктом міокарда

В. Д. Сыволап, О. В. Назаренко, Я. В. Земляной

У статті описаний клінічний випадок розриву міжшлуночкової перетинки у гострому періоді інфаркту міокарда після тромболітичної терапії. Особливістю цього випадку є відсутність у хворого вираженого болювого синдрому та мінімальні прояви серцевої недостатності на тлі характерних для розриву міжшлуночкової перетинки ЕКГ змін і даних ехокардіографії. Проаналізовані основні фактори, що дають можливість оцінити ризик розвитку цього ускладнення у хворих на гострий інфаркт міокарда. Наведений клінічний випадок демонструє успішність консервативної тактики ведення пацієнта з гострим інфарктом міокарда, що ускладнений раннім розривом міжшлуночкової перетинки.

**Запорожский медицинский журнал.** – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 233–236

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.2017.2.95750

**E-mail:**  
lenan2708@gmail.com

## Clinical case of ventricular septal rupture in patient with acute myocardial infarction

V. D. Syvolap, O. V. Nazarenko, Ya. V. Zemlyaniy

This article describes ventricular septal rupture in the acute phase of myocardial infarction after thrombolytic therapy. The peculiarity of this case is the lack of patient expressed pain and minimal manifestations of heart failure on the background specific to ventricular septal rupture ECG changes and echocardiographic data. To analyze the main factors giving the opportunity to assess the risk of this complication in patients with acute myocardial infarction. The clinical case demonstrates the success of the conservative management of patient with acute myocardial infarction complicated by early ventricular septal rupture.

**Ключові слова:** клінічний випадок, гострий інфаркт міокарда, розрив міжшлуночкової перетинки.

**Запорізький медичний журнал.** – 2017. – Т. 19, № 2(101). – С. 233–236

На сегодняшний день острый инфаркт миокарда (ИМ) и его осложнения остаются одной из главных причин сердечно-сосудистой смертности [1]. После начала применения тромболитической терапии (ТЛТ) частота разрывов миокарда уменьшилась вдвое, но продолжает оставаться второй причиной госпитальной смертности после кардиогенного шока [6].

Разрывы миокарда происходят обычно в течение первой недели острого ИМ, 94 % из них – в течение первых 16 часов [6,7]. Факторами риска развития разрыва миокарда являются пожилой возраст, женский пол, отсутствие стенокардии или ИМ в анамнезе, перенесенный ишемический инсульт, передняя (верхушечная) локализация некроза, исходное снижение артериального давления (АД) и тахикардия, высокие значения С-реактивного белка. [2,4,9,12]. В то же время использование первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), низкомолекулярных гепаринов и бета-адреноблокаторов в течение первых суток ассоциируются с меньшей вероятностью развития данного осложнения [3,10]. Использование ТЛТ через 6 часов от начала ИМ увеличивает риск разрыва миокарда в остром периоде, особенно у пожилых пациентов [10]

Летальность при разрыве миокарда остаётся чрезвычайно высокой, а случаи благоприятного исхода являются скорее исключениями и относятся чаще всего к небольшим разрывам в области межжелудочковой перегородки (МЖП) [5].

Своевременное выявление больных острым ИМ с высоким риском развития разрыва миокарда представляет важность для клинической практики, так как позволит скорректировать лечебные мероприятия и предотвратить неблагоприятный исход.

**Клинический случай.** Пациент Л., 66 лет, поступил 07.04.2016 г. в отделение интенсивной терапии и острой коронарной недостаточности ГКБЭ и СМП г. Запорожья в связи с жалобами на интенсивные жгучие загрудинные боли.

**Анамнез болезни.** За 2 дня до госпитализации вечером в покое у больного впервые в жизни развился приступ интенсивных жгучих болей за грудиной. Приступ продолжался около 30–40 минут. Медикаменты больной не принимал, за медицинской помощью не обращался. Кратковременные умеренные загрудинные боли повторялись в течение следующего дня в покое и при ходьбе. На второй день после первого болевого приступа

**Key words:** clinical case, acute myocardial infarction, ventricular septal rupture.

**Zaporozhye medical journal** 2017; 19 (2), 233–236

у больного в покое появились интенсивные жгучие боли за грудиной. Он обратился в поликлинику, был осмотрен кардиологом, на ЭКГ были выявлены признаки острого переднего ИМ. Больной получил 300 мг клопидогреля перорально и бригадой СМП был доставлен в ГКБЭ и СМП г. Запорожья через час от начала болевого синдрома. Пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии и острой коронарной недостаточности с диагнозом ИБС: острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST. Гипертоническая болезнь, III ст.

**Анамнез жизни.** В течение 8 лет страдает артериальной гипертензией 2 степени. Адаптированные цифры АД 130/80 мм рт. ст., нерегулярно принимает эналаприл. Наследственность не отягощена. Аллергические реакции отрицает. Курит более 15 лет 0,5 пачки в день, алкоголем не злоупотребляет.

**Объективно.** Сознание ясное. Нормостеник. Кожные покровы и видимые слизистые обычного цвета и влажности, чистые. Над лёгкими дыхание с жёстким оттенком, хрипов нет. ЧДД – 18/мин. Границы сердца: правая по правому краю грудины, левая – на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии, верхняя – III межреберье. Деятельность сердца ритмичная, тоны сохранены. АД – 140/90 мм рт. ст., ЧСС – 60/мин. Sa – 97%. Печень у края рёберной дуги. Селезёнка не пальпируется. Периферических отёков нет.

**ЭКГ от 07.04.16 (рис. 1):** ритм синусовый, вольтаж сохранён, левограмма. В отведениях V3–V6 – элевация сегмента ST до 7 мм, зубец T (+).

Учитывая наличие острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST давностью до 12 часов и отсутствие противопоказаний к ТЛТ, больному была проведена инфузия 1,5 млн ЕД стрептокиназы.

На ЭКГ через 2 часа от начала ТЛТ наблюдалось формирование патологического зубца Q, уменьшение элевации ST в отведениях V2–V6. Через 8 часов после ТЛТ 08.04.16 (рис. 2): в отведениях V2–V6 ST на изолинии, зубец T отрицательный.

Из проявлений реперфузионного синдрома отмечались единичные желудочковые экстрасистолы. Самочувствие пациента не ухудшалось, загрудинные боли не рецидивировали.

Через сутки после ТЛТ при объективном обследовании больного отмечено появление систолического шума на верхушке сердца в V точке. АД – 90/60 мм рт. ст., ЧСС – 62/мин, Sa – 98%. На ЭКГ (рис. 3) – элевация ST в отведениях V2–V6.

**Эхокардиография (Эхо-КГ) (08.04.16):** диаметр аорты на уровне синусов – 3,77 см. Левое предсердие – 4,06 см, толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ) и МЖП – 1,1 см. Дилатация ЛЖ (конечно-диастолический объём – 214 мл, конечно-систолический – 73 мл), гипокинезия верхушечной области ЛЖ. В области верхушки выявлен дефект МЖП размером 3 мм со сбросом крови в полость правого желудочка. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 66%. Систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА) – 36 мм рт. ст.

Пациент был консультирован кардиохирургами, рекомендована консервативная терапия с оперативным лечением в постинфарктном периоде.

В дальнейшем у пациента отмечались кратковременные рецидивы ангинозных болей, умеренная одышка при ходьбе. При рентгенологическом исследовании 18.04.16 (11 день) выявлены признаки венозного застоя, интерстициального отёка лёгких. С 12 по 23.04.16 наблюдалось повышение температуры до 37,3–38 °С. АД было в пределах 90–100/60 мм рт. ст., ЧСС – 62–80/мин.

**Лабораторные исследования.** На 15 день заболевания сохранялся лейкоцитоз (11,4–13,4–9,4\*10<sup>9</sup>/л), показатели СОЭ были на уровне 45–50 мм/ч; гемоглобин снизился до 107 г/л.

Липидограмма: общий холестерин – 4,29 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 3,5 ммоль/л, триглицериды – 1,05 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 0,9 ммоль/л. Протромбиновый индекс – 82%, фибриноген – 4,21 г/л, фибриноген – В +++.

Проводилось лечение: стрептокиназа, аспирин, клопидогрель, эноксипарин, рамиприл, бисопролол, розувастатин, инфузия нитратов, фуросемид.

**Эхо-КГ от 19.04.16 (12 сутки, рис. 4, 5):** аневризма верхушечной области ЛЖ, малый перикардиальный выпот, небольшое увеличение дефекта МЖП до 4 мм. Феномен «спонтанного контрастирования» ЛЖ. Систолическая функция ЛЖ оставалась сохранной (ФВ ЛЖ – 65%). СДЛА – 42,1 мм рт. ст.

При проведении **коронароангиографии (КАГ)** 19.04.16 выявлено поражение передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (КА): 50% стеноз

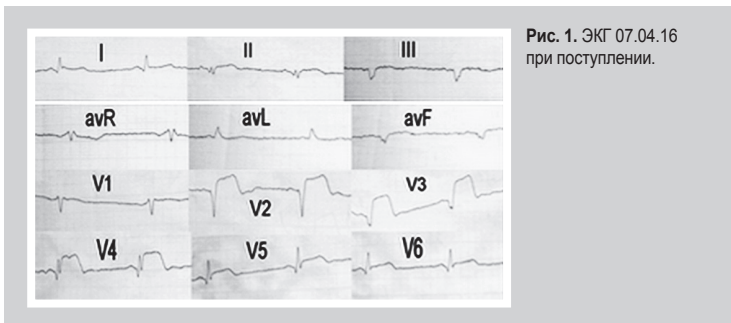


Рис. 1. ЭКГ 07.04.16 при поступлении.

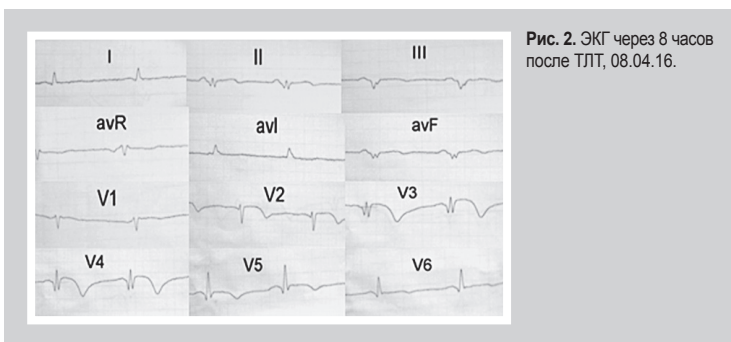


Рис. 2. ЭКГ через 8 часов после ТЛТ, 08.04.16.

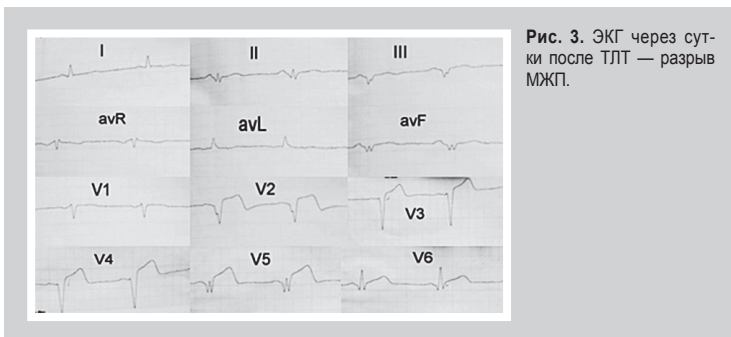


Рис. 3. ЭКГ через сутки после ТЛТ — разрыв МЖП.

в проксимальной трети, диффузный стеноз до 70–80 % в средней трети, стеноз до 99 % в дистальной трети. Правая КА – стеноз средней трети 50 %.

28.04.16 (21 сутки заболевания) больной был консультирован кардиохирургами. По данным Эхо-КГ – умеренное увеличение дефекта МЖП до 6 мм в диаметре, ФВ сохранена (70 %), малый перикардиальный выпот, мягкая лёгочная гипертензия. Рекомендованы эндоваскулярная пластика дефекта МЖП, продолжение приёма антиагрегантов, ингибиторов АПФ, β-блокаторов, статинов.

Из факторов риска разрыва миокарда у пациента можно отметить пожилой возраст (более 65 лет), наличие артериальной гипертензии в анамнезе и отсутствие перенесённого ИМ, переднюю локализацию некроза. Преимущественная окклюзия передней межжелудочковой ветви левой КА согласуется с данными литературы о повышении риска разрыва миокарда при однососудистом поражении КА и отсутствии коллатералей [9].

Единственным эффективным методом лечения разрыва МЖП является хирургическая операция, однако до сих пор обсуждаются как оптимальное время, так и метод выбора коррекции [11]. По мнению J. Figuras и соавт. [8], в ряде случаев применение консервативного лечения в госпитальном периоде показывает лучшие результаты, чем раннее хирургическое вмешательство. Приведённый клинический случай демонстрирует успешность консервативной тактики ведения пациента с острым ИМ и разрывом МЖП. В постинфарктном периоде у больного наблюдались минимальные проявления сердечной недостаточности, гемодинамические показатели были стабильными.

Разрыв миокарда является жизнеугрожающим осложнением острого ИМ. Значительное внимание в клинической практике должно уделяться профилактике данного осложнения. ТЛТ следует проводить в максимально ранние сроки от начала ИМ, преимущественно догоспитально. Оптимальной тактикой ведения больного острым ИМ является проведение КАГ и первичного ЧКВ в течение первых суток от начала заболевания.

**Список литературы**

[1] Всемирная организация здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания // Информационный бюллетень. – 2015. – №317 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.

[2] Механические осложнения острого инфаркта миокарда / Н.П. Колица, А.Н. Аболмасов, Е.И. Литвин и др. // Украинский терапевтический журнал. – 2013. – № 1. – С. 108–113.

[3] Постинфарктный разрыв межжелудочковой перегородки: частота развития, результаты хирургического лечения / В.И. Урсулenco, А.В. Руденко, В.П. Захарова и др. // Серце і судини. – 2014. – №2. – С. 16–27.

[4] Случай успешной диагностики и лечения псевдоаневризмы левого желудочка при остром инфаркте миокарда / А.Н. Пархоменко, О.И. Ирkin, Я.М. Лутай и др. // Медицина неотложных состояний. – 2014. – №3(58). – С. 97–100.

[5] A favorable outcome of a post-myocardial infarction ventricular septal rupture / P. Manea, R. Ghiuru, F. Cociorvǎ et al. // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2013. – Vol. 13(4). – P. 396–398.

[6] Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators / B.S. Crenshaw, C.B. Granger, Y. Birnbaum et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101(1). – P. 27–32.

[7] Menon V. SHOCK Investigators Out-come and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction. A report from the SHOCK Trial Registry / V. Menon, J.G. Webb, L.D. Hillis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1110–1116.

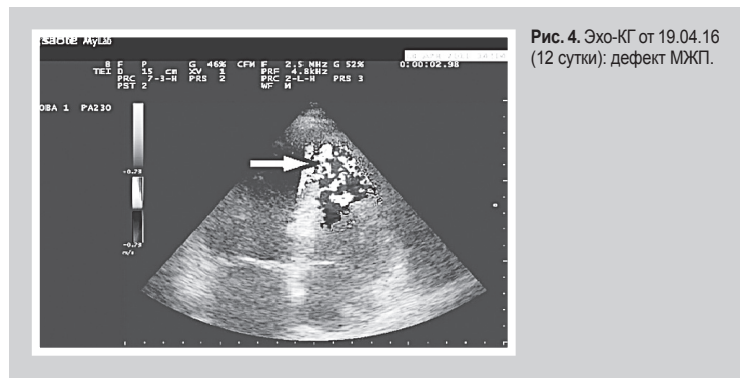


Рис. 4. Эхо-КГ от 19.04.16 (12 сутки): дефект МЖП.

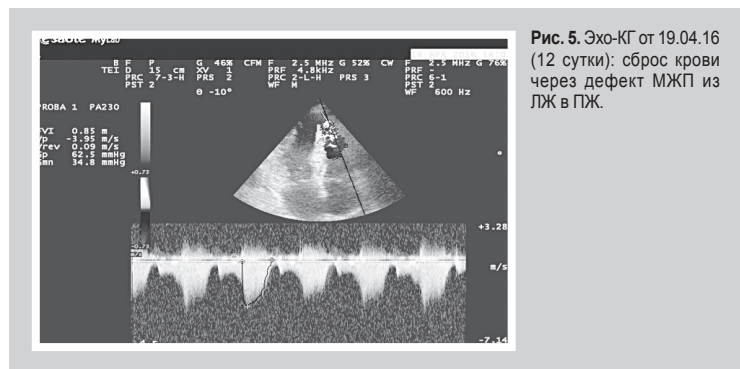


Рис. 5. Эхо-КГ от 19.04.16 (12 сутки): сброс крови через дефект МЖП из ЛЖ в ПЖ.

[8] Changed in hospital mortality rates in 425 patients with acute ST-elevation myocardial infarction and cardiac rupture over a 30-years period / J. Figuras, O. Alcalde, J.A. Barrabes et al. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 2783–2789.

[9] Frequency of collateral blood flow in the infarct-related coronary artery in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction / R. Prêtre, H. Rickli, Q. Ye et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 85. – P. 497–499.

[10] Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction / R. Moreno, J. Lopez-Sendon, E. Garcia et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 598–603.

[11] Trends in incidence and mortality rates of ventricular septal rupture during acute myocardial infarction / A.E. Moreyra, M.S. Huang, A.C. Wilson et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106. – P. 396–398.

[12] Wehrens X.H.T. Cardiac rupture complicating myocardial infarction / X.H.T. Wehrens, P.A. Doevendans // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 95. – P. 285–292.

**References**

[1] (2015) Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya. Serdechno-sosudistye zabolevaniya. *Informacionnyj byulleten'*, 317. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>. [in Russian].

[2] Kopytsya, N. P., Abolmasov, A. N., Lytvyn, E. I., & Sakal, V. V. (2013) Mekhanicheskie oslozhneniya ostrogo infarkta miokarda [Mechanical complications of acute myocardial infarction]. *Ukrainskij terapevteskij zhurnal*, 1, 108–113. [in Russian].

[3] Ursulenco, V. I., Rudenko, A. V., Zakharova, V. P., Beregovyi, A. A., Panichkin, Yu. V., Jacob, L. V., et al. (2014) Postinfarktynyj razryv mezhzheludochkovoy peregorodki: chastota razvitiya, rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya [Postinfarction interventricular septum ruptures: incidence and results of surgical treatment]. *Sertse i sudyny*, 2, 16–27. [in Russian].

[4] Parkhomenko, A. N., Irkin, O. I., Lutaj, Ya. M., Vovchenko, V. E., & Kushnir, S. P. (2014) Sluchaj uspešnoy diagnostiki i lecheniya psevdooanevrizmy levogo zheludochka pri ostrom infarkte miokarda [The case of successful diagnosis and treatment of left ventricular pseudoaneurysm in acute myocardial infarction]. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*, 3(58), 97–100. [in Russian].

[5] Manea, P., Ghiuru, R., Cociorvǎ, F., Balasanian, M., & Tinić, G. (2013) A favorable outcome of a post-myocardial infarction ventricular septal rupture. *Anadolu Kardiyol Derg.* 13(4), 396–398. doi: 10.5152/akd.2013.117.

[6] Crenshaw, B. S., Granger, C. B., Birnbaum, Y., Pieper, K. S., Morris, D. C., Kleiman, N. S., et al. (2000) Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators. *Circulation*, 101(1), 27–32. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.1.27>.

- [7] Menon, V., Webb, J. G., Hillis, L. D., Sleeper, L.A., Abboud, R., Dzavik, V., et al. (2000) Investigators outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction. A report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol*, 36, 1110–1116. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00878-0.
- [8] Figuras J., Alcalde O., Barrabes J.A., Serra, V., Alguersuari, J., Cortadellas, J., & Lidón, R. M. (2008) Changed in hospital mortality rates in 425 patients with acute ST-elevation myocardial infarction and cardiac rupture over a 30-years period. *Circulation*, 118, 2783–2789. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776690.
- [9] Prêtre, R., Rickli, H., Ye, Q., Benedikt, P., & Turina, M. I. (2000) Frequency of collateral blood flow in the infarct-related coronary artery in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 85(4), 497–499. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00780-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00780-8).
- [10] Moreno, R., Lopez-Sendon, J., Garcia, E., Perez de Isla, L., Lopez de, S. E., Ortega, A., et al. (2002) Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 39, 598–603. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01796-X.
- [11] Moreyra, A. E., Huang, M. S., Wilson, A. C., Deng, Y., Cosgrove, N. M., & Kostis, J. B. (2010) Trends in incidence and mortality rates of ventricular septal rupture during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 106, 1095–1100. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.06.013.
- [12] Wehrens, X. H. T., & Doevendans, P. A. (2004) Cardiac rupture complicating myocardial infarction. *Int. J. Cardiol*, 95(2–3), 285–292. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.06.006.

---

### Сведения об авторах:

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

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

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

### Відомості про авторів:

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

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

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

### Information about authors:

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

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

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

---

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

---

Надійшло до редакції / Received: 27.01.2017

Після доопрацювання / Revised: 06.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 16.02.2017