Запорожский медицинский журнал

Том 21, № 2(113), март – апрель 2019 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. 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)
академик НАМН Украины, проф. М.А. Андрейчин (Тернополь)
проф. И.Ф. Беленичев (Запорожье)
проф. И.Н. Бондаренко (Днипро)
проф. Маргус Виигимаа (Таллинн, Эстония)
д-р мед. наук А.В. Возный (Запорожье)
проф. М.Л. Головаха (Запорожье)
проф. М.Н. Долженко (Киев)
проф. Н.Г. Завгородняя (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Запорожан (Одесса)
проф. Луциуш Запрутко (Познань, Польша)
проф. Марек Зентек (Вроцлав, Польша)
проф. А.Г. Каплаушенко (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Коваленко (Киев)
проф. С.Н. Коваль (Харьков)
проф. А.А. Козёлкин (Запорожье)
проф. Н.А. Корж (Харьков)
чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины О.В. Коркушко (Киев)
проф. Г.А. Леженко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.Н. Лисовой (Харьков)
проф. Кшиштоф Наркевич (Гданьск, Польша)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.З. Нетяженко (Киев)
проф. Петер Нильссон (Мальмё, Швеция)
проф. Дженнаро Пагано (Неаполь, Италия)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днипро)
проф. Ю.М. Степанов (Днипро)
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. Яцек Шепетовски (Вроцлав, Польша)

Editorial Board

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

A.V. Abramov
I.A. Mazur
S.M. Nedelska
O.S. Nykonenko
O.I. Panasenko
V.M. Klymenko
S.I. Kovalenko
V.O. Tumanskyi

Scientific Editorial Board

M.N. Alekhin (Moscow, Russia)
M.A. Andreichyn (Ternopil, Ukraine)
I.F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
I.M. Bondarenko (Dnipro, Ukraine)
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)
O.V. Voznyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.N. Dolzhenko (Kyiv, Ukraine)
N.H. Zavhorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Zaporozhan (Odesa, Ukraine)
Lucjush Zaprutko (Poznan, Poland)
Marek Ziętek (Wrocław, Poland)
A.H. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Kovalenko (Kyiv, Ukraine)
S.M. Koval (Kharkiv, Ukraine)
O.A. Koziolkin (Zaporizhzhia, Ukraine)
N.A. Korzh (Kharkiv, Ukraine)
O.V. Korkushko (Kyiv, Ukraine)
H.A. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Lisovyi (Kharkiv, Ukraine)
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)
V.Z. Netiazhenko (Kyiv, Ukraine)
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
T.O. Pertseva (Dnipro, Ukraine)
Yu.M. Stepanov (Dnipro, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
Yu.I. Feshchenko (Kyiv, Ukraine)
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)
Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland)

Zaporozhye Medical Journal

Volume 21 No. 2 March – April 2019

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

Submit papers are peer-reviewed

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

© Запорожский медицинский журнал, 2019

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

Рекомендован к печати
Учёным советом ЗГМУ, протокол № 8 от 19.03.2019 г.
Подписан в печать 25.03.2019 г.

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

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

Отпечатан
в типографии ООО «Х-ПРЕСС».
69068, г. Запорожье, ул. Круговая, д. 165/18, тел. (061) 220-42-29.
Свидетельство о госрегистрации АОО №198468 от 01.07.1999 г.
Формат 60x841/8.
Бумага мелованная, бескислотная. Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 3/19.

Содержание

Оригинальные исследования

Сиволап В. Д., Капшитар Н. І.
Предиктори розвитку гострої серцевої недостатності у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда

Кузнєцов А. А.
Можливості верифікації короткострокового функціонального прогнозу наслідків гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу з використанням модифікованих варіантів Intracerebral Hemorrhage Scale

Сиволап В. В., Новіков Є. В., Потапенко М. С.
Вплив субклінічного гіпотиреозу на показники добового моніторування артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику

Ткаченко С. С., Родинський О. Г., Родинська Г. О., Горб-Гаврильченко І. В.
Особливості впливу інтернейронного пулу на мотонейрони спинного мозку за умов тривалої гіпоестрогенемії

Кривенко В. І., Бородавко О. І.
Особливості оксидативного стресу у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах антропогенного навантаження

Токарчук Н. І., Вижга Ю. В.
Аналіз статусу вітаміну D у дітей першого року життя з ожирінням

Мельник В. П., Панасюк О. В., Садомова-Андріанова Г. В., Молчанова М. С., Скорик В. В.
Тест на зворотність бронхообструкції у виявленні бронхо-обструктивного синдрому в диференційній діагностиці бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень

Кузьменко Т. С., Воротинцев С. І.
Спонукальна спірометрія як спосіб запобігання розвитку ателектазів легеневої тканини

Разнатовська О. М., Худяков Г. В.
Діагностична цінність цистатину С у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, які перебувають на паліативному лікуванні

Черненко Л. М.
Прогнозування перебігу бронхолегеневої дисплазії в дітей шляхом аналізу клініко-біохімічних показників

Степаненко Т. І., Христосова І. М., Рукавиця Г. В.
Критерії тривалості проведення протизапальної терапії в дітей, які хворі на бронхолегеневу дисплазію

Божук Б. С., Степанченко М. С., Ассонов Д. О.
Тривожно-депресивні прояви та їхній зв'язок із соматичною симптоматикою в пацієнтів з інтерстиційним циститом

Данюк І. О., Доценко С. Я., Рекалов Д. Г.
Функціональний стан ендотелію в чоловіків, які хворі на первинну подагру, з початковими ознаками ниркової дисфункції

Original research

160 **Syvolap V. D., Kapshytar N. I.**
Predictors of acute heart failure in patients during the acute period of Q-wave myocardial infarction

165 **Kuznietsov A. A.**
Possibilities of verification of a short-term functional outcome prognosis in the acute period of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage using modified variants of the Intracerebral Hemorrhage Scale

170 **Syvolap V. V., Novikov Ye. V., Potapenko M. S.**
Influence of subclinical hypothyroidism on indicators of 24-hour arterial blood pressure monitoring in hypertensive patients with high additional risk

177 **Tkachenko S. S., Rodynskyi O. H., Rodynska H. O., Horb-Havrylchenko I. V.**
Peculiarities of the interneuronal pool influence on the spinal motoneurons under the conditions of prolonged hypoestrogenemia

182 **Kryvenko V. I., Borodavko O. I.**
Oxidative stress features in patients with combined course of type 2 diabetes mellitus and osteoporosis residing in anthropogenic pressure conditions

187 **Tokarchuk N. I., Vyzhha Yu. V.**
Estimation of vitamin D status in infants with obesity

193 **Melnyk V. P., Panasiuk O. V., Sadomova-Andrianova H. V., Molchanova M. S., Skoryk V. V.**
Bronchodilator reversibility test for broncho-obstructive syndrome detection and differential diagnosis of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

199 **Kuzmenko T. S., Vorotyntsev S. I.**
Incentive spirometry as a way to prevent pulmonary atelectasis development

203 **Raznatovska O. M., Khudiakov H. V.**
Diagnostic value of cystatin C in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis receiving palliative care

207 **Chernenko L. M.**
Prediction of bronchopulmonary dysplasia course in children by analyzing clinico-biochemical indicators

214 **Stepanenko T. I., Khrystosova I. M., Rukavytsia H. V.**
Criteria for the duration of anti-inflammatory therapy in children with bronchopulmonary dysplasia

219 **Bozhuk B. S., Stepanchenko M. S., Assonov D. O.**
Anxiety-depressive manifestations and their relationship with somatic symptoms in patients with interstitial cystitis

225 **Daniuk I. O., Dotsenko S. Ya., Rekalov D. H.**
Functional condition of the endothelium in men with primary gout and initial signs of renal dysfunction

Оригинальные исследования

Якименко В. В.
Клінічна значущість порушень доплерівського спектра ренального кровотоку в пацієнтів із дисфункцією трансплантата у віддалені терміни після операції

Гридіна Т. Л., Хома Р. Є., Еннан А-А. А., Федчук А. С., Грузевський О. А.
Дослідження протимікробної активності амінометансульфокислот щодо штамів *Staphylococcus aureus* із різним рівнем чутливості до антибіотиків

Бліндер О. О., Бліндер О. В., Ротар Д. В., Гуменна А. В.
Особливості антибіотикорезистентності штамів *S. aureus*, що виділені зі слизової носа та горла амбулаторних пацієнтів м. Чернівці

Севальнєв А. І., Шаравара Л. П.
Шкідливі умови праці як фактор ризику розвитку виробничо зумовленої захворюваності у працівників допоміжних професій

Малюгіна О. О., Смойловська Г. П., Бєленічев І. Ф., Мазулін О. В., Хортецька Т. В.
Ранозагоювальна активність ліпофільного екстракту чорнобривців прямостоячих

Фундаментальные исследования

Салій О. О., Баула О. П., Харитоненко А. І., Фуклева Л. А., Кирилюк А. С.
Розроблення складу та дослідження еквівалентності супозиторіїв із диклофенаком натрію методом *in vitro* з використанням тесту «Розчинення» для твердих ліпофільних дозованих форм

Обзоры

Михалюк Є. Л., Сиволап В. В.
Особливості електрокардіограми осіб, які займаються спортом. Повідомлення I (огляд літератури)

Клинический случай

Колесник М. Ю., Федьків С. В., Соколова М. В., Нікітюк О. В.
Роль мультимодальної візуалізації в діагностиці некомпактної кардіоміопатії (клінічний випадок)

Васильєва Л. І., Єгудіна Є. Д., Калашникова О. С.
Клінічний випадок пізньої діагностики системної склеродермії та легеневої артеріальної гіпертензії

Мельничук А. С., Рожко М. М., Мельничук Г. М.
Відновлення нормальних оклюзійних співвідношень при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит із включеними дефектами зубних рядів

Original research

229 **Yakymenko V. V.**
Clinical significance of the abnormal Doppler spectrum of renal blood flow in patients with long-term transplant dysfunction

234 **Hrydina T. L., Khoma R. Ye., Ennan A-A. A. , Fedchuk A. S., Hruzevskyi O. A.**
Investigations of the antimicrobial activity of aminomethanesulfonic acids against strains of *Staphylococcus aureus* with different antimicrobial susceptibility

240 **Blinder O. O., Blinder O. V., Rotar D. V., Humenna A. V.**
Antibiotic resistance peculiarities of *S. aureus* isolates, obtained from nasal and throat mucosa of outpatients, Chernivtsi city

246 **Sevalniev A. I., Sharavara L. P.**
Harmful working conditions as a risk factor for the development of occupational morbidity in auxiliary professions workers

253 **Maliuhina O. O., Smoilovska H. P., Bielenichev I. F., Mazulin O. V., Khortetska T. V.**
Wound healing activity of the lipophilic extract of *Tagetes erecta* L.

Basic research

258 **Salii O. O., Baula O. P., Kharytonenko A. I., Fukleva L. A., Kyryliuk A. S.**
Development of the composition and research of the equivalence of suppositories with diclofenac sodium by in vitro method using “Dissolution” test for lipophilic solid dosage forms

Review

264 **Mykhaliuk Ye. L., Syvolap V. V.**
Electrocardiographic features in people involved in sports. Report I (a literature review)

Case report

270 **Kolesnyk M. Yu., Fedkiv S. V., Sokolova M. V., Nikitiuk O. V.**
The role of multimodal imaging in the diagnostics of non-compaction cardiomyopathy (a clinical case)

276 **Vasylieva L. I., Yehudina Ye. D., Kalashnykova O. S.**
Clinical case of delayed systemic sclerosis and pulmonary arterial hypertension diagnostics

281 **Melnychuk A. S., Rozhko M. M., Melnychuk H. M.**
Restoration of normal occlusal relations in the complex treatment of patients with generalized periodontitis and bounded edentulous spaces

УДК: 616.12-008.46-02-07:616.127-005.8-036.1

Предиктори розвитку гострої серцевої недостатності у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда

В. Д. Сиволап, Н. І. Капшитар*

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова: Q-інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність, предиктори.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 160–164

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161319

***E-mail:** stonataliya@gmail.com

Мета роботи – визначити предиктори розвитку гострої серцевої недостатності у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда.

Матеріали та методи. Обстежили 139 хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда (ІМ), середній вік – 66,00 ± 0,97 року (M ± m). Залежно від наявності гострої серцевої недостатності (ГСН) хворих поділили на 2 групи: без ГСН – 46 осіб, середній вік 61,00 ± 1,87 року (M ± m), із ГСН – 93 особи (Killip II – n = 51, Killip III – n = 42), середній вік 69,2 ± 8,3 року (M ± m). Хворим виконали загальноклінічне обстеження, визначили рівень глікемії під час госпіталізації, здійснили трансторакальну доплер-ехокардіографію, встановили рівень копептину та NTproBNP.

Результати. За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу, гіперглікемія в гострому періоді ІМ асоціюється з вірогідним збільшенням відношення шансів ГСН в 1,24 раза (95 % ДІ 1,08–1,44; p = 0,003). За результатами ROC-аналізу, критичний рівень глікемії становить >9,3 ммоль/л (чутливість 47,8 %, специфічність 78,3 %), площа під ROC-кривою – 0,666 (95 % ДІ 0,580–0,745; p = 0,0004). За умови розвитку систолічної дисфункції у хворих на гострий ІМ відношення шансів ГСН збільшується у 5,69 раза (95 % ДІ 2,47–13,14; p < 0,0001). Зростання вмісту копептину понад 0,53 нг/мл (чутливість 93,1 %, специфічність 28,6 %), площа під ROC-кривою 0,633 (95 % ДІ 0,543–0,716; p = 0,0086) асоціюються зі збільшенням відношення шансів ГСН у 1,39 раза (95 % ДІ 1,06–1,83; p = 0,02). Не встановили залежність ГСН від рівня NTproBNP – ВШ = 1,001 (95 % ДІ 0,99–1,01; p = 0,36). За даними мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, незалежними факторами ризику ГСН є рівень гіперглікемії під час госпіталізації понад 9,3 ммоль/л – ВШ = 1,19 (95 % ДІ 1,01–1,39; p = 0,036) і систолічна дисфункція ЛШ – ВШ = 5,24 (95 % ДІ 2,03–13,55; p = 0,001).

Висновки. У хворих у гострому періоді Q-ІМ, ускладненого ГСН, вірогідно вищий рівень копептину та глікемії під час госпіталізації, вірогідно нижчий рівень ФВЛЖ. Залежними факторами ризику ГСН у хворих на гострий Q-ІМ є глікемія понад 9,3 ммоль/л, збільшення вмісту копептину понад 0,53 нг/мл і систолічна дисфункція ЛШ. Незалежними факторами ризику ГСН у гострому періоді Q-ІМ є гіперглікемія та систолічна дисфункція ЛШ.

Ключевые слова: Q-инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, предикторы.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 160–164

Предикторы развития острой сердечной недостаточности у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда

В. Д. Сыволап, Н. И. Капшитарь

Цель работы – определить предикторы развития острой сердечной недостаточности у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда.

Материалы и методы. Обследовали 139 больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда (ИМ), средний возраст – 66,00 ± 0,97 года (M ± m). В зависимости от наличия острой сердечной недостаточности (ОСН) больных поделили на 2 группы: без ОСН – 46 человек, средний возраст – 61,00 ± 1,87 года (M ± m), с ОСН – 93 человека (Killip II – n = 51, Killip III – n = 42), средний возраст – 69,2 ± 8,3 года (M ± m). Больным провели общеклиническое обследование, определили уровень гликемии при госпитализации, провели трансторакальную допплер-эхокардиографию, установили уровень копептина и NTproBNP.

Результаты. По данным унивариантного логистического регрессионного анализа, гипергликемия в остром периоде ИМ ассоциируется с вероятным увеличением отношения шансов ОСН в 1,24 раза (95 % ДИ 1,08–1,44; p = 0,003). По результатам ROC-анализа, критический уровень гликемии составил >9,3 ммоль/л (чувствительность 47,8 %, специфичность 78,3 %), площадь под ROC-кривой – 0,666 (95 % ДИ 0,580–0,745; p = 0,0004). При условии развития систолической дисфункции в остром периоде ИМ отношение шансов ОСН увеличивается в 5,69 раза (95 % ДИ 2,47–13,14; p < 0,0001). Рост уровня копептина более 0,53 нг/мл (чувствительность 93,1 %, специфичность 28,6 %), площадь под ROC-кривой 0,633 (95% ДИ 0,543–0,716; p = 0,0086) ассоциируются с увеличением отношения шансов ОСН в 1,39 раза (95 % ДИ 1,06–1,83; p = 0,02). Не установлена зависимость ОСН от уровня NTproBNP – ОШ = 1,001 (95 % ДИ 0,99–1,01; p = 0,36). По данным мультивариантного логистического регрессионного анализа, независимыми факторами риска ОСН являются уровень гипергликемии при госпитализации более 9,3 ммоль/л – ОШ = 1,19 (95 % ДИ 1,01–1,39; p = 0,036) и систолическая дисфункция ЛЖ – ОШ = 5,24 (95 % ДИ 2,03–13,55; p = 0,001).

Выводы. У больных в остром периоде Q-ИМ, осложненного ОСН, достоверно выше уровень копептина и гликемии при госпитализации, достоверно ниже уровень ФВЛЖ. Зависимыми факторами риска ОСН у больных острым Q-ИМ является гликемия более 9,3 ммоль/л, увеличение содержания копептина более 0,53 нг/мл и систолическая дисфункция ЛЖ. Независимые факторы риска ОСН в остром периоде Q-ИМ – гипергликемия и систолическая дисфункция ЛЖ.

Key words: myocardial infarction, heart failure, prognosis.

Predictors of acute heart failure in patients during the acute period of Q-wave myocardial infarction

V. D. Syvolap, N. I. Kapshytar

The aim was to identify predictors of acute heart failure (AHF) in patients with acute Q-wave myocardial infarction (MI).

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 160–164

Materials and methods. A total of 139 patients in the acute period of Q-wave MI were examined, average age was 66.00 ± 0.97 years (M ± m). Patients were divided into 2 groups depending on AHF presence: without AHF – 46 persons, the mean age was 61.00 ± 1.87 years (M ± m) and with developed AHF – 93 persons (Killip II, n = 51; Killip III, n = 42), the mean age was 69.2 ± 8.3 years (M ± m). The patients underwent general clinical examination, blood glucose level was determined on admission, transthoracic Doppler echocardiography was performed and copeptin and NTproBNP levels were measured.

Results. According to univariate logistic regression analysis, hyperglycemia in the acute period of Q-wave MI was associated with a probable increase in the odds ratio of AHF by 1.24 times (95 % CI 1.08–1.44; P = 0.003). According to the results of the ROC-analysis, the critical level of glycemia was >9.3 mmol/l (sensitivity 47.8 %, specificity 78.3 %), the area under the ROC-curve was 0.666 (95 % CI 0.580–0.745; P = 0.0004). With the development of systolic dysfunction in the acute period of MI, the odds ratio of AHF increased by 5.69 times (95 % CI 2.47–13.14; P < 0.0001). An increase in copeptin level of more than 0.53 ng/ml (sensitivity 93.1 %, specificity 28.6 %) and the area under the ROC curve of 0.633 (95 % CI 0.543–0.716; P = 0.0086) were associated with an increase in the odds ratio of AHF by 1.39 times (95 % CI 1.06–1.83; P = 0.02). There was no dependence of AHF on NTproBNP level – OR = 1.001 (95 % CI 0.99–1.01; P = 0.36). According to multivariate logistic regression analysis, independent risk factors for AHF were the hyperglycemia level on admission of more than 9.3 mmol/l OR = 1.19 (95 % CI 1.01–1.39; P = 0.036) and left ventricular (LV) systolic dysfunction – OR = 5.24 (95 % CI 2.03–13.55; P = 0.001).

Conclusions. In patients with acute Q-wave MI complicated by AHF, the admission levels of copeptin and glycemia were significantly higher and LV ejection fraction was significantly lower. The dependent risk factors for AHF in patients with acute Q-wave MI were glycemia level of more than 9.3 mmol/l, an increase in copeptin level of more than 0.53 ng/ml, and LV systolic dysfunction. Independent risk factors for AHF in the acute period Q-wave MI were hyperglycemia and LV systolic dysfunction.

Гостра серцева недостатність (ГСН) – одне з найбільш прогностично несприятливих ускладнень гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Згідно з National Regestry of Myocardial Infarction, ГСН розвивається у 20,4 % хворих під час госпіталізації та додатково у 8,6 % хворих протягом стаціонарного лікування [1]. При виникненні цього ускладнення госпітальна летальність становить майже 12 %, а річна смертність – майже 40 % [2]. Вивчення предикторів розвитку ГСН і можливостей впливу на них дасть змогу знизити частоту розвитку цього ускладнення та підвищити виживаність хворих на ГІМ.

Мета роботи

Визначити предиктори розвитку ГСН у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на клінічній базі кафедри внутрішніх хвороб 1 ЗДМУ у відділенні інтенсивної терапії для лікування пацієнтів з гострою коронарною недостатністю КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя». Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 139 хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда (Q ІМ), середній вік – 66,00 ± 0,97 року (M ± m), чоловіки – 59 % (n = 83). Залежно від наявності ГСН хворих поділили на 2 групи: без ГСН – 46 осіб, із них чоловіки – 73 % (n = 34), середній вік – 61,00 ± 1,87 року (M ± m), з ГСН – 93 особи (Killip II – n = 51, Killip III – n = 42), із них чоловіки – 52 % (n = 49), середній вік – 69,2 ± 8,3 року (M ± m).

Хворим виконали загальноклінічне обстеження, визначили рівень глікемії під час госпіталізації. У перші 48 годин від розвитку клінічної картини захворювання виконали трансторакальну доплерехокардіографію на ультразвуковому сканері «MyLab50» («Esaote», Італія) в M; B; PW; CW; CFM режимах за рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії [3]. Визначили рівень копептину та NTproBNP. Зразки плазми крові дослідили на копептин за допомогою набору реагентів виробництва Phoenix Pharmaceuticals методом конкурентного імуноферментного аналізу. Рівень NTproBNP у сироватці крові визначили методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору реактивів NTproBNP ELISA Kit («Biomedica», Словаччина). Дослідження виконали згідно з інструкцією до наборів на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – д-р мед. наук, професор А. В. Абрамов). Цільну кров брали з периферичної вени у вакуумні пробірки Vacutainer із K2 ЕДТА й інгібітором протеолізу апротиніном для отримання плазми та пробірки Vacutainer для отримання сироватки та центрифугували протягом 15 хв на швидкості 1600 об/хв. Отриману плазму заморожували при температурі -70 °C, сироватку – при температурі -20 °C з наступним одночасним дослідженням усіх зразків. Нормальними вважали значення, що визначені виробником набору реагентів. Для людської плазми нормальним вважали рівень копептину 0,84 нг/мл. Як референтні значення NTproBNP виробник пропонував медіану 5,8 пмоль/л.

Статистичний аналіз виконали, застосовуючи пакет програми Statistica 13.0 (StatSoftInc., № JPZ8041382130ARCN10-J) і MedCalc.10.2.0.0. Гіпотезу про нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерія Шапіро–Уїлка. Кількісні ознаки наведені у вигляді M ± m (середнє арифметичне ± стандартна похибка середнього арифметичного) або Me [Q25; Q75] (медіана з верхнім і нижнім квартилями) залежно від виду розподілу (нормального або такого, що відрізняється від нормального). Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою двовибіркового t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок при нормальному розподілі або U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок при розподілі, що відрізняється від нормального. Для визначення залежних предикторів розвитку ГСН використовували метод бінарного логістичного регресійного аналізу. Чинники, що мали вірогідне прогностичне значення в однофакторному аналізі, включали до багатофакторної моделі зворотним покроковим методом для визначення незалежних предикторів. Дані наведені як відношення шансів і довірчі інтервали. Для виявлення оптимальної точки розподілу рівня кількісних ознак (оптимального співвідношення чутливості та специфічності біомаркера)

Таблиця 1. Дані мультиваріантного регресійного аналізу

Фактор ризику, одиниці вимірювання	Відношення шансів	95 % довірчий інтервал	Вірогідність, p
Рівень глікемії під час госпіталізації, ммоль/л	1,19	1,01–1,39	0,036
Копептин, нг/мл	1,34	0,98–1,84	0,069
Наявність систолічної дисфункції, n	5,24	2,03–13,55	0,001

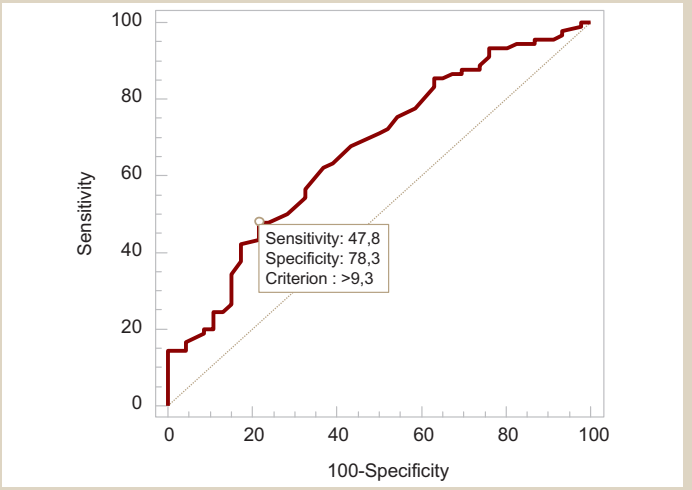


Рис. 1. Точка розподілу для рівня глікемії під час госпіталізації у хворих на Q-IM, що ускладнений ГСН.

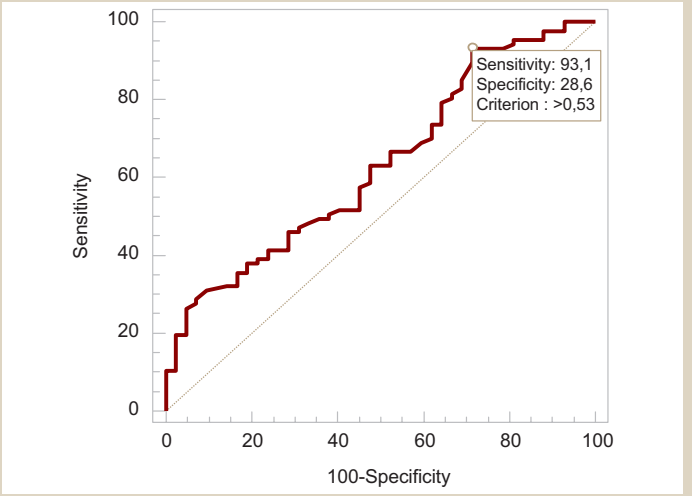


Рис. 2. ROC-крива рівня копептину у хворих на Q-IM, що ускладнений ГСН.

використовували ROC-аналіз із побудовою характеристичної кривої. Вірогідними вважали значення при $p < 0,05$.

Результати

У 108 обстежених діагностували гіперглікемію (за рекомендаціями Американской асоціації ендокринологів та Американської діабетичної асоціації [4]), медіана рівня 9,4 [8,6; 11,5] ммоль/л, 25,9 % (n = 23) з них мали цукровий діабет в анамнезі. У 28,7 % (n = 31) хворих відзначалась нормоглікемія, медіана рівня 6,1 [4,9; 6,7] ммоль/л. Е групі ГСН гіперглікемію визначили у 88 % (n = 80) хворих, медіана рівня глікемії у групі – 9,2 [8,1; 11,2] ммоль/л. У групі хворих без ГСН рівень глюкози під час госпіталізації підвищений у 63 % (n = 29) осіб, медіана рівня глікемії у групі – 8,2 [7,5; 8,9] ммоль/л. У групі хворих із ГСН кількість осіб із гіперглікемією під час госпіталізації вірогідно більша (p = 0,002), а рівень глікемії вищий на 11 % (p = 0,001).

За даними ехокардіографії, у 20 % (n = 9) хворих без ГСН виявили систолічну дисфункцію лівого шлуночка (фракція викиду менше ніж 45 %), медіана рівня ФВ становила 55 % [51; 61]. У групі із ГСН систолічну дисфункцію виявили в 59 % (n= 55), що вірогідно більше, ніж у групі без ГСН (p < 0,001). Медіана рівня ФВЛШ у хворих із ГСН становила 42 % [38; 51] та була вірогідно нижчою, ніж у хворих без ГСН на 24 % (p < 0,0001).

Медіана рівня копептину у хворих без ГСН дорівнювала 1,17 нг/мл [51; 61], у пацієнтів з ознаками ГСН – 1,91 [0,73; 3,32] нг/мл та відрізнялася вірогідно (p = 0,007). Медіана рівня NTproBNP у хворих без ГСН – 31,43 [8,39; 70,24] пмоль/л, у хворих із ГСН – 43,54 [26,2; 131,7] пмоль/л і вірогідно не відрізнялася (p = 0,09).

За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу, гіперглікемія в гострому періоді ІМ асоціюється з вірогідним збільшенням відношення шансів ГСН у 1,24 раза (95 % ДІ 1,08–1,44; p = 0,003). За результатами ROC-аналізу, критичний рівень глікемії у хворих на ГСН становить >9,3 ммоль/л (чутливість 47,8 %, специфічність 78,3 %), площа під ROC-кривою – 0,666 (95 % ДІ 0,580–0,745; p = 0,0004) (*рис. 1*).

Доведено наявність зв'язку ГСН із наявною систолічною дисфункцією ЛШ. За умов її розвитку у хворих на гострий ІМ відношення шансів ГСН збільшується в 5,69 раза (95 % ДІ 2,47–13,14; p < 0,0001).

Зростання вмісту копептину понад 0,53 нг/мл (чутливість 93,1 %, специфічність 28,6 %), площа під ROC-кривою 0,633 (95% ДІ 0,543–0,716; p = 0,0086), асоціюється зі збільшенням відношення шансів гострої серцевої недостатності в 1,39 раза (95 % ДІ 1,06–1,83; p = 0,02) (*рис. 2*).

За даними логістичного регресійного аналізу не встановили залежність ГСН від рівня NTproBNP – ВШ=1,001 (95 % ДІ 0,99–1,01; p = 0,36). Критичний рівень NTproBNP у хворих на Q-IM, що ускладнений ГСН, становить >32,29 пмоль/л, але не вірогідно (p = 0,05).

За даними мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, незалежними факторами ризику ГСН є рівень гіперглікемії під час госпіталізації понад 9,3 ммоль/л та систолічна дисфункція ЛШ. Копептин у цій комбінації факторів втрачає незалежні предикторні властивості (*табл. 1*).

Обговорення

У дослідженні, що виконане в університетському центрі Тирани [5], вивчали клінічні особливості серцевої недостатності у 587 хворих на ГІМ. ГСН понад другий клас за Killip зареєстрували у 156 осіб – 26,6 % з усіх обстежених. За клінічними характеристиками ці хворі суттєво відрізнялися від пацієнтів без ГСН: за статтю (переважали чоловіки), частотою серцевих скорочень і рівнем систолічного артеріального тиску під час госпіталізації, наявністю ГІМ і процедур реваскулярізації міокарда в анамнезі, за рівнем глікемії під час госпі-

талізації, попереднім прийманням антигіпертензивної терапії, за наявністю захворювань периферичних судин, хронічного захворювання нирок, анемії, фібриляції передсердь і рівнем фракції викиду ЛШ. Незалежними предикторами розвитку ГСН у моделі логістичної регресії стали рівень фракції викиду ЛШ, реваскуляризація міокарда в анамнезі, наявність хвороб периферичних судин, вік, стать, перенесений раніше ГІМ, рівень систолічного артеріального тиску під час госпіталізації та анемія. Щодо локалізації, то ГСН розвивалася вірогідно частіше у випадку передньої локалізації інфаркту, ніж при пошкодженні в інших зонах.

Схожі результати отримали О. М. Пархоменко і співат. [1]. За результатами прогностичної моделі, анамнез з ІХС (особливо перенесений раніше ГІМ), артеріальна гіпертензія, вік і передня локалізація інфаркту впливають на розвиток ГСН.

Зниження фракції викиду ЛШ призводить до збільшення ризику раптової смерті та серцевої недостатності у хворих на ГІМ. З іншого боку, наявність систолічної дисфункції при ГІМ (за даними фахової літератури, від 40 % до 45 %) не завжди супроводжується клінічними проявами гострої лівошлуночкової недостатності. За результатами популяційних досліджень, зниження ФВ ЛШ у хворих на ГІМ ускладнюється ГСН у 30–40 % випадків. У 20–30 % пацієнтів систолічна дисфункція зменшується чи повністю зникає під час лікування, а в половини хворих прогресує чи маніфестує у хронічну серцеву недостатність [6].

У проспективному дослідженні [7] вивчали результати обстеження 6282 пацієнтів із ГІМ, яким виконали первинне черезшкірне коронарне втручання. У 1328 хворих розвинулась ГСН: у 739 осіб під час госпіталізації, у 589 хворих протягом перебування у стаціонарі. Аналізуючи результати лікування, побудована модель мультиваріантного регресійного аналізу, в якій незалежними предикторами розвитку ГСН стали час проведення процедури реваскуляризації (понад 2 години від часу госпіталізації) та тромбоз стента після втручання.

Доведено, що рівень постпрандіальної глікемії та цукровий діабет 2 типу є предикторами розвитку ГСН порівняно з хворими без порушення вуглеводного обміну. У дослідженні [8] вивчали частоту розвитку ГСН та інших несприятливих кардіоваскулярних подій залежно від наявності гіперглікемії. У хворих на цукровий діабет і з порушенням толерантності до вуглеводів ГСН розвивалася вірогідно частіше (68,8 % і 36,8 % відповідно), ніж у пацієнтів з нормоглікемією (13,7 %). Збільшення ризику розвитку ГСН у цих хворих пояснюють раннім ремоделюванням ЛШ, що призводить до порушень регіональної скоротливості, підвищення жорсткості міокарда та раннього підвищення тиску наповнення, котре зумовлює виникнення клінічних проявів ГСН [9].

Вивчаючи прогностичні біомаркери у хворих на ГІМ та ожиріння, виявили предикторну значущість копептину, тропоніну I, MRproADM [10]. Доведено, що копептин корелює з наявністю систолічної дисфункції; цей взаємозв'язок зберігається тривалий час після кардіоваскулярної події [11]. Для прогнозування розвитку гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності ожиріння рекомендовано застосовувати прогностичну модель, враховуючи рівні копептину, тропоніну I, MRproADM, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, фракції викиду [10]. Не визначили вірогідні відмінності рівня копептину залежно від статі хворих, локалізації пошкодження при ГІМ, анамнезу з ІХС або артеріальної гіпертензії, проведення ЧКВ або іншого методу лікування, кількості пошкоджених судин. Виявили кореляції рівня копептину з класом ГСН за Killip, віком, швидкістю клубочкової фільтрації. У дослідженні [12] за допомогою ROC-аналізу встановили порогове значення (cut off point) копептину як маркера некрозу міокарда, що становило 0,935 нг/мл, площа під кривою – 0,916 ± 0,015.

Натрійуретичні пептиди мають обмежене значення в діагностиці гострого процесу через однакові негативні прогностичні значення для як гострої, так і хронічної серцевої недостатності. Визначення NTproBNP рекомендовано у хворих на ГІМ для виключення діагнозу ГСН, але не з прогностичною чи діагностичною метою [13].

Висновки

1. У хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда, що ускладнений гострою серцевою недостатністю, вірогідно вищий рівень копептину та глікемії під час госпіталізації, а також вірогідно нижчий рівень фракції викиду лівого шлуночка.

2. Залежними факторами ризику гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда є вихідний рівень глікемії понад 9,3 ммоль/л, збільшення вмісту копептину понад 0,53 нг/мл і систолічна дисфункція ЛШ.

3. Збільшення NTproBNP не асоціюється з гострою серцевою недостатністю.

4. Незалежними факторами ризику гострої серцевої недостатності в гострому періоді інфаркту міокарда є гіперглікемія та систолічна дисфункція лівого шлуночка.

Перспективи подальших досліджень. Планується визначення предикторів госпітальної летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда, що ускладнений гострою серцевою недостатністю.

Фінансування
Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутніх патологічних станів, удосконалення діагностики та оптимізація лікування», № держреєстрації 0114U001392 (2014–2019).

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

Надійшла до редакції / Received: 04.07.2018
Після доопрацювання / Revised: 29.08.2018
Прийнято до друку / Accepted: 05.09.2018

Відомості про авторів:
Сиволап В. Д., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Капшитар Н. І., аспірант каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:
Сыволап В. Д., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Капшитарь Н. И., аспирант каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:
Syvolap V. D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Kapshytar N. I., MD, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

[1] Гостра серцева недостатність у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST на ЕКГ / О.М. Пархоменко, С.М. Кожухов // Медицина неотложных состояний. – 2014. – №3(58). – С. 28–33.
[2] ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology / P.G. Steg, S.K. James, D. Atar, et al. // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33(20). – P. 2569–619.
[3] Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28(1). – P. 1–39.
[4] American association of clinical endocrinologists and american diabetes association consensus statement on inpatient glycemic control / E.S. Moghissi, M.T. Korytkowski, M. DiNardo // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32(6). – P. 1119–1131.
[5] Heart Failure Predictors in a Group of Patients with Myocardial Infarction / S. Myftiu, P. Bara, I. Sharka, et al // Open Access Maced J Med Sci. – 2016. – Vol. 4(3). – P. 435–438.
[6] Перебіг захворювання у хворих із гострим коронарним синдромом із елевацією сегмента ST та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / О.М. Пархоменко, О.С. Гур'єва, Ю.В. Корнацький, та ін. // Український медичний часопис. – 2012. – №3(89). – С. 118–123.
[7] Incidence, timing, predictors and impact of acute heart failure complicating ST-segment elevation myocardial infarction in patients treated by primary percutaneous coronary intervention / V. Auffret, G. Leurent, M. Gilard, et al // International Journal of cardiology. – 2016. – Vol. 221. – P. 433–442.
[8] Fasting glycaemia is a predictor of outcome after acute myocardial infarction / I. Patwary, M. Rahman, Shahabuddin // Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal. – 2013. – Vol. 6(2). – P. 135–140.
[9] Renal Impairment Predicts Long-Term Mortality Risk after Acute Myocardial Infarction / G.L. Smith, F.A. Masoudi, M.G. Shlipak, et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19(1). – P. 141–150.
[10] Алгоритм прогнозування розвитку гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням із урахуванням рівнів копептину, MRproADM, тропоніну І та параметрів ліпідного обміну / О.С. Єрмак, П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна // Проблеми ендокринної патології. – 2015. – №2. – С. 28–34.
[11] C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction / D. Kelly, I.B. Squire, S.Q. Khan, et al // J Card Fail. – 2008. – Vol. 14. – Issue 9. – P. 739–745.
[12] Жукова А.В. Диагностическое значение копептина в верификации некроза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в первые 3 часа от манифестации болевого синдрома / А.В. Жукова, Г.Г. Арабидзе // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25. – №20. – С. 1404–1408.
[13] ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, et al. // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37(27). – P. 2129–2200.

References

[1] Parkhomenko, O. M., & Kozhukhov, S. M. (2014) Hostra sertseva nedostatnist u khvorykh na hostryi infarkt miokarda z elevatsiieiu sehmenta ST na EKH [Acute heart failure in patients with acute myocardial infarction with ST elevations on ECG]. *Medicina neotlozhnykh sostoyanij*, 3(58), 28–33. [in Ukrainian].
[2] Steg, P. G., James, S. K., Atar, D., Badano, L. P., Blömstrom-Lundqvist, C., Borger, M. A., et al. (2012) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 33(20), 2569–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215
[3] Lang, R. M. Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., et al. (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
[4] Moghissi, E. S., Korytkowski, M. T., DiNardo, M., Einhorn, D., Hellman, R., Hirsch, I. B., et al. (2009) American association of clinical endocrinologists and american diabetes association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*, 32(6), 1119–1131. doi: 10.2337/dc09-9029
[5] Myftiu, S., Bara, P., Sharka, I., Shkoza, A., Belshi, X., Rruci, E., & Vyshka, G. (2016) Heart Failure Predictors in a Group of Patients with Myocardial Infarction. *Open Access Maced J Med Sci,* 4(3), 435–438. doi: 10.3889/oamjms.2016.101
[6] Parkhomenko, O. M., Gurjeva, O. S., Kornatskyi, Yu. V., Kozhukhov, S. M., Lutay, Ya. M., & Irkin, O. I. (2012) Perebih zakhvoriuvannia u khvorykh iz hostrym koronarnym syndromom iz elevatsiieiu sehmenta ST ta zberezhenoiu fraktsiieiu vykydu livoho shlunochka [Clinical course of STEMI in patients with preserved LV function: is extent of myocardial damage a main determinant of adverse outcomes?]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 3(89), 118–123. [in Ukrainian].
[7] Auffret, V., Leurent, G., Gilard, M., Hacot, J. P., Filippi, E., Delaunay, R., et al. (2016) Incidence, timing, predictors and impact of acute heart failure complicating ST-segment elevation myocardial infarction in patients treated by primary percutaneous coronary intervention. *International Journal of cardiology*, 221, 433–42. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.040.
[8] Patwary, I., Rahman, M., & Shahabuddin (2013) Fasting glycaemia is a predictor of outcome after acute myocardial infarction. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal*, 6(2), 135–140. doi: 10.3329/bsmmuj.v6i2.29129
[9] Smith, G. L., Masoudi, F. A., Shlipak, M. G., Krumholz, H. M., & Parikh, C. R. (2008) Renal Impairment Predicts Long-Term Mortality Risk after Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Soc. Nephrol,* 19(1), 141–150. doi: 10.1681/ASN.2007050554
[10] Iermak, A. S., Kravchun, P. G., & Ryndina, N. G. (2015) Alhorytm prohnozuvannia rozvytku hostroi sertsevoi nedostatnosti u khvorykh na hostryi infarkt miokarda iz suputnim ozhyrinniam iz urakhuvanniam rivniv kopeptynu, MRproADM, troponinu I ta parametriv lipidnoho obminu [Prediction algorithm of acute heart failure development in patients with acute myocardial infarction accompanied with obesity according to the level of copeptin, MRproADM, troponin I and lipid metabolism's parameters]. *Problemy endokrynnoi patolohii*, 2, 28–34. [in Ukrainian].
[11] Kelly, D., Squire, I. B., Khan, S. Q., Quinn, P., Struck, J., Morgenthaler, N. G., et al. (2008) C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. *J Card Fail*, 14(9), 739–45. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.07.231
[12] Zhukova, A. V., & Arabidze, G. G. (2017) Diagnosticheskoe znachenie kopeptina v verifikacii nekroza miokarda u pacientov s ostrym koronarnym sindromom bez pod"yema segmenta ST v pervye 3 chasa ot manifestacii bolevogo sindroma [Diagnostic value of copeptin in verification of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in the first 3 hours after manifestation of pain syndrome]. *Rossijskij medicinskij zhurnal*, 25(20), 1404–1408. [in Russian].
[13] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., et al. (2016) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 37(27), 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128

UDC: 616.831-005.1-036.111-073.763.5-037

Possibilities of verification of a short-term functional outcome prognosis in the acute period of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage using modified variants of the Intracerebral Hemorrhage Scale

A. A. Kuznietsov

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The main purpose of the study was to analyze a diagnostic informative value of modified variants of the Intracerebral Hemorrhage Scale as techniques for detecting adverse functional outcome risk in the acute period of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH).

Materials and methods. A total of 122 conservatively treated patients (mean age was 64.7 ± 1.1 years old) in the acute period of SSICH were enrolled in a prospective study. Clinical and neuroimaging assessment of the patients' condition severity was conducted on admission to hospital using the ICH Scale and its modified versions (mICH-A, mICH-B). The value >3 in accordance with the modified Rankin Scale on the 21st day of disease was considered as unfavourable functional outcome in SSICH. The ROC analysis was used for the comparative analysis of the scales' informative value and for the criteria development.

Results. The unfavourable functional outcome in the acute period of SSICH was registered in 50 (41.0 %) patients. These patients at the disease onset had significantly higher values in accordance with the mICH-A Scale (4 (3; 5) versus 2 (1; 3), P < 0.0001) and the mICH-B Scale (3 (2; 4) versus 1 (0; 2), P < 0.0001). It was determined that modified versions of the ICH Scale was more accurate than the original ICH Scale as for a short-term functional prognosis verification (AUC_{mICH-A} 0.81 ± 0.04 (0.73–0.88) versus AUC_{ICH} 0.74 ± 0.04, P = 0.0062; AUC_{mICH-B} 0.80 ± 0.04 (0.72–0.87) versus AUC_{ICH} 0.74 ± 0.04, P = 0.0104), whereas the mICH-A Scale scores >2 became the predictors of an unfavourable functional outcome in the acute period of disease (sensitivity = 76.0 %; specificity = 69.4 %; RR = 3.6 (3.1–4.1), P < 0.0001) as well as the mICH-B Scale scores >1 (sensitivity = 76.0 %; specificity = 68.1 %; RR = 3.2 (2.8–3.6), P < 0.0001).

Conclusions. Modified versions of the ICH Scale are informative tools for the verification of a short-term functional prognosis in patients with SSICH.

Key words: cerebral hemorrhage, prognosis.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 165–169

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161322

E-mail: titus3.05@gmail.com

Можливості верифікації короткострокового функціонального прогнозу наслідків гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу з використанням модифікованих варіантів Intracerebral Hemorrhage Scale

А. А. Кузнєцов

Мета роботи – здійснити аналіз діагностичної інформативності модифікованих варіантів Intracerebral Hemorrhage (ICH) Scale в детекції ризику несприятливого функціонального виходу гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу (ССВМК).

Матеріали та методи. Провели проспективне дослідження 122 пацієнтів (середній вік 64,7 ± 1,1 року) в гострому періоді ССВМК на тлі консервативної терапії. Клініко-нейровізуалізаційне оцінювання тяжкості стану пацієнтів здійснювали під час надходження в стаціонар з використанням ICH Scale та її модифікованих варіантів (mICH-A, mICH-B). Як несприятливий функціональний результат гострого періоду ССВМК розглядали значення >3 балів за модифікованою шкалою Ренкіна на 21 добу захворювання. Для порівняльного аналізу інформативності використаних шкал і розроблення критеріїв прогнозування, використовували ROC-аналіз.

Результати. Несприятливий функціональний вихід гострого періоду ССВМК зареєстрований у 50 (41,0 %) пацієнтів. Пацієнти з несприятливим функціональним виходом гострого періоду ССВМК у дебюті захворювання статистично значущо відрізнялися вищими значеннями за шкалами mICH-A (4 (3; 5) проти 2 (1; 3), p < 0,0001) та mICH-B (3 (2; 4) проти 1 (0; 2), p < 0,0001). Встановили, що модифіковані варіанти ICH Scale перевищують оригінальну шкалу ICH за точністю верифікації короткострокового функціонального прогнозу (AUC_{mICH-A} 0,81±0,04 (0,73-0,88) проти AUC_{ICH} 0,74±0,04, p = 0,0062; AUC_{mICH-B} 0,80 ± 0,04 (0,72–0,87) проти AUC_{ICH} 0,74 ± 0,04, p = 0,0104), при цьому предикторами несприятливого функціонального виходу гострого періоду захворювання є значення >2 балів за шкалою mICH-A (чутливість = 76,0 %; специфічність = 69,4 %; RR = 3,6 (3,1–4,1), p < 0,0001) та >1 бала за шкалою mICH-B (чутливість = 76,0 %; специфічність = 68,1 %; RR = 3,2 (2,8–3,6), p < 0,0001).

Висновки. Модифіковані варіанти ICH Scale є інформативними інструментами верифікації короткострокового функціонального прогнозу в пацієнтів із ССВМК.

Ключові слова: внутрішньомозковий крововилив, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 165–169

Возможности верификации краткосрочного функционального прогноза исхода острого периода спонтанного супратенториального внутримозгового кровоизлияния с использованием модифицированных вариантов Intracerebral Hemorrhage Scale

А. А. Кузнецов

Цель работы – провести анализ диагностической информативности модифицированных вариантов Intracerebral Hemorrhage (ICH) Scale в детекции риска неблагоприятного функционального исхода острого периода спонтанного супратенториального внутримозгового кровоизлияния (ССВМК).

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, прогноз.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 165–169

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 122 пациентов (средний возраст 64,7 ± 1,1 года) в остром периоде ССВМК на фоне консервативной терапии. Клинико-нейровизуализационная оценка тяжести состояния пациентов проведена при поступлении с использованием ICH Scale и ее модифицированных вариантов (mICH-A, mICH-B). В качестве неблагоприятного функционального исхода острого периода ССВМК рассматривали значение >3 балла по модифицированной шкале Рэнкина на 21 сутки заболевания. Для сравнительного анализа информативности использованных шкал и разработки критериев прогнозирования, использовали ROC-анализ.

Результаты. Неблагоприятный функциональный исход острого периода ССВМК зарегистрирован у 50 (41,0 %) пациентов. Пациенты с неблагоприятным функциональным исходом острого периода ССВМК в дебюте заболевания статистически значимо отличались более высокими значениями по шкалам mICH-A (4 (3; 5) против 2 (1; 3), p < 0,0001) и mICH-B (3 (2; 4) против 1 (0; 2), p < 0,0001). Установлено, что модифицированные варианты ICH Scale превосходят оригинальную шкалу ICH по точности верификации краткосрочного функционального прогноза (AUC_{mICH-A} 0,81 ± 0,04 (0,7–0,88) против AUC_{ICH} 0,74 ± 0,04, p = 0,0062; AUC_{mICH-B} 0,80 ± 0,04 (0,72–0,87) против AUC_{ICH} 0,74 ± 0,04, p = 0,0104), при этом предикторами неблагоприятного функционального исхода острого периода заболевания выступают значения >2 балла по шкале mICH-A (чувствительность = 76,0 %; специфичность = 69,4 %; RR = 3,6 (3,1–4,1), p < 0,0001) и >1 балла по шкале mICH-B (чувствительность = 76,0 %; специфичность = 68,1 %; RR = 3,2 (2,8–3,6), p < 0,0001).

Выводы. Модифицированные варианты ICH Scale являются информативными инструментами верификации краткосрочного функционального прогноза у пациентов со ССВМК.

The choice of optimal tactics for patient management with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH) is one of the most difficult and, unfortunately, still unsolved problems in modern neurology [1]. It is highly important from the medical and social point of view due to leading positions of this pathology in the cause-of-death and disability structure among the adult population in most countries of the world [2,3].

One of the most effective ways of solving the problem is to develop a differentiated approach to the optimal treatment strategy choice, taking into consideration an individual short-term prognosis [1,4]. In this context, it is appropriate to use the tools of clinical neuroimaging assessment of the severity at the disease onset. The "gold standard" in this area is the original Intracerebral Hemorrhage (oICH) Scale, which demonstrated a high informative value when used to detect the risk for a lethal outcome of acute hemorrhagic stroke [5,6].

At the same time, the results of our previous study showed a significantly lower informative value of the oICH Scale when used to evaluate a short-term functional prognosis in this cohort of patients [7]. All of the above justifies the search for alternative tools for clinical neuroimaging scoring. In view of these facts, our attention was drawn to modified versions of the oICH Scale [8]. Available research literature did not reveal any information on the studies related to the development of criteria for the short-term functional outcome after SSICH in the acute period using modified oICH Scale variants.

The aim

The aim of the study was to analyze a diagnostic informative value of modified variants of the Intracerebral Hemorrhage Scale as techniques for detecting adverse functional outcome risk in the acute period of SSICH.

Materials and methods

The study included 122 patients with SSICH (65 men and 57 women, the mean age was 64.7 ± 1.1 years old) who were admitted to the Brain Circulation Disorders Department of the Municipal Institution "Zaporizhzhia City Clinical Hospital No 6" within the first 24 hours from the disease onset and underwent conservative therapy.

The diagnosis was confirmed by the results of a neuroimaging study, which was performed on admission with the use of a computed tomography scanner "Simens Somatom Spirit". The site and size of lesion, midline shift and a secondary intraventricular hemorrhage (SIVH) presence were assessed. The lesion size (ICH volume) was calculated based on ellipsoid formula: ICH volume (mL) = a*b*c, where a, b and c are linear sizes of lesion (mm). The severity of a SIVH was evaluated using the Graeb Scale.

Integral clinical and neuroimaging assessment of the patients' condition severity was conducted using the oICH score and its modified versions (mICH-A, mICH-B). The functional outcome of SSICH in the acute period was assessed using the modified Rankin Scale (mRS), thus mRS score >3 on the 21st day after admission was considered as unfavourable functional outcome of the disease.

Statistical analysis of the obtained data was conducted using Statistica 13.0 software (StatSoft Inc., USA, series number JPZ804I382130ARCN10-J) and MedCalc (version 16.4). Shapiro–Wilk criterion was used in order to assess the distribution normality. As the distribution of the majority of indexes differed from a normal one, descriptive statistics were presented as a median and interquartile range. The intergroup differences were compared based on the Mann–Whitney criterion. A ROC analysis was carried out to develop prognosis criteria and to evaluate their informative value. A P-value < 0.05 was considered to be statistically significant.

Results

The unfavourable functional outcome in the acute period of SSICH was registered in 50 (41 %) patients. The frequency of the unfavourable outcome in the acute period of SSICH in patients with different values of the mICH-A Scale score and mICH-B Scale score is presented in *Tables 1* and *2*.

Based on comparison analysis, it was found that patients with unfavourable outcome in the acute period of SSICH had statistically higher values of the mICH-A Scale score (4 (3; 5) versus 2 (1; 3), P < 0.0001), the mICH-B Scale score (3 (2; 4) versus 1 (0; 2), P < 0.0001) and the oICH Scale score (1 (1; 2) versus 0 (0; 1), P < 0.0001) at the disease onset.

The gradations distribution of the mICH-A Scale and mICH-B Scale subtest values in comparison with the func-

Table 1. The frequency of the unfavourable outcome in the acute period of SSICH in patients with different values of mICH-A Scale score

mICH-A Scale score	Total number of patients (n)	Unfavourable functional outcome (%)
0	4	25.0
1	22	4.5
2	36	27.8
3	26	42.3
4	18	61.1
5	10	100.0
6	3	100.0
7	2	100.0
8	1	100.0

Table 2. The frequency of the unfavourable outcome in the acute period of SSICH in patients with different values of the mICH-B Scale score

mICH-B Scale score	Total number of patients (n)	Unfavourable functional outcome (%)
0	21	9.5
1	40	25.0
2	23	34.8
3	21	71.4
4	11	81.8
5	2	100.0
6	3	100.0
7	1	100.0

tional outcome in the acute period of SSICH is presented in *Tables 3* and *4*.

As the data shows, the presence and severity of SIVH (Pearson's chi-squared test statistic = 32.8 for the mICH-A Scale, P < 0.0001; Pearson's chi-squared test statistic = 32.6 for the mICH-B Scale, P < 0.0001), as well as the patient's age (Pearson's chi-squared test statistic = 17.0 for the mICH-A Scale, P = 0.0002; Pearson's chi-squared test statistic = 15.0 for the mICH-B Scale, P < 0.0001) were associated with the functional outcome in the acute period of SSICH. At the same time, patients with different variants of the functional outcome of SSICH in the acute period were not only of different ages and the Graeb Scale score at the disease onset, but also they had different the Glasgow Coma Scale score and intracerebral hemorrhage volume (*Table 5*).

It was determined that the ICH Scale were less informative than the mICH-A Scale (AUC ± SE (95 % CI) 0.74 ± 0.04 (0.65–0.81) versus 0.81 ± 0.04 (0.73–0.88), P = 0.0062) and the mICH-B Scale (AUC±SE (95 % CI) 0.74 ± 0.04 (0.65–0.81) versus 0.80 ± 0.04 (0.72–0.87), P = 0.0104) as a technique for detecting adverse functional outcome risk in the acute period of SSICH, whereas the mICH-A and mICH-B Scales did not differ (the values AUC ± SE (95 % CI) accounting for 0.81 ± 0.04 (0.73–0.88) and 0.80 ± 0.04 (0.72–0.87), P = 0.2771, respectively) (*Fig. 1*).

The ROC-analysis showed, that mICH-A Scale score >2 (Se = 76.0 %; Sp = 69.4 %) and mICH-B Scale score >1 (Se = 76.0 %; Sp = 68.1 %) were the predictors of unfavourable functional outcome in the acute period of

Table 3. The gradations distribution of the mICH-A Scale subtest values in comparison with the functional outcome in the acute period of SSICH

Subtest	Favourable functional outcome (n=72)	Unfavourable functional outcome (n=50)	Pearson's chi-squared test statistic	P
Age, years				
<50	9 (12.5 %)	1 (2.0 %)		
50–65	35 (48.6 %)	11 (22.0 %)	17.0	0.0002
>65	28 (38.9%)	38 (76.0%)		
Glasgow Coma Scale score				
14–15	55 (76.4 %)	32 (64.0 %)		
9–13	17 (23.6 %)	14 (28.0 %)	6.6	0.0851
6–8	0 (0.0 %)	2 (4.0 %)		
3–5	0 (0.0 %)	2 (4.0 %)		
Intracerebral hemorrhage volume, mL				
<30	64 (88.9 %)	37 (74.0 %)		
30–50	5 (6.9 %)	9 (18.0 %)	4.7	0.0959
>50	3 (4.2 %)	4 (8.0 %)		
Graeb Scale score				
0	49 (68.1 %)	16 (32.0 %)		
1–4	22 (30.6 %)	14 (28.0 %)	32.8	<0.0001
5–8	1 (1.3 %)	18 (36.0 %)		
≥9	0 (0.0 %)	2 (4.0 %)		

Table 4. The gradations distribution of the mICH-B Scale subtest values in comparison with the functional outcome of SSICH acute period

Subtest	Favourable functional outcome (n = 72)	Unfavourable functional outcome (n = 50)	Pearson's chi-squared test statistic	P
Age, years				
<65	44 (61.1 %)	12 (24.0 %)	15.0	<0.0001
≥65	28 (38.9%)	38 (76.0%)		
Glasgow Coma Scale score				
14–15	55 (76.4 %)	32 (64.0 %)	6.6	0.0851
9–13	17 (23.6 %)	14 (28.0 %)		
5–8	0 (0.0 %)	4 (8.0 %)		
3–4	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)		
Intracerebral hemorrhage volume, mL				
<30	64 (88.9 %)	37 (74.0 %)	4.7	0.959
30–50	5 (6.9 %)	9 (18.0 %)		
>50	3 (4.2 %)	4 (8.0 %)		
Graeb Scale score				
0	49 (68.1 %)	16 (32.0 %)	32.6	<0.0001
1–3	19 (26.4 %)	9 (18.0 %)		
>3	4 (5.5 %)	25 (50.0 %)		

SSICH, whereas the accuracy of a short-term functional prognosis verification using the mICH-A and mICH-B Scales accounted for 75.1 % and 77.1 %, respectively, (Pearson's chi-squared test statistic = 1.01, P = 0.2945).

It was determined that the mICH-A Scale score >2 and the mICH-B Scale score >1 were associated with the risk of an unfavourable functional outcome of SSICH in the acute period, multiplied by 3.6 (RR 95 % CI 3.1–4.1, P < 0.0001) and 3.2, respectively, (RR 95 % CI 2.8–3.6, P < 0.0001) (*Table 6*).

Discussion

In the course of the study, it was determined that the modified versions of the oICH Scale were informative tools to detect an individual risk for an unfavourable functional

Table 5. Comparative analysis of clinical and neuroimaging criteria in patients with SSICH in comparison with the functional outcome in the acute period of disease

Subtest	Favourable functional outcome (n = 72)	Unfavourable functional outcome (n = 50)	P
Age, years	63.0 (56.0; 72.0)	72.0 (65.0; 76.0)	<0.0001
Glasgow Coma Scale score	15 (14; 15)	14 (12; 15)	0.0439
Intracerebral hemorrhage volume, mL	6.0 (3.0; 15.9)	13.9 (4.7; 30.1)	0.0152
Graeb Scale score	0 (0; 1)	3 (0; 5)	<0.0001

Table 6. The resulting comparison of the mICH-A Scale and the mICH-B Scale scores with the functional outcome of SSICH in the acute period.

Scale, score		Frequency of unfavourable functional outcome	RR (95% CI)	P
mICH-A	≤2 (n = 61)	18.0 %	3.6 (3.1–4.1)	<0.0001
	>2 (n = 61)	63.9 %		
mICH-B	≤1 (n = 61)	19.7 %	3.2 (2.8–3.6)	<0.0001
	>1 (n = 61)	62.3 %		

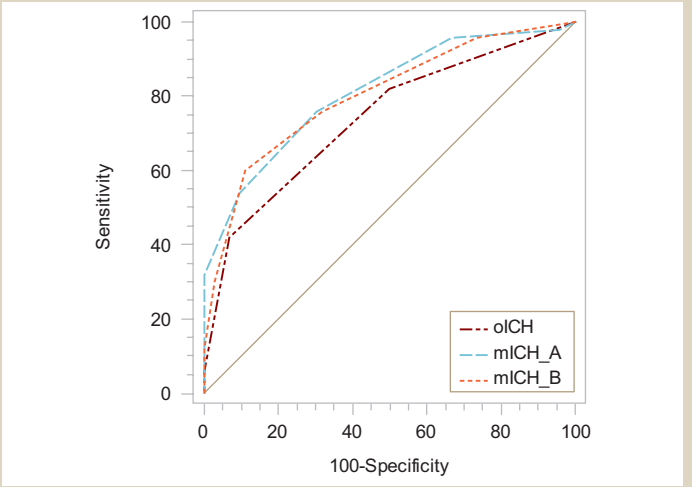


Fig. 1. Results of the ROC-analysis of the informative value of the oICH, mICH-A and mICH-B Scales as techniques for detecting a short-term functional prognosis in the acute period of SSICH.

outcome of SSICH in the acute period. The AUC values of the specified scales (≥0.80) corresponded to the gradation "very good" in accordance with the International Expert Scale for the quality of binary classifiers assessment (1993) [9]. In our opinion, a high informative value of these scales was supported by the integral assessment of clinical and neuroimaging data, which were associated with the outcome of disease in the acute period. The obtained data are consistent with the results of meta-analysis, which proved the prognostic value of the patient's age, initial level of consciousness and intracerebral hemorrhage volume in patients with cerebral hemorrhagic hemispheric stroke [10].

Based on the ROC analysis, the mICH-A Scale score (>2) and the mICH-B Scale score (>1) were determined along with an optimal sensitivity and specificity ratio, being associated with the risk of the mRS score >3 on the 21st day of the disease, multiplied by 3.6 (RR 95 % CI 3.1–4.1, P < 0.0001) and 3.2, respectively, (RR 95 % CI 2.8–3.6, P < 0.0001). The accuracy of functional prognosis verification for SSICH outcome in the acute period using these criteria exceeded 75.0 %, while there were no statistically significant differences in the AUC values between the mICH-A and mICH-B Scales (P = 0.2771). At the same time, these scales had a higher informative value in comparison with the oICH Scale with regard to detection of an individual risk for an unfavourable functional outcome of SSICH in the acute period, which, in our opinion, was attributed to a quantitative assessment of SIVH severity, unlike the oICH Scale. The interrelation between the Graeb Scale score and the functional outcome of SSICH in the acute period was revealed (Pearson's chi-squared test P < 0.0001 for both scales), which proves the above-mentioned hypothesis. The obtained data are consistent with the results of other studies, which demonstrated the negative effect of SIVH severity on the SSICH outcome [11,12].

All of the above justifies the expediency of using the modified versions of the oICH Scale in order to make a short-term functional prognosis of SSICH outcome in the acute period.

Conclusions

1. Modified variants of the ICH Scale are informative tools for the verification of a short-term functional prognosis in patients with SSICH and are more accurate than the ICH Scale to detect an individual risk for an unfavourable functional outcome of disease in the acute period (AUC_{mICH-A} 0.81 ± 0.04 (0.73–0.88) versus AUC_{oICH} 0.74 ± 0.04, P = 0.0062; AUC_{mICH-B} 0.80 ± 0.04 (0.72–0.87) versus AUC_{oICH} 0.74 ± 0.04, P = 0.0104).

2. Predictors of the mRS score >3 on the 21st day of SSICH are the mICH-A Scale score >2 (Se = 76.0 %; Sp = 69.4 %; RR 95 % CI = 3.6 (3.1–4.1), P < 0.0001) and the mICH-B Scale score >1 (Se = 76.0 %; Sp = 68.1 %; RR 95 % CI = 3.2 (2.8–3.6), P < 0.0001).

The perspective for the further scientific research is to assess the informative value of modified versions of the ICH Scale for a short-term vital prognosis determination in patients with SSICH.

Funding
The study is funded as a part of scientific research work at Zaporizhzhia State Medical University "Improving diagnosis and treatment of cerebral circulation disorders at different stages of the disease", number of state registration 0118U007145 (2018–2023).

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

Надійшла до редакції / Received: 12.01.2019
Після доопрацювання / Revised: 24.01.2019
Прийнято до друку / Accepted: 01.02.2019

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

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

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

References

[1] Kim, J. Y., & Bae, H. J. (2017). Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Management. *J Stroke*, 19(1), 28–39. doi: 10.5853/jos.2016.01935
[2] An, S. J., Kim, T. J., & Yoon, B. W. (2017). Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*, 19(1), 3–10. doi: 10.5853/jos.2016.00864
[3] Poon, M. T., Bell, S. M., & Al-Shahi Salman, R. (2015). Epidemiology of Intracerebral Haemorrhage. *Front Neurol Neurosci*, 37, 1–12. doi: 10.1159/000437109
[4] Zahuranec, D. B., Fagerlin, A., Sánchez, B. N., Roney, M. E., Thompson, B. B., Fuhrel-Forbis, A., & Morgenstern, L. B. (2016). Variability in physician prognosis and recommendations after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 86(20), 1864–1871. doi: 10.1212/WNL.0000000000002676
[5] Nisar, T., Alchaki, A., & Hillen, M. (2018). Validation of ICH score in a large urban population. *Clin Neurol Neurosurg*, 174, 36–39. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.09.007
[6] Rahmani, F., Rikhtegar, R., Ala, A., Farkhad-Rasooli, A., & Ebrahimi-Bakhtavar, H. (2018). Predicting 30-day mortality in patients with primary intracerebral hemorrhage: Evaluation of the value of intracerebral hemorrhage and modified new intracerebral hemorrhage scores. *Iran J Neurol*, 17(1), 47–52.
[7] Kuznietsov, A. (2018). Possibilities of clinical neuroimaging assessment scales using for patient severity in the onset of cerebral hemorrhagic supratentorial stroke to predict the outcome of the disease acute period. *Zaporozhye medical journal*, 20(1), 47–50. doi: 10.14739/2310-1210.2018.1.121990
[8] Hwang, B. Y., Appelboom, G., Kellner, C. P., Carpenter, A. M., Kellner, M. A., Gigante, P. R., & Sander Connolly E. (2010). Clinical grading scales in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*, 13(1), 141–51. doi: 10.1007/s12028-010-9382-x
[9] Zweig, M. H., & Campbell, G. (1993). Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*, 39(4), 561–577.
[10] Gregório, T., Pipa, S., Cavaleiro, P., Atanásio, G., Albuquerque, I., Chaves, P. C., & Azevedo, L. (2018). Prognostic models for intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *BMC Med Res Methodol*, 18(1), 145. doi: 10.1186/s12874-018-0613-8
[11] Specogna, A. V., Turin, T. C., Patten, S. B., & Hill, M. D. (2014). Factors associated with early deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9(5), e96743. doi: 10.1371/journal.pone.0096743
[12] Ye, Z., Ai, X., Hu, X., Fang, F., & You, C. (2017). Clinical features and prognostic factors in patients with intraventricular hemorrhage caused by ruptured arteriovenous malformations. *Medicine (Baltimore)*, 96(45), e8544. doi: 10.1097/MD.0000000000008544

УДК: 616.441-008.64-06:616.12.008.331.1]-073.178

Вплив субклінічного гіпотиреозу на показники добового моніторування артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику

В. В. Сиволап*, Є. В. Новіков, М. С. Потапенко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз, гіпертонічна хвороба, моніторування артеріального тиску.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 170–176

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161329

***E-mail:** s1966vv@gmail.com

Чимала поширеність АГ (40 % дорослого населення) та незадовільний рівень адекватного контролю підвищеного артеріального тиску (тільки 14 % міського та 8 % сільського населення України) зумовлює необхідність дослідження факторів, що впливають на перебіг АГ і можуть бути причиною недостатньої ефективності антигіпертензивної терапії. Один із таких чинників – субклінічний гіпотиреоз (СГ).

Мета роботи – встановити вплив субклінічного гіпотиреозу на показники добового моніторування артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику.

Матеріали та методи. Після підписання інформованої згоди у дослідження залучили 124 особи, які хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ), і 16 практично здорових осіб (група контролю). До основної групи ввійшли 32 хворі (жінок 87,5 % (n = 28); чоловіків 12,5 % (n = 4)) на ГХ із помірно підвищеним рівнем тиреотропного гормона (ТТГ) (4,0–15,6 мкОД/мл, за умови нормальних рівнів тиреоїдних гормонів), до групи порівняння – 92 хворі (жінок 81,52 % (n = 75), чоловіків 18,48 % (n = 17)) на ГХ із нормальним рівнем ТТГ (0,4–4,0 мкОД/мл). Групи хворих зіставні за віком (54,16 ± 10,16 року проти 57,69 ± 9,76 року) (p = 0,093), статтю (p = 0,4319), зростом (p = 0,993), вагою (p = 0,719), площею поверхні тіла (p = 0,901), індексом маси тіла (p = 0,669). Усім хворим виконали комбіноване добове моніторування АТ та ЕКГ за допомогою пристрію «Кардіотехніка-04-АД-3», Санкт-Петербург, РФ).

Результати. Хворі на ГХ із супутнім СГ і без нього зіставні за денними та нічними середніми показниками САТ і ДАТ, показниками варіабельності САТ і ДАТ, ПАТ, індексами гіпертензії та гіпотензії, циркадними індексами, показниками відсотка перевищення САТ і ДАТ та індексами часу САТ і ДАТ (за винятком індексу часу САТ за день). Хворим на ГХ із СГ на відміну від хворих на ГХ без СГ притаманні вищі показники індексу часу САТ за день на 8,5 % (p < 0,05) та нижчий індекс гіпотензії ДАТ за день на 19,3 % (p < 0,05).

Висновки. Хворі на ГХ із супутнім СГ і без нього зіставні за переважною більшістю показників ДМАТ. Але у хворих на ГХ із супутнім СГ на відміну від хворих на ГХ без СГ виявили вищий індекс часу САТ за день і нижчий індекс гіпотензії ДАТ за день.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, гипертоническая болезнь, мониторирование артериального давления.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 170–176

Влияние субклинического гипотиреоза на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью высокого дополнительного риска

В. В. Сыволап, Е. В. Новиков, М. С. Потапенко

Значительная распространенность АГ (40 % взрослого населения) и неудовлетворительный уровень контроля повышенного артериального давления (только 14 % городского и 8 % сельского населения Украины) обусловливает необходимость исследования факторов, влияющих на течение АГ и способствующих недостаточной эффективности антигипертензивной терапии. Одним из таких факторов является субклинический гипотиреоз (СГ).

Цель работы – установить влияние субклинического гипотиреоза на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью высокого дополнительного риска.

Материалы и методы. После подписания информированного согласия к исследованию привлечено 124 больных гипертонической болезнью (ГБ) и 16 практически здоровых лиц (группа контроля). В основную группу вошло 32 больных (женщин 87,5 % (n = 28) мужчин 12,5 % (n = 4)) ГБ с умеренно повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) (4,0–15,6 МКОД/мл, при нормальных уровнях тиреоидных гормонов), в группу сравнения – 92 больных (женщин 81,52 % (n = 75), мужчин 18,48 % (n = 17)) ГБ с нормальным уровнем ТТГ (0,4–4,0 МКОД / мл). Группы больных были сопоставимы по возрасту (54,16 ± 10,16 против 57,69 ± 9,76 года) (p = 0,093), полу (p = 0,4319), росту (p = 0,993), весу (p = 0,719), площади поверхности тела (p = 0,901), индексу массы тела (p = 0,669). Всем больным выполнено комбинированное суточное мониторирование АД и ЭКГ с помощью устройства «Кардиотехника-04-АД-3», Санкт-Петербург, РФ).

Результаты. Больные ГБ с сопутствующим СГ и без него были сопоставимы по дневным и ночным средним показателям САД и ДАД, показателям вариабельности САД и ДАД, ПАД, индексам гипертензии и гипотензии, циркадным индексам, показателям процента превышения САД и ДАД, индексам времени САД и ДАД (за исключением индекса времени САД за день). Больным ГБ с СГ в отличие от больных ГБ без СГ присущи большие показатели индекса времени САД за день на 8,5 % (p < 0,05) и ниже индекс гипотензии ДАД за день на 19,3 % (p < 0,05).

Выводы. Больные ГБ с сопутствующим СГ и без него сопоставимы по подавляющему большинству показателей СМАД. Однако у больных ГБ с сопутствующим СГ в отличие от больных ГБ без СГ установлен больший индекс времени САД за день и более низкий индекс гипотензии ДАД за день.

Influence of subclinical hypothyroidism on indicators of 24-hour arterial blood pressure monitoring in hypertensive patients with high additional risk

V. V. Syvolap, Ye. V. Novikov, M. S. Potapenko

Key words: subclinical hypothyroidism, hypertension, blood pressure monitoring.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 170–176

Significant prevalence of arterial hypertension (40 % of the adult population) and unsatisfactory level of high blood pressure adequate control (only 14 % of the urban and 8 % of the rural population in Ukraine) underlines the need to study the factors influencing AH course and contributing to a lack of antihypertensive therapy efficacy. One of such factors is subclinical hypothyroidism (SH).

Aim. To study influence of subclinical hypothyroidism on indicators of 24-hour arterial blood pressure monitoring in hypertensive patients with high additional risk.

Materials and methods. After signing of written informed consent for the study, 124 patients with arterial hypertension (AH) and 16 practically healthy people (control group) were involved. The main group included 32 AH patients (women 87.5 % (n = 28), men 12.5 % (n = 4)) with moderately elevated thyroid stimulating hormone level (TSH) (4.0–15.6 μD/ml) and normal levels of thyroid hormones. The comparison group consisted of 92 AH patients (women 81.52 % (n = 75), men 18.48 % (n = 17)) with normal levels of TSH (0.4–4.0 μD/ml). The groups of patients were matched for age (54.16 ± 10.16 years versus 57.69 ± 9.76 years) (P = 0.093), sex (P = 0.4319), height (P = 0.993), weight (P = 0.719), body surface area (P = 0.901), body mass index (P = 0.669). All patients underwent a combined 24-hour blood pressure monitoring and ECG using a "Cardiology-04-AD-3" device (St. Petersburg, RF).

Results. AH patients with or without concomitant SH were of comparable mean daytime and nighttime indices of SBP and DPB, indicators of SBP and DBP variability, PBP, indices for hypertension and hypotension, circadian indices, indices of percentage SBP and DBP increases, SBP and DBP load (with the exception of daytime SBP load). Patients with AH and SH, in contrast to AH patients without SH, tended to have 8.5 % (P < 0.05) higher indices of daytime SBP load, and 19.3 % (P < 0.05) lower daytime DBP hypotension index.

Conclusions. AH patients with or without concomitant SH are comparable by the vast majority of ABPM indicators. However, in AH patients with concomitant SH, unlike those without SH, a larger daytime SBP load and a lower daytime DBP hypotension index were detected.

Вплив неконтрольованої артеріальної гіпертензії (АГ) на прогресування серцево-судинних захворювань, виникнення ускладнень і смертність від них – серйозна медико-соціальна проблема [1]. Факторами ризику є підвищений як систолічний (САТ), так і діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск (АТ), а також високий пульсовий (ПАТ) тиск [1,2]. Адекватний контроль АТ знижує ризик інфаркту міокарда на 15–25 %, інсульту – на 35–40 % і серцевої недостатності – на 64 %. Більшість досліджень базується на аналізі середніх добових показників АТ. Останнім часом велика увага приділяється методам домашнього самоконтролю та амбулаторного добового моніторування АТ (ДМАТ), діагностиці гіпертензії «білого халата» та «прихованої» АГ, а зміни таких показників ДМАТ, як добові ритми, варіабельність, наявність прихованої АГ – стали загальновизнаними факторами, що підвищують серцево-судинний ризик [3,4].

Враховуючи чималу поширеність АГ в Україні (40 % дорослого населення) та низький рівень адекватного контролю підвищеного тиску (тільки в 14 % міського та у 8 % сільського населення країни), виникає необхідність у дослідженні факторів, що впливають на перебіг АГ і можуть бути потенційною причиною недостатньої ефективності антигіпертензивної терапії [5]. Один із таких факторів – субклінічний гіпотиреоз (СГ). Наявні суперечливі дані щодо впливу СГ на параметри ДМАТ у нормотензивних осіб [6–14] і хворих на АГ [15–17].

Мета роботи

Встановити вплив субклінічного гіпотиреозу на показники добового моніторування артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику.

Матеріали і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди у дослідження залучили 124 особи, які хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії, та 16 практично здорових осіб (група контролю). Критерії включення в дослідження: наявність ГХ II стадії, що поєднана з СГ (основна група), та ГХ II стадії без супутнього СГ (група порівняння). Критеріями виключення були маніфестний гіпотиреоз, гіпертиреоз, наявність будь-яких інших захворювань серця та судин (крім ГХ II стадії), хронічна серцева недостатність II–IV функціонального класу (NYHA), інша важка соматична патологія. До основної групи залучили 32 особи, які хворі на ГХ (жінок 87,5 % (n = 28), чоловіків 12,5 % (n = 4)) з помірно підвищеним рівнем тиреотропного гормона (ТТГ) (4,0–15,6 мкОД/мл, за умов нормального рівня тиреоїдних гормонів); до групи порівняння – 92 особи, які хворі на ГХ (жінок 81,52 % (n = 75), чоловіків 18,48 % (n = 17)) з нормальним рівнем (0,4–4,0 мкОД/мл) ТТГ. Групи хворих зіставні за віком (54,16 ± 10,16 року проти 57,69 ± 9,76 року) (p = 0,093), статтю (p = 0,4319), зростом (p = 0,993), вагою (p = 0,719), площею поверхні тіла (p = 0,901), індексом маси тіла (p = 0,669). Усім хворим виконали комбіноване добове моніторування АТ та ЕКГ за допомогою пристрою «Кардіотехніка-04-АД-3», м. Санкт-Петербург, РФ). Статистичне опрацювання матеріалу здійснили за допомогою пакета програм Statistica 13.0, номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J. Після перевірки гіпотези щодо нормальності розподілу змінних (Shapiro–Wilk W test) застосували методи параметричної (t-test для залежних і незалежних змінних, однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, парну кореляцію 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

У хворих на ГХ, які залучені у дослідження, був відсутній період вимивання препаратів. Усі пацієнти продовжували вживати антигіпертензивні препарати першої лінії (ІАПФ, БРА, ББ, АК, Д), що були призначені лікарями первинної ланки. Частота застосування антигіпертензивних препаратів наведена в *таблиці 1*.

Дані *таблиць 1* і *2* демонструють відсутність вірогідної різниці питомої ваги монотерапії, частоти застосування двох, трьох, чотирьох антигіпертензивних препаратів у хворих на АГ без і з СГ.

За результатами ДМАТ, на момент залучення у дослідження досягли цільового рівня денного середнього САТ 19 (59 %) хворих і середнього ДАТ 25 (78 %) хворих основної групи, денного середнього САТ 57 (62 %) хворих і середнього ДАТ 72 (78 %) хворих групи порівняння. Цільового середнього САТ у нічний період досягли 19 (59 %), ДАТ – 19 (59 %) хворих основної групи, нічного середнього САТ 58 (63 %) хворих і середнього ДАТ 59 (64 %) хворих групи порівняння. Різниця між результатами, що одержали, невірогідна.

Порівнюючи результати ДМАТ хворих на ГХ з і без СГ із даними обстежень 16 практично здорових осіб, виявили: у хворих на ГХ без супутнього СГ, на відміну від практично здорових осіб, спостерігали вірогідне підвищення середнього САТ за день на 6,1 % (p < 0,05), середнього САТ за ніч на 10,5 % (p < 0,05), середнього ДАТ за ніч на 14,5 % (p < 0,05). Нічне зниження САТ вірогідно не відрізнялось від аналогічного показника у практично здорових осіб (13,79 ± 4,37 мм рт. ст. проти 10,44 ± 6,97 мм рт. ст.) (p > 0,05), хоча і була тенденція до його зменшення. Нічне зниження ДАТ було на 33,8 % (p < 0,05) менше, ніж у практично здорових осіб.

У хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, на відміну від практично здорових осіб, зареєстрували вірогідне підвищення середнього САТ за день на 9,2 % (p < 0,05), середнього САТ за ніч на 13,5 % (p < 0,05), середнього ДАТ за ніч на 18,0 % (p < 0,05). Нічне зниження САТ було вірогідно меншим на 36 % (p < 0,05), ніж у практично здорових осіб (13,79 ± 4,37 мм рт. ст. проти 9,40 ± 7,31 мм рт. ст.). Нічне зниження ДАТ було вірогідно меншим на 37,0 % (p < 0,05), ніж у практично здорових осіб.

Хворі на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом не відрізнялись від хворих на ГХ без субклінічного гіпотиреозу (*табл. 3*) за показниками середнього САТ за день (136,29 ± 17,85 мм рт. ст. проти 132,38 ± 13,88 мм рт. ст., p > 0,05), середнього САТ за ніч (122,13 ± 22,28 мм рт. ст. проти 118,97 ± 14,82 мм рт. ст., p > 0,05), се-

Таблиця 1. Частота застосування різних груп антигіпертензивних препаратів хворим на гіпертонічну хворобу з і без СГ

Показник	АГ без СГ (n = 92)	АГ з СГ (n = 32)	p
Інгібітори АПФ	51,0 % (n = 47)	56,3 % (n = 18)	0,6266
БРА	28,3 % (n = 26)	28,1 % (n = 9)	0,9987
Бета-адреноблокатори	30,4 % (n = 28)	31,3 % (n = 10)	0,9157
Антагоністи кальцію	26,0 % (n = 24)	25,0 % (n = 8)	0,9114
Діуретики	43,0 % (n = 40)	50,0 % (n = 16)	0,4941

Таблиця 2. Частота застосування монотерапії та комбінацій із двох, трьох або чотирьох антигіпертензивних препаратів у хворих на ГХ без і з СГ

Показник	АГ без СГ (n = 92)	АГз СГ (n = 32)	p
Монотерапія	47,8 % (n = 44)	40,6 % (n = 13)	0,5582
Два препарати	22,8 % (n = 21)	31,3 % (n = 10)	0,3702
Три препарати	22,8 % (n = 21)	21,9 % (n = 7)	0,9076
Чотири препарати	6,5 % (n = 6)	6,3 % (n = 2)	0,8462

Таблиця 3. Показники добового моніторування артеріального тиску у хворих на ГХ на тлі субклінічного гіпотиреозу та без нього (M ± SD), Me (Q_{25}:Q_{75}).

Показник, одиниці вимірювання	ГХ без СГ, n = 92	ГХ з СГ, n = 32	p	Δ %
Середня ЧСС за день, уд./хв	76,95 ± 9,63	74,28 ± 11,03	0,202	
Середня ЧСС за ніч, уд./хв	62,09 ± 7,52	59,68 ± 9,61	0,850	
Max ЧСС за день, уд./хв	124,27 ± 18,47	117,28 ± 17,38	0,568	
Max ЧСС за ніч, уд./хв	94,38 ± 14,09	90,45 ± 12,36	0,960	
Min ЧСС за день, уд./хв	56,33 ± 8,15	54,88 ± 8,23	0,298	
Min ЧСС за ніч, уд./хв	52,79 ± 6,92	51,68 ± 7,70	0,397	
Середній САТ за день, мм рт. ст.	132,38 ± 13,88	136,29 ± 17,85	0,525	
Середній САТ за ніч, мм рт. ст.	118,97 ± 14,82	122,13 ± 22,28	0,629	
Середній ДАТ за день, мм рт. ст.	77,38 ± 9,02	81,94 ± 21,26	0,574	
Середній ДАТ за ніч, мм рт. ст.	67,41 ± 10,13	69,47 ± 13,59	0,623	
Нічне зниження САТ, %	10,44 ± 6,97	9,40 ± 7,31	0,623	
Нічне зниження ДАТ, %	13,15 ± 8,83	12,50 ± 8,67	0,331	
Індекс гіпертензії САТ за день, %	22 (5;48)	22 (9;60)	0,467	
Індекс гіпотензії САТ за день, %	0 (0;2)	0 (0;3)	0,145	
Індекс гіпертензії САТ за ніч, %	41,52 ± 33,82	51,17 ± 38,22	0,950	
Індекс гіпотензії САТ за ніч,	0,99 ± 3,25	1,00 ± 3,49	0,987	
Індекс гіпертензії ДАТ за день, %	5 (1;26)	10 (1;21)	0,193	
Індекс гіпотензії ДАТ за день, %	8,51 ± 14,41	6,87 ± 10,07	0,042	-19,3 %
Індекс гіпертензії ДАТ за ніч, %	15,45 ± 22,61	22,48 ± 32,51	0,120	
Індекс гіпотензії ДАТ за ніч, %	5,32 ± 11,74	4,14 ± 9,60	0,420	
Варіабельність САТ за день, мм рт. ст.	13,00 ± 3,80	13,95 ± 4,26	0,831	
Варіабельність САТ за ніч, мм рт. ст.	12,69 ± 3,63	11,41 ± 4,41	0,831	

Продовження таблиці 3.

Показник, одиниці вимірювання	ГХ без СГ, n = 92	ГХ з СГ, n = 32	p	Δ %
Варіабельність ДАТ за день, мм рт. ст.	10,34 ± 3,41	9,91 ± 2,97	0,942	
Варіабельність ДАТ за ніч, мм рт. ст.	9,78 ± 4,02	8,86 ± 3,72	0,942	
ПАД за день, мм рт. ст.	55,08 ± 8,62	57,33 ± 11,88	0,396	
ПАД за ніч, мм рт. ст.	51,61 ± 7,84	55,48 ± 13,71	0,291	
Відсоток перевищення САТ за добу, %	28 (12;54)	30 (17;51)	0,374	
Відсоток перевищення САТ за день, %	22 (8;43)	22 (12;62)	0,932	
Відсоток перевищення САТ за ніч, %	45,25 ± 36,59	51,16 ± 36,21	0,663	
Відсоток перевищення ДАТ за добу, %	7 (2;24)	13 (4;25)	0,205	
Відсоток перевищення ДАТ за день, %	6 (2;25)	15 (3;21)	0,435	
Відсоток перевищення ДАТ за ніч, мм рт. ст.	7 (0;29)	12 (0;29)	0,808	
Індекс часу САТ за добу, %	35,61 ± 28,27	41,56 ± 30,68	0,615	
Індекс часу САТ за день, %	34,32 ± 35,56	37,13 ± 33,05	0,046	+8,5 %
Індекс часу САТ за ніч, %	41,77 ± 33,91	51,24 ± 38,06	0,474	
Індекс часу ДАТ за добу, %	6 (2;24)	11 (3;29)	0,959	
Індекс часу ДАТ за день, %	5 (1;27)	10 (2;21)	0,435	
Індекс часу ДАТ за ніч, %	4 (0;22)	8 (0;23)	0,826	

Таблиця 4. Поділ хворих на ГХ і практично здорових осіб за добовими профілями САТ

Показник	Практично здорові особи, n = 16	ГХ, n = 92	ГХ+СГ, n = 32	P здорові проти ГХ	P здорові проти ГХ+СГ	P ГХ проти ГХ+СГ
dipper	87 % (n=14)	45 % (n=41)	47 % (n=15)	0,0025	0,0104	0,8452
non-dipper	13 % (n = 2)	36 % (n = 33)	34 % (n = 11)	0,0729	0,1292	0,8389
over-dipper	0	13 % (n = 12)	6 % (n = 2)	0,1291	0,3225	0,2815
night-picker	0	6 % (n = 6)	13 % (n = 4)	0,3168	0,1381	0,2060

Таблиця 5. Поділ хворих на ГХ і практично здорових осіб за добовими профілями ДАТ

Показник	Практично здорові особи, n = 16	ГХ, n = 92	ГХ+СГ, n = 32	P здорові проти ГХ	P здорові проти ГХ+СГ	P ГХ проти ГХ+СГ
dipper	69 % (n = 11)	40 % (n = 37)	47 % (n = 15)	0,0334	0,1559	0,4906
non-dipper	0	33 % (n = 30)	25 % (n = 8)	0,0078	0,0336	0,4007
over-dipper	31 % (n = 5)	21 % (n = 19)	19 % (n = 6)	0,3785	0,3566	0,8096
night-picker	0	6 % (n = 6)	9 % (n = 3)	0,2145	0,2221	1,000

реднього ДАТ за день (81,94 ± 21,26 мм рт. ст. проти 77,38 ± 9,02 мм рт. ст., p > 0,05), середнього ДАТ за ніч (69,47 ± 13,59 мм рт. ст. проти 67,41 ± 10,13 мм рт. ст., p > 0,05), але визначена тенденція до збільшення всіх середніх показників артеріального тиску у хворих із супутнім СГ. Нічне зниження САТ вірогідно не відрізнялось від аналогічного показника у хворих на ГХ без супутнього СГ (9,40 ± 7,31 % проти 10,44 ± 6,97 %, p > 0,05), як і нічне зниження ДАТ (12,50 ± 8,67 % проти 13,15 ± 8,83 %, p > 0,05), хоча й була тенденція до їхнього зменшення.

Хворі на ГХ із\без субклінічного гіпотиреозу не розрізнялись за показниками індексів гіпертензії та гіпотензії САТ і ДАТ за денний і нічний проміжок часу за винятком індексу гіпотензії ДАТ за день, який був на 19,3 % (p < 0,05) нижчим у хворих на ГХ із субклінічним гіпотиреозом.

Хворі на ГХ із\без субклінічного гіпотиреозу мали зіставні показники варіабельності САТ і ДАТ за день і ніч і не розрізнялись за величиною ПАТ за день і ніч (*табл. 3*).

Хворі на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом і без нього вірогідно не розрізнялись за показниками відсотків перевищення САТ і ДАТ за добу, день і ніч.

За всіма індексами часу САТ і ДАТ хворі на ГХ із\без субклінічного гіпотиреозу були зіставні, але індекс часу САТ за день у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом був вірогідно більшим на 8,5 % (p < 0,05), ніж у хворих на ГХ без субклінічного гіпотиреозу.

Дані *таблиць 4* та *5* демонструють відсутність вірогідної різниці між добовими профілями САД і ДАТ у хворих на АГ із\без СГ. Спостерігали тенденцію до збільшення кількості хворих із нічним підйомом САТ у хворих на АГ без СГ (6 %) і на АГ із СГ(13 %) і ДАТ (6 % і 9 % відповідно) порівняно зі здоровими добровольцями.

Обговорення

Вплив дисфункції ЩЗ на серцево-судинну систему, зокрема зміни АТ, проаналізовані в ряді метааналізів. Фінський реєстр, до якого включили 5655 учасників (доросле населення старше ніж 30 років), показав позитивну асоціацію між ТТГ і діастолічним (0,36 ± 0,12, p = 0,003), але не систолічним АТ (0,16 ± 0,21, p = 0,45). ТТГ був обернено пов'язаний зі зміною АТ у чоловіків і не виявляв впливу на частоту вперше виниклої АГ. Зроблено висновки щодо незалежної ролі функції щитоподібної залози в нормальному або майже нормаль-

ному діапазонах у патогенезі гіпертонії [9]. Зростання показників ДМАТ (САТ і ДАТ, середнього АТ) у загальній популяції та серед чоловіків (2282 осіб з еутиреоїдним статусом) пов'язане з сироватковим рівнем вільного тироксину (вТ4) у межах його референтних значень. Також вищий рівень вТ4 асоціювався зі зростанням ризику розвитку прегіпертензії на 40 %. Рівень ТТГ мав помірний вірогідний вплив на САТ і ДАТ, середній АТ тільки в чоловіків. Зробили висновок, що сироватковий вТ4 усередині нормальних значень сильніше пов'язаний із параметрами АТ порівняно з ТТГ [10]. Майже аналогічні дані отримали китайські вчені. Аналіз даних понад 20000 осіб виявив, що вільний трийодтиронін (вТ3) і вТ4 позиційно пов›язані з поширеністю підвищеного АТ в еутиреоїдних дорослих, але жодного істотного зв'язку між ТТГ і підвищеним АТ не виявлено. Дослідники припускають, що щитоподібна залоза може сприяти регуляції АТ в еутиреоїдних осіб. Одним з основних механізмів, на думку авторів, є те, що трийодтиронін знижує системний судинний опір шляхом розширення артеріол периферичного кровообігу. Отже, зменшення трийодтироніну в суб'єктів з явним гіпотиреозом може підвищити системний судинний опір, що призводить до збільшення ДАТ. Однак це не могло пояснити зв'язок між СГ і АТ, оскільки трийодтиронін був у межах норми в пацієнтів із СГ [14]. Метааналіз семи досліджень (2011) продемонстрував зростання САТ і ДАТ при СГ порівняно з еутиреозом. Субклінічний гіпертиреоз, своєю чергою, не асоціювався з такими змінами АТ [12]. Схожі результати показало п'ятирічне спостереження за понад 500 еутиреоїдними особами. Зростання рівня систолічного АТ було вірогідно вищим у групі досліджуваних, рівень ТТГ яких зріс протягом періоду спостереження порівняно з групою зі зниженням рівнів ТТГ. Відзначимо, що ця закономірність була справедливою тільки для жіночої популяції [13]. Наявні дані щодо впливу рівнів ТТГ у межах нормативних значень на зростання показників центрального аортального тиску, систолічного та пульсового АТ серед чоловіків із нелікованою АГ і «високо нормальним» (2,00–4,50 μIU/m) порівняно з групою з «низько нормальним» (0,40–1,99 μIU/m) рівнем ТТГ [16]. Інший метааналіз 20 досліджень з понад 50000 обстежених показав збільшення САТ в осіб із СГ порівняно з еутиреозом (зважені середні відмінності 1,47 мм рт. ст. (95 % довірчий інтервал 0,54–2,39 мм рт. ст., p = 0,002). Зауважимо, групи обстежених не були зіставні за віком, що могло викликати похибки в розрахунках, однак вплив СГ на САТ виключити не вдалося [10].

За об'єднаними даними п'яти популяційних досліджень проаналізовано асоціації вихідного ТТГ із вихідним АТ або АГ. Існувала позитивна асоціація ТТГ з артеріальним кров'яним тиском (p < 0,001) і гіпертензією (відношення шансів (OR) = 1,76 [довірчий інтервал (CI) 1,24–2,50], p = 0,002). Аналогічно гіпотиреоз був пов'язаний із систолічним (β = 1,1 [CI 0,1–2,1], p = 0,040) і діастолічним артеріальним тиском (β = 1,4 [CI 0,7–2,0], p < 0,001). Однак ТТГ не був послідовно пов'язаний із п'ятирічною зміною артеріального тиску або інцидентною гіпертензією. Високі рівні ТТГ у сироватці пов'язані з перебігом АГ та АТ, але не з п'ятирічною зміною кров'яного тиску, розвитком гіпертензії. Автори зробили висновок тільки про короткочасний вплив рівнів тиреоїдних гормонів на АТ [11].

Проаналізували дані інших дослідників щодо впливу СГ на показники ДМАТ у нормотензивних осіб та у хворих на АГ. Так, Є. Б. Кравець і співавт. [7] вивчили особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на автоімунний тиреоїдит (АІТ) у фазі СГ. Обстежили 23 нормотензивних пацієнти з СГ і 25 з еутиреозом. Аналіз результатів показав: рівень САТ за добу і день, ДАТ за добу, вдень і вночі був вірогідно вищим у групі хворих на АІТ, хоча був у діапазоні нормальних значень (p = 0,05). В основній групі були вірогідно вищі (p = 0,01) значення індексу часу гіпертензії САТ удень і ДАТ за добу, нижче індекси гіпотензії САТ і ДАТ удень і вночі. Добовий індекс САТ у контрольній групі практично здорових добровольців був вірогідно вищий, ніж аналогічний показник у групі хворих на АІТ у фазу СГ (p < 0,01), що свідчить про порушення циркадної динаміки САТ за наявності СГ. Значення мінімального САТ за добу, день і ніч, мінімального ДАТ за добу, день і ніч були вірогідно вищі у групі хворих на СГ (p < 0,01). Міжгрупові відмінності показників варіабельності САТ і ДАТ, швидкостей ранкового підйому, добового індексу ДАТ, ЧСС і ПАТ не отримали. Значення мінімального САТ за добу, день і ніч, мінімального ДАТ за добу, день і ніч були вірогідно вищі у групі хворих на СГ (p < 0,01).

У роботі Т. А. Некрасової і співавт. [15] вивчено модифікувальний вплив СГ на перебіг артеріальної гіпертензії. Слід відзначити, що одними з критеріїв включення до дослідження були вік (до 60 років) і АГ I–II стадій. Обстежили 56 пацієнтів з АГ і СГ і 45 осіб з АГ без тиреоїдної патології. Інформація щодо режимів гіпотензивної терапії у хворих обох груп не наведена, але дослідники вказали, що препарати та дози, котрі призначені раніше, не змінювалися. Вчені не виявили вірогідної різниці між середніми значеннями САТ і ДАТ у пацієнтів обох груп, але у групі СГ виявили значуще підвищення ПАТ уночі (p = 0,047) і тенденцію до його зростання вдень (p = 0,07). Порівняльний аналіз показників варіабельності АТ показав її збільшення в основній групі за показниками САТ (p = 0,025) і ДАТ (p = 0,044) в денний час. Особливості добового ритму АТ у групі пацієнтів із СГ характеризувалися збільшенням кількості «ненормальних» (відмінних від «dipper») показників добового індексу. Автори, аналогічно висновкам дослідників [7], нагадали про негативний вплив виявлених змін на частоту коронарних подій, мозкового інсульту та серцево-судинної смертності [17,18].

Певну різницю отриманих у наведених джерелах результатів можна пояснити відмінностями груп хворих щодо критеріїв включення та виключення, різних режимів лікування хворих на ГХ. Хворі на ГХ із супутнім СГ отримували більш високодозову терапію антигіпертензивними препаратами (призначену лікарем відповідно до результатів контролю АТ різними способами). Імовірно, саме тому переконливіші дані отримані авторами в нормотензивних осіб із СГ, групи яких перебували в рівних умовах спостереження. Аналіз власних результатів і даних фахової літератури дає можливість зробити висновок: зв'язок між субклінічною дисфункцією щитоподібної залози та кров'яним тиском суперечливий. Варто відзначити, що СГ викликає односпрямовані зміни

параметрів ДМАТ, що полягають у збільшенні середніх значень САТ і ДАТ за день і ніч, підвищенні показників гіпертензивних і зниженні гіпотензивних індексів різного ступеня вираженості, за деякими даними, негативно впливає на значення ПАТ, добового індексу, швидкостей зростання САТ і ДАТ у пасивний період моніторування. На нашу думку, наведені факти є проявами недостатньо ефективного (малі дози та/або кількість препаратів) антигіпертензивного лікування хворих обох груп, а критерієм ефективності надалі повинне стати наближення результатів ДМАТ хворих на ГХ із супутнім СГ до показників практично здорових осіб.

У хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом виявили вірогідно більший нічний підйом САТ і ДАТ, переважання індексу часу САТ за день і нижчий індекс гіпотензії ДАТ за день. Зміни, що описали, розглядаємо як предиктори більш тяжкої як систолічної, так і діастолічної гіпертензії та змін інших параметрів ДМАТ, що виявляють при маніфестному гіпотиреозі [19,20].

Висновки

1. На тлі антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ із супутнім СГ і без нього порівняно з практично здоровими особами спостерігали вірогідні зміни параметрів ДМАТ, що полягали у збільшенні середніх значень САТ і ДАТ за денний і нічний проміжки часу спостереження та в недостатньому зниженні нічного АТ.

2. Хворі на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом і без нього зіставні за денними та нічними середніми показниками САТ і ДАТ, показниками варіабельності САТ і ДАТ, пульсового артеріального тиску, індексами гіпертензії та гіпотензії, циркадними індексами, показниками відсотка перевищення САТ і ДАТ та індексами часу САТ і ДАТ (за винятком індексу часу САТ за день).

3. У хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, на відміну від хворих на ГХ без субклінічного гіпотиреозу, більший індекс часу САТ за день (на 8,5 %; $p < 0,05$) і нижчий індекс гіпотензії ДАТ за день (на 19,3 %; $p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи збільшення кількості даних щодо впливу СГ на структуру та функцію серцево-судинної системи, перспективи досліджень полягають у вивченні впливу помірного зниження рівня тиреоїдних гормонів на електрофізіологічні властивості міокарда передсердь і шлуночків у хворих на ГХ.

Фінансування
Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіоваскулярного ризику (надмірна вага, дисліпопротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)» № держреєстрації 0117U006959 (2017–2021).

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

Надійшла до редакції / Received: 16.01.2019
Після доопрацювання / Revised: 28.01.2019
Прийнято до друку / Accepted: 04.02.2019

Відомості про авторів:
Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор,
зав. каф. мультимодальної діагностики та пропедевтики Запорізького державного медичного університету, Україна.
Новіков Є. В., аспірант каф. мультимодальної діагностики та пропедевтики, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Потапенко М. С., канд. мед. наук, асистент кафедри хірургії та анестезіології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:
Сыволап В. В., д-р мед. наук, профессор,
зав. каф. мультимодальной диагностики и пропедевтики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Новиков Е. В., аспирант каф. мультимодальной диагностики и пропедевтики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Потапенко М. С., канд. мед. наук, ассистент каф. хирургии и анестезиологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:
Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Multimodal Diagnostics and Propedeutics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Novikov Ye. V., MD, Postgraduate student, Department of Multimodal Diagnostics and Propedeutics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Surgery and Anesthesiology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

[1] Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів // Артериальная гипертензия. – 2012. – №1. – P. 96–152.
[2] Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies / A.M. Ward, O. Takahashi, R. Stevens, C. Heneghan // J. Hypertens. – 2012. – №30. – Issue 3. – P. 449–456.
[3] 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. – Issue 7. – P. 1281–1357.
[4] Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертония в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская. – М. : Бионика Медиа, 2013.
[5] Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно_політична проблема: аналітично-статистичний посібник / НАМН України, ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска». – К., 2014. – 279 с.
[6] Демидова Т.Ю. К вопросу лечения субклинического гипотиреоза у больных ожирением / Т.Ю. Демидова, О.Р. Галиева // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2008. – Т. 4. – №1. – С. 48–52.
[7] Особенности суточного профиля артериального давления у больных с аутоиммунным тиреоидитом в фазе субклинического гипотиреоза / Е.Б. Кравец, Е.М. Идрисова, Д. Дамдиндорж, и др. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2008. – Т. 4. – №3. – С. 50–54.
[8] Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents / T. Ittermann, M. Thamm, H. Wallaschofski, et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – Vol. 97. – Issue 3. – P. 828–834.
[9] Association between thyroid-stimulating hormone and blood pressure in adults: an 11-year longitudinal study / V.L. Langén, T.J. Niiranen, P. Puukka, et al. // Clinical Endocrinology. – 2016. – №84. – Issue 5. – P. 741–747.
[10] Associations Between Thyroid and Blood Pressure in Euthyroid Adults: A 9-Year Longitudinal Study / H. Abdi, S. Gharibzadeh, E. Tasdighi, et al. // Horm Metab Res. – 2018. – №50. – Issue 3. – P. 236–241.
[11] Relationship between thyroid function and elevated blood pressure in euthyroid adults / Y. Gu, L. Zheng, Q. Zhang, et al. // J Clin Hypertens. – 2018. – Vol. 20. – Issue 10. – P. 1541–1549.
[12] Cai Y. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: meta-analysis of cross-sectional data / Y. Cai, Y. Ren, J. Shi // Hypertension Research. – 2011. – №34. – Issue 10. – P. 1098–1105.

[13] Change in serum TSH levels within the reference range was associated with variation of future blood pressure: a 5-year follow-up study / F. Jiang, A. Liu, Y. Lai, et al. // Journal of Human Hypertension. – 2017. – Vol. 31. – P. 244–247.
[14] Assotiation between sybklinikal hypothyroidism and blood pressure – a meta- analysis of observational studies / Y. Ye, H. Xie, Y. Zeng, et al. // Endocr Pract. – 2014. – №20. – Issue 2. – P. 150–158.
[15] Модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой неэффективностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней / Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин, Е.П. Морозова та ін. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11. – №2. – С. 55–61.
[16] A high normal thyroid-stimulating hormone is associated with arterial stiffness, central systolic blood pressure, and 24-hour systolic blood pressure in males with treatment-naïve hypertension and euthyroid / B. Kwona, J. Roh, S. Lee, et al. // International Journal of Cardiology. – 2014. – №177. – Issue 3. – P. 949–956.
[17] High serum thyrotropin levels are associated with current but not with incident hypertension / T. Ittermann, D. Tiller, C. Meisinger, et al. // Thyroid. – 2013. – Vol. 23. – Issue 8. – P. 955–963.
[18] Stergiou G.S. How to best assess blood pressure?: The ongoing debate on the clinical value of blood pressure average and variability / G.S. Stergiou, G. Parati // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – Issue 6. – P. 1041–1042.
[19] Rothwell P.M. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability instability and episodic hypertension / P.M. Rothwell // The Lancet. – 2010. – Vol. 375. – Issue 9718. – P. 938–948.
[20] Скаржинская Н.С. Особенности течения артериальной гипертензии у больных с пониженной функцией щитовидной железы, пути медикаментозной коррекции : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : спец. 14.01.05 «Кардиология» / Н.С. Скаржинская. – Ростов н/Д, 2012. – 24 с.

References

[1] Robocha hrupa z arterialnoi hipertenzii Ukrainskoi asotsiatsii kardiolohiv (2012). Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh (2012 rik): praktychni rekomendatsii [Updated and adapted clinical guidance, based on the evidence of 2012: Practical recommendations]. *Arterial'naya gipertenziya*, 1, 96–152. [in Ukranian].
[2] Ward, A., Takahashi, O., Stevens, R., & Heneghan, C. (2019). Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J. Hypertens.*, 30(3), 449–56. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834e4aed
[3] 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), 1281–357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
[4] Kobalava, Z. D., & Kotovskaya, Yu. V. (2013) *Arterial'naya gipertoniya v XXI veke: dostizheniya, problemy, perspektivy [Hypertension in the XXI century: achievements, problems, prospects]*. Moscow: Bionika Media [in Russian].
[5] NAMN Ukrainy, DU «Natsionalnyi naukovyi tsentr Instytut kardiolohii imeni akad. M.D. Strazheska» (2014). *Khvoroby systemy krovoobihu yak medyko-sotsialna i suspilno-politychna problema. [Diseases of the circulatory system as a medical and social and socio-political problem]*. Kyiv. [in Ukrainian].
[6] Demidova, T., & Galieva, O. (2008) K voprosu lecheniya subklinicheskogo gipotireoza u bol'nykh ozhireniem [Treatment of Subclinical Hypothyroidism in Obese Patients]. *Klinicheskaya i e'ksperimental'naya tireoidologiya,* 4(1), 48–52. [in Russian].
[7] Kravez, E. V., Idrisova, E. M., Damdindorsh, D., Latypova, V. N., & Stolarova, V. A. (2009). Osobennosti sutochnogo profilya arterial'nogo davleniya u bol'nykh s autoimmunnym tireoiditom v faze subklinicheskogo gipotireoza [Daily Rhythm of Arterial Pressure in Patients with Autoimmune Thyroidite in a Phase Subclinical Hypothyroidism]. *Klinicheskaya i e'ksperimental'naya tireoidologiya,* 4(3), 50–54. [in Russian].
[8] Ittermann, T., Thamm, M., Wallaschofski, H., Rettig, R., & Völzke, H. (2012). Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *Clin Endocrinol Metab.*, 97(3), 828–34. doi: 10.1210/jc.2011-2768
[9] Langén, V. L., Niiranen, T. J., Puukka, P., Sundvall, J., & Jula, A. M. (2016). Association between thyroid-stimulating hormone and blood pressure in adults: an 11-year longitudinal study. *Clinical Endocrinology*, 84(5), 741–747. doi: 10.1111/cen.12876
[10] Abdi, H., Gharibzadeh, S., Tasdighi, E., Amouzegar, A., Mehran, L., Tohidi, M., & Azizi, F. (2018). Associations Between Thyroid and Blood Pressure in Euthyroid Adults: A 9-Year Longitudinal Study. *Horm Metab Res.*, 50(3), 236–241. doi: 10.1055/s-0044-101756
[11] Gu, Y., Zheng, L., Zhang, Q., Liu, L., Meng, G., Yao, Z., et al. (2018) Relationship between thyroid function and elevated blood pressure in euthyroid adults. *J Clin Hypertens.*, 20(10), 1541–1549. doi: 10.1111/jch.13369
[12] Cai, Y., Ren, Y., & Shi, J. (2011). Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction :meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertension Research*, 34(10), 1098–105. doi: 10.1038/hr.2011.91
[13] Jiang, F., Liu, A., Lai, Y., Yu, X., Li, C., Han, C., et al. (2016). Change in serum TSH levels within the reference range was associated with variation of future blood pressure: a 5-year follow-up study. *Journal of Human Hypertension*, 31, 244–247. doi: 10.1038/jhh.2016.59
[14] Ye, Y., Xie, H., Zeng, Y., Zhao, X., Tian, Z., & Zhang, S. (2014). Assotiation between sybklinikal hypothyroidism and blood pressure – a meta- analysis of observational studies. *Endocr Pract.*, 20(2), 150–8. doi: 10.4158/EP13237.OR
[15] Nekrasova, T. A., Strongin, L. G., Morozova, E. P., Durigina, E. M., & Kasakova, L. V. (2015). Modificiruyushchee vliyaniye subklinicheskogo gipotireoza na techeniye arterial'noj gipertenzii: vzaimosvyaz' so skrytoj nee'ffektivnost'yu lecheniya, sutochnym profilem arterial'nogo davleniya i sostoyaniyem organov-mishenej [Modifying influence of subclinical hypothyroidism on arterial hypertension: relationship to masked treatment failure, circadian blood pressure profile and target organs status]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 11(2), 55–61.
[16] Kwona, B. -J., Rohb, J. -W., Leeb, S. -H., Limb, S. -M., Parkb, C. -S., Kimb, D. -B., et al. (2014). A high normal thyroid-stimulating hormone is associated with arterial stiffness, central systolic blood pressure, and 24-hour systolic blood pressure in males with treatment-naïve hypertension and euthyroid. *International Journal of Cardiology*, 177(3), 949–956. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.200
[17] Ittermann, T., Tiller, D., Meisinger, C., Agger, C., Nauck, M., Rettig, R., et al. (2013). High serum thyrotropin levels are associated with current but not with incident hypertension. *Thyroid.*, 23(8), 955–63. doi: 10.1089/thy.2012.0626
[18] Stergiou, G., & Parati, G. (2013). High serum thyrotropin levels are associated with current but not with incident hypertension. *Thyroid.*, 57(6), 1041–2. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172924
[19] Rothwell, P. (2010). Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability instability and episodic hypertension. *The Lancet.*, 375(9718), 938–948. doi: 10.1016/s0140-67 36(10)60309-1
[20] Skarzhinskaya, N. S. (2012). *Osobennosti techeniya arterial'noj gipertenzii u bol'nykh s ponizhennoj funkciej shchitovidnoj zhelezy, puti medikamentoznoj korrekci* (Avtoref. dis…kand. med. nauk). [Features of the course of arterial hypertension in patients with reduced thyroid function, the path of drug correction] (Extended abstract of candidate's thesis). Rostov-na-Donu. [in Russian].

УДК: 612.83:612.662.9:618.173-073.7/-076-085:615.2.1-092.9

Особливості впливу інтернейронного пулу на мотонейрони спинного мозку за умов тривалої гіпоестрогенемії

С. С. Ткаченко, О. Г. Родинський, Г. О. Родинська, І. В. Горб-Гаврильченко*

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Мета роботи – вивчити особливості впливу інтернейронних ланцюгів на активність мотонейронів передніх рогів спинного мозку в умовах експериментальної менопаузи.

Матеріали та методи. Дослідження провели на 51 статевозрілих щурах-самицях лінії Вістар. Менопаузу моделювали малоінвазивною овариогістеректомією. Дорсальний корінець L5 стимулювали прямокутними поодинокими та парними імпульсами, відповідь реєстрували на дорсальній поверхні спинного мозку та вентральному корінці того самого рівня.

Результати. Встановили підвищення порога збудження аферентних волокон спинного мозку на 102,14 % та латентного періоду на 94,12 % у тварин після овариоектомії. За умов супрамаксимальної стимуляції дорсального корінця L5 виявили зростання амплітуди компонентів N1 на 10,14 %, N2 – на 11,82 %, N3 – на 48,28 %, P-хвилі – на 31,58 % і збільшення тривалості N3-компонента на 26,54 % в дослідній групі. Стимулюючи парними імпульсами на часовому проміжку від 2 до 3 мс, спостерігали вірогідне збільшення, а з 6 до 100 мс – пригнічення N1-компонента другого ПДП у групі тварин з експериментальною менопаузою. Поріг збудження мотонейронів знизився до 54,17 ± 19,8 %, латентний період – до 85,39 ± 2,63 %, амплітуда відповіді – до 127,59 ± 3,78 %. Наносячи парні подразнення, спостерігали запізнення відновлення амплітуди викликаної відповіді в тому самому діапазоні (2–100 мс), що і при дослідженні інтернейронного пулу, та збігається з тривалістю позитивного компонента потенціалу дорсальної поверхні спинного мозку.

Висновки. Сумарним ефектом тривало наявного дефіциту естрогенів є підвищення збудливості мотонейронів спинного мозку, полегшення нервової передачі у структурах заднього та переднього рогів на високих частотах стимуляції дорсальних корінців, виражене гальмування низькочастотної імпульсації внаслідок поглиблення процесів пресинаптичного гальмування з боку нейронів желатинової субстанції, активність яких суттєво збільшується.

Ключові слова: інтернейронний пул, мотонейрони спинного мозку, менопауза.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 177–181

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161349

***E-mail:** innagorbgavrilchenko@gmail.com

Особенности влияния интернейронного пула на мотонейроны спинного мозга в условиях длительной гипоэстрогенемии

С. С. Ткаченко, А. Г. Родинский, Г. А. Родинская, И. В. Горб-Гаврильченко

Цель работы – изучить особенности влияния интернейронных цепей на активность мотонейронов передних рогов спинного мозга в условиях экспериментальной менопаузы.

Материалы и методы. Исследование проведено на 51 половозрелых крысах-самках линии Вистар. Менопаузу моделировали малоинвазивной овариогистерэктомией. Дорсальный корешок L5 стимулировали прямоугольными одиночными и парными импульсами, ответ регистрировали на дорсальной поверхности спинного мозга и вентральном корешке того же уровня.

Результаты. Установлено повышение порога возбуждения афферентных волокон спинного мозга на 102,14 % и латентного периода на 94,12 % у животных после овариоэктомии. В условиях супрамаксимальной стимуляции дорсального корешка L5 выявлен рост амплитуды компонентов N1 на 10,14 %, N2 – на 11,82 %, N3 – на 48,28 %, P-волны – на 31,58 % и увеличение продолжительности N3-компонента на 26,54 % в опытной группе. При стимуляции парными импульсами на временном промежутке от 2 до 3 мс наблюдалось достоверное увеличение, а с 6 по 100 мс – угнетение N1-компонента второго ПДП в группе животных с экспериментальной менопаузой. Порог возбуждения мотонейронов снизился до 54,17 ± 19,80 %, латентный период – до 85,39 ± 2,63 %, амплитуда ответа – до 127,59 ± 3,78 %. При нанесении парных раздражений наблюдали опоздание восстановления амплитуды вызванного ответа в том же диапазоне (2–100 мс), что и при исследовании интернейронного пула, и совпадает с длительностью положительного компонента потенциала дорсальной поверхности спинного мозга.

Выводы. Суммарным эффектом длительно существующего дефицита эстрогенов является повышение возбудимости мотонейронов спинного мозга, облегчение нервной передачи в структурах заднего и переднего рогов на высоких частотах стимуляции дорсальных корешков, выраженное торможение низкочастотной импульсации за счет углубления процессов пресинаптического торможения со стороны нейронов желатинозной субстанции, активность которых существенно увеличивается.

Ключевые слова: интернейронный пул, мотонейроны спинного мозга, менопауза.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 177–181

Peculiarities of the interneuronal pool influence on the spinal motoneurons under the conditions of prolonged hypoestrogenemia

S. S. Tkachenko, O. H. Rodynskyi, H. O. Rodynska, I. V. Horb-Havrylchenko

The purpose of research is to study the peculiarities of the interneuronal networks influence on the activity of spinal anterior horns motoneurons under the conditions of experimental menopause.

Materials and methods. The study was performed on 51 mature Wistar rats (females). Menopause was induced by a minimally invasive ovariohysterectomy. L5 dorsal root was stimulated by single and paired square-wave impulses. The response was recorded on the dorsal surface of the spinal cord and the ventral root at the same level.

Key words: interneurons, motoneurons, menopause.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 177–181

Results. An increase in the excitation threshold of the spinal cord afferent fibers and the latent period of 102.14 % and 94.12 %, respectively, were established in animals after ovariectomy. Supramaximal stimulation of the dorsal root L5 induced an increase in the amplitude of components N1 by 10.14 %, N2 by 11.82 %, N3 by 48.28 %, and P-wave by 31.58 %, and the duration of N3 component was increased by 26.54 % in the experimental group. In stimulation by paired pulses over a time interval of 2 to 3 ms, a significant increase was observed, and from 6 to 100 ms there was a suppression of the N1 component of the second PDP in the group of animals with experimental menopause.

The threshold for excitation of motoneurons was decreased to 54.17 ± 19.80 %, the latent period was decreased to 85.39 ± 2.63 %, and the response amplitude was reduced to 127.59 ± 3.78 %. When paired stimuli were applied, there was delayed recovery of evoked response amplitude in the same range (2–100 ms) as in the interneuronal pool study and matching the positive component of potential duration of the spinal cord dorsal surface.

Conclusions. Thus, the overall effect of the long-term estrogen deficiency is an increase in the spinal cord motoneurons excitability, facilitation of nerve transmission in the structures of the anterior and posterior horns at high-frequency of dorsal root stimulation, and marked inhibition of low-frequency input due to deepening of the presynaptic inhibition processes mediated by significantly increased activity of substantia gelatinosa neurons.

При клімаксі або в передклімактеричний період жінки часто скаржаться на м'язову напругу, судоми, слабкість і втому [1]. Відомий модулювальний вплив жіночих статевих гормонів на центральну нервову систему [2], що здійснюється через активацію ядерних α- та β-рецепторів естрогену (Erα/β). Дослідження показали, що ERα особливо виражені в I, II та IV пластинах сірої речовини дорсального рогу спинного мозку, є найбільш поширеними в нижніх поперекових і крижових сегментах [3]. Але праць, що описують взаємодію інтернейронів заднього рогу та мотонейронів спинного мозку, вкрай мало, зумовлюючи актуальність цього питання.

Мета роботи

Вивчити параметри збудливості інтернейронних і мотонейронних пулів спинного мозку (СМ), а також особливості впливу інтернейронних ланцюгів на активність мотонейронів передніх рогів спинного мозку в умовах експериментальної менопаузи (ЕМ).

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведені на 51 статевозрілих щурах лінії Вістар, віком 6–8 міс., масою 180–240 г (джерело отримання тварин – приватне підприємство DALI-2001, м. Київ). Щурів поділили на 2 групи. Перша (контрольна) – інтактні тварини (n = 25), друга група – тварини з експериментальною менопаузою (ЕМ, n = 26). Менопаузу моделювали малоінвазивною оваріогістеректомією, методом серединної лапаротомії. У контрольній групі виконували серединну лапаротомію. Обидві групи тварин утримували у стандартних умовах віварію (температура – 22 ± 2 °С, світлий/темний цикл – 12/12 годин) на стандартній дієті протягом 120 діб, після чого їх брали в гострий експеримент [4].

Для перевірки моделі менопаузи здійснили мікроскопічне цитологічне дослідження піхвових мазків через 120 днів після хірургічної процедури (Gill GW, 2015), а також вибірково визначали рівень 17β-естрадіолу у плазмі крові за допомогою електрохемілюмінісцентного імунологічного аналізу (ECLIA).

Під загальною анестезією тіопенталом натрію («Sigma», США, 50 мг/кг) виконували ламінектомію та розтин твердої мозкової оболонки спинного мозку. Спинний мозок перетинали на рівні сегментів Th12-L1 і заливали вазеліновою олією. Для усунення проявів спінального шоку тварину витримували 3 години при температурі 36–37 ºС [5]. Дорсальний корінець L5 стимулювали за допомогою біполярних електродів прямокутними поодинокими імпульсами, тривалістю 0,3 мс та амплітудою від 1 до 5 порогів (П), а також парними стимулами з інтервалом нанесення від 2 до 1000 мс. Потенціал дорсальної поверхні спинного мозку (ПДП СМ) відводили у фокусі максимальної активності за допомогою монополярного срібного кулькового електрода, референтний електрод розміщували на м'язах нижньої кінцівки [5]. Викликану моносинаптичну відповідь мотонейронів реєстрували на проксимальній ділянці вентрального корінця. Для стимуляції використовували стандартну електрофізіологічну апаратуру. Реєстрували за допомогою аналого-цифрового перетворювача та персонального комп'ютера. Досліджували поріг, хронаксію, тривалість латентного періоду (ЛП), загальну тривалість викликаної відповіді та її компоненти.

Матеріали статистично опрацьовували з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих в ліцензійних пакетах EXCEL-2003® і Statistica 6.1 (StatSoft Inc., Serial No. AGAR909E415822FA). Для обробки результатів, що одержали, виконували розрахунок показників наочності у відсотках, середню арифметичну та похибку середньої (M ± m). Вірогідність оцінювали за допомогою методів параметричної статистики (критерій t Стьюдента). Зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$. Усі експериментальні процедури виконані відповідно до Європейської директиви Ради співтовариства від 24 листопада 1986 р. (86/609/EEC).

Результати

У контрольній групі тварин поріг виникнення ПДП, який оцінювали за появою АП, становив 0,71 ± 0,09 мкА (n = 13). У групі тварин з експериментальною менопаузою цей показник вірогідно збільшувався на 100 % (1,42 ± 0,21 мкА, n = 16, $p < 0,001$). Хронаксія вірогідно не змінювалась. ЛП виникнення ПДП у контрольній групі становив 0,17 ± 0,017 мс (n = 13), а у тварин з експериментальною менопаузою зростав до 194,12 % (0,33 ± 0,02 мс, n = 13, $p < 0,001$). Тривалість компонентів ПДП вірогідних змін не зазнала. Аналіз амплітуди компонентів ПДП у тварин з ЕМ показав вірогідне збільшення амплітуди N1, N2, N3 компонентів і Р-хвилі (*табл. 1*).

Для дослідження змін пресинаптичного гальмування застосували нанесення парних стимулів із різним

Таблиця 1. Амплітуда компонентів ПДП СМ за умов ЕМ, M ± m

Амплітуда	Контроль	Тварини з ЕМ	Різниця
АП	2,01 ± 0,07 мВ (n = 13)	2,06 ± 0,17 мВ (n = 13)	1 %
N_1-компонент	2,07 ± 0,08 мВ (n = 13)	2,28 ± 0,06 мВ (n = 13)*	10 %
N_2-компонент	2,03 ± 0,06 мВ (n = 13)	2,27 ± 0,06 мВ (n = 13)*	12 %
N_3-компонент	0,58 ± 0,06 мВ (n = 13)	0,86 ± 0,04 мВ (n = 13)**	48 %
Р-хвиля	0,57 ± 0,04 мВ (n = 13)	0,75 ± 0,06 мВ (n = 13)*	31 %

Рівень вірогідності: *: p < 0,05; **: p < 0,01.

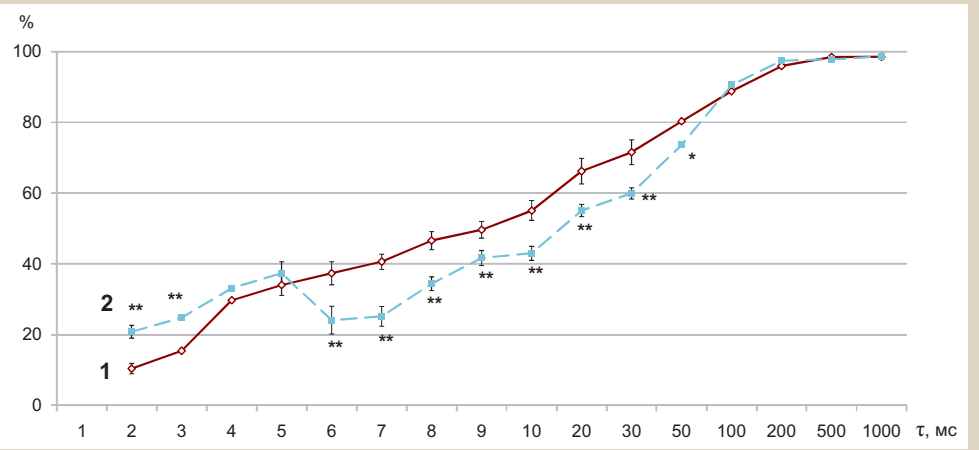


Рис. 1. Відновлення N_1-компонента в контрольних тварин і тварин з експериментальною менопаузою при нанесенні парних стимулів.

1: контрольна група;
2: тварини з експериментальною менопаузою.

Рівень вірогідності:
***:** p < 0,01,
****:** p < 0,01 порівняно з контрольною групою.

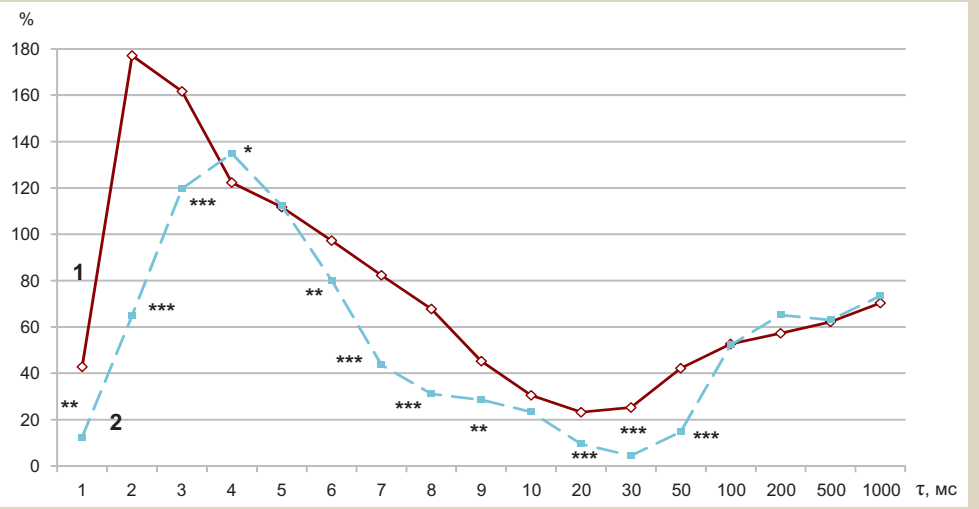


Рис. 2. Характер гальмування моносинаптичних рефлекторних відповідей вентрального корінця спинного мозку на тестуючий стимул.

1: контрольна група;
2: група тварин з експериментальною менопаузою.

Рівень вірогідності
***:** p < 0,05,
****:** p < 0,01,
*****:** p < 0,001 порівняно з контрольною групою.

міжстимульним інтервалом. При інтервалах від 2 до 3 мс спостерігали вірогідне (p < 0,01) збільшення, а з 6 до 30 мс – пригнічення N1-компонента другого ПДП (p < 0,01) (*рис. 1*).

Моносинаптичні відповіді вентральних корінців спинного мозку є показником роботи мотонейронного апарату та синаптичної передачі. Поріг їх виникнення у тварин з ЕМ зменшувався до 54,17 ± 19,8 % (p < 0,05, n = 10) щодо показника контрольної групи тварин, що в абсолютних значеннях становило 1,30 ± 0,26 мкА та 2,40 ± 0,35 мкА (n = 11) відповідно. Хронаксія у групі з ЕМ збільшилася порівняно з контролем на 7,24 ± 1,38 % (p < 0,05, n = 10) (97,50 ± 1,35 мкс та 90,91 ± 2,59 мкс (n = 11) відповідно). Також виявили вкорочення ЛП і збільшення амплітуди викликаних відповідей за умов ЕМ (*табл. 2*).

Таблиця 2. Параметри моносинаптичних розрядів вентрального корінця спинного мозку в умовах експериментальної менопаузи, M ± m

Параметри	Контроль	Тварини з ЕМ	Різниця
ЛП	0,89 ± 0,035 мс (n = 11)	0,76 ± 0,02 мс (n = 10)*	15 %
Тривалість	1,23 ± 0,04 мс (n = 11)	1,33 ± 0,03 мс (n = 10)*	8 %
Амплітуда	1,45 ± 0,086 мВ (n = 11)	1,85 ± 0,07 мВ (n = 10)**	28 %

Рівень вірогідності: *: p < 0,05; **: p < 0,01.

Таблиця 3. Рівень 17β-естрадіолу у плазмі тварин у контрольних і дослідних групах

Перша група	Друга група
210,6 ± 32,66 пг/мл (n = 6)	<5 пг/мл, (n = 5)

При нанесенні парних подразнень у тварин з ЕМ спостерігали повільніше відновлення амплітуди відповіді на тестувальний стимул при інтервалах нанесення до 100 мс *(рис. 2)*.

Рівень 17β-естрадіолу у тварин з експериментальною менопаузою різко збільшився порівняно з тваринами контрольної групи (*табл. 3*).

Обговорення

Збільшення амплітуди N-компонентів, що характеризують активність сегментарних (N1, N2) і несегментарних інтернейронів (N3) [6], можна пояснити збільшенням збудливої глутаматергічної передачі при подразненні аферентних волокон за умов відсутності гальмівного впливу естрогенів на цей процес [7]. До того ж за умов відсутності впливу на ERα збільшується частота виникнення спонтанних збуджувальних постсинаптичних струмів у нейронах желатинової субстанції [7]. Їхня сумація на інтернейронах дорсального рогу може сприяти зростанню активності названих нейронних груп, що відбивається у зміні амплітуди відповідних N-компонентів [6]. Гіпокальціємія, що зумовлена низьким рівнем естрогенів [8], призводить до підвищення збудливості інтернейронів, а отже і збільшення їхньої кількості у стані збудження.

Збільшення амплітуди P-хвилі у тварин з ЕМ свідчить про підвищення активності нейронів желатинової субстанції, що зумовлена полегшенням збуджувальної синаптичної передачі за умов зниження гальмівного впливу естрогенів. Саме такий ефект має застосування селективного антагоніста ERα [7].

Пригнічення другої викликаної відповіді на міжстимульних інтервалах 6–100 мс може вказувати на активування пресинаптичного гальмування інтернейронів IV пластини сірої речовини [9], зокрема з боку желатинової субстанції, нейрони якої здебільшого беруть участь у формуванні P-хвилі [6] і збільшують частоту фонової імпульсації за умов відсутності естрогенного впливу [7]. Про це свідчить відповідність проміжку з 6 до 100 мс тривалості позитивного компонента першого ПДП (114,14 ± 1,78 мс), амплітуда якого в дослідній групі була вірогідно збільшена порівняно з контролем.

Причину вірогідного збільшення амплітуди N1 компонента другого ПДП при інтервалах 2 мс і 3 мс можна пояснити синаптичною потенціацією, а відсутність пригнічення на цих інтервалах пояснюється інерцією гальмівної «ворітної» системи дорсальних рогів через наявність синаптичної затримки в міжнейронних з'єднаннях [10].

Виявлене зменшення порога виникнення МР ВК можна пояснити зрушенням потенціалу активації натрієвих каналів мембрани тим, що для генерації натрієвого струму нормальної величини потрібні менші рівні деполяризації [11] через зниження рівня кальцію у крові [12]. Зменшення тривалості ЛП, насамперед унаслідок синаптичного компонента, може бути зумовлене пришвидшенням вивільнення медіатора через підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію в нейронах спинного мозку в умовах естрогенної недостатності [12]. Внутрішньоклітинний кальцій стимулює синтез ретроградного месенджера (NO), який підсилює викид медіатора глутамату з пресинаптичного закінчення [10], що може пояснити збільшення амплітуди МР ВК.

Повільніше відновлення амплітуди відповіді на тестувальний стимул у тварин з ЕМ може бути пов'язане з посиленням пресинаптичного гальмування в інтернейронах дорсального рогу СМ на проміжку 6–100 мс, що може сприяти зменшенню сегментарної моторної еферентації, а отже пояснити зменшення амплітуди другого викликаного МР ВК при названих міжстимульних інтервалах.

Висновки

Сумарним ефектом тривало наявного дефіциту естрогенів є підвищення збудливості мотонейронів спинного мозку, полегшення нервової передачі у структурах заднього та переднього рогів на високих частотах стимуляції дорсальних корінців, виражене гальмування низькочастотної імпульсації внаслідок поглиблення процесів пресинаптичного гальмування з боку нейронів желатинової субстанції, активність яких суттєво збільшується.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні можливості фармакологічної корекції виявлених змін переважно негормональними препаратами.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.04.2018
Після доопрацювання / Revised: 20.08.2018
Прийнято до друку / Accepted: 10.09.2018

Відомості про авторів:
Ткаченко С. С., канд. мед. наук, викладач каф. фізіології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
Родинський О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізіології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
Родинська Г. О., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
Горб-Гаврильченко І. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Сведения об авторах:
Ткаченко С. С., канд. мед. наук, преподаватель каф. физиологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.
Родинский А. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физиологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.
Родинская Г. А., канд. мед. наук, доцент каф. хирургии № 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.
Горб-Гаврильченко И. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.

Information about authors:
Tkachenko S. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Physiology, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.
Rodynskyi O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physiology, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Rodynska H. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery No 2, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.
Horb-Havrylchenko I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Список літератури

[1] Mburu D. Menopause muscle pain and muscle tension: symptoms, causes, treatments (2014) May 3. [Online] / D. Mburu // Last Modified: October 21, https://www.consumerhealthdigest.com/menopause–center/menopause–muscle–pain–and–tension.html
[2] Ходырев Г.Н. Влияние эстрогенов и прогестерона на функциональное состояние нейронов головного мозга / Г.Н. Ходырев, В.И. Циркин // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2012. – Т. 3. – №2. – С. 295–299.
[3] Vanderhorst V.G. Estrogen receptor-α and –β immunoreactive neurons in the brainstem and spinal cord of male and female mice: relationships to monoaminergic, cholinergic, and spinal projection systems / V.G. Vanderhorst, J.A. Gustafsson, B. Ulfhake // J Comp Neurol. – 2005. – Vol. 488. – Issue 2. – P. 152–79.
[4] Родинський О.Г. Електрофізіологічний аналіз збудливості нервово-м'язового комплексу за умов експериментальної менопаузи / О.Г. Родинський, С.С. Ткаченко, О.В. Мозгунов // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2014. – №3. – С. 7–13.
[5] Родинський О.Г. Моносинаптичні відповіді вентральних корінців спинного мозку в умовах експериментального цукрового діабету / О.Г. Родинський, О.Г. Зінов'єва, Л.А. Романенко // Медичні перспективи. – 2014. – Т. 19. – №1. – С. 16–21.
[6] Шугуров О.А. Вызванные потенциалы спинного мозга / О.А. Шугуров, О.О. Шугуров; Днепропетр. нац. ун-т. НИИ биологии. – Д. : Наука і освіта, 2006. – 319 с.
[7] Zhong Y.Q. Potentiation of excitatory transmission in substantia gelatinosa neurons of rat spinal cord by inhibition of estrogen receptor alpha / Y.Q. Zhong, K.C. Li, X. Zhang // Mol. Pain. – 2010. – Vol. 6. – P. 92.
[8] Effect of oestrogen on altering the serum and urinary levels of calcium, phosphate and magnesium in hysterectomised women compared to natural menopausal south indian women: a case control study / Y. Sonu, S.S. Avinash, Sreekantha, et al. // Indian J. Clin. Biochem. – 2016. – Vol. 31. – Issue 3. – P. 326–331.
[9] Influence of menstrual cycle and oral contraceptive phase on spinal excitability / E. Casey, M. Reese, E. Okafor, et al. // J. Pmrj. – 2016. – Vol. 8. – Issue 9. – P. 860–868.
[10] Кукушкин М.Л. (2003) Патофизиологические мекханизмы болевых синдромов / М.Л. Кукушкин // Боль. – 2003. – №1(1). – С. 5–12.
[11] Hille B. (2001) Ionic channels of excitable membranes / B. Hille // Biophysical Journal. – 2001. – Vol. 22. – Issue 1. – P. 283–292.
[12] Modulatory effect of estradiol on P2X3 receptors expression in dorsal root ganglion of female rats / B. Ma, P. He, B-H. Cong, et al. // J. FASEB. – 2007. – Vol. 2. – P. 911–917.

References

[1] Mburu, D. (2014) Menopause muscle pain and muscle tension: symptoms, causes, treatments. Retrieved from https://www.consumerhealthdigest.com/menopause–center/menopause–muscle–pain–and–tension.html
[2] Khodyrev, G. N., & Tsirkin, V. I. (2012) Vliyanie e'strogenov i progesterona na funkcional'noe sostoyanie nejronov golovnogo mozga [Effect of estrogens and progesterone on the functional state of brain neurons]. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo,* 2–3, 295–299. [in Russian].
[3] Vanderhorst, V. G., Gustafsson, J. A., & Ulfhake, B. (2005) Estrogen receptor-α and –β immunoreactive neurons in the brainstem and spinal cord of male and female mice: relationships to monoaminergic, cholinergic, and spinal projection systems. *J Comp Neurol.,* 488(2), 152–79. doi: 10.1002/cne.20569
[4] Rodynskyi, O. H., Tkachenko, S. S., & Mozghunov, O. V. (2014) Elektrofiziolohichnyi analiz zbudlyvosti nervovo-miazovoho kompleksu za umov eksperymentalnoi menopauzy [Electrophysiological analysis of excitability of the neuromuscular complex in conditions of experimental menopause]. *Eksperymentalna ta klinichna fiziolohiia i biokhimiia*, 3, 7–13. [in Ukrainian].
[5] Rodinsky, A. G., Zinov'yeva, E. G., & Romanenko, L. A. (2014) Monosynaptychni vidpovidi ventralnykh korintsiv spynnoho mozku v umovakh eksperymentalnoho tsukrovoho diabetu [Monosynaptic responses of ventral roots of spinal cord in experimental diabetes mellitus]. *Medychni perspektyvy*, 19(1), 16–21. [in Ukrainian].
[6] Shugurov, O. O. (2006) *Vyzvannye potencialy spinnogo mozga [The evoked potentials of spinal cord].* Dnepropetrovsk: Nauka i osvita. [in Russian].
[7] Zhong, Y. Q., Li, K. C., & Zhang, X. (2010) Potentiation of excitatory transmission in substantia gelatinosa neurons of rat spinal cord by inhibition of estrogen receptor alpha. *Mol. Pain.*, 6, 92. doi: 10.1186/1744-8069-6-92
[8] Sonu, Y., Avinash, S. S., Sreekantha, Arun Kumar, K., Malathi, M., & Shivashankara, A. R. (2016) Effect of oestrogen on altering the serum and urinary levels of calcium, phosphate and magnesium in hysterectomised women compared to natural menopausal south indian women: a case control study. *Indian J. Clin. Biochem.*, 31(3). 326–331. doi: 10.1007/s12291-015-0532-y
[9] Casey, E., Reese, M., Okafor, E., Chun, D., Gagnon, C., Nigl, F., & Dhaher, Y. Y. (2016) Influence of menstrual cycle and oral contraceptive phase on spinal excitability. *J. Pmrj.*, 8(9), 860–868. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.01.013
[10] Kukushkin, M. L. (2003) Patofiziologicheskie mekhanizmy bolevykh sindromov [Pathophysiological mechanisms of pain syndrome]. *Bol'*, 1(1), 5–12. [in Russian].
[11] Hille, B. (2001) Ionic channels of excitable membranes. *Biophysical Journal*, 22(1), 283–292.
[12] Ma, B., He, P., Cong, B-H., Han, H., Gao, L., Wang, L-G., et al. (2007) Modulatory effect of estradiol on P2X3 receptors expression in dorsal root ganglion of female rats. *J. FASEB*, 2, 911–917.

UDC: 616.379-008.64+616.71-007.234]-092:502.3/.7

Oxidative stress features in patients with combined course of type 2 diabetes mellitus and osteoporosis residing in anthropogenic pressure conditions

V. I. Kryvenko, O. I. Borodavko*

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words: oxidative stress, osteoporosis, type 2 diabetes mellitus.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 182–186

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161364

***E-mail:** oleo1714@gmail.com

The purpose of the study is to compare indicators of oxidative stress (OS) and bone mineral density in patients with combined course of type 2 diabetes mellitus (DM) and osteoporosis (OP), who are permanently resident in industrial regions and in environmentally friendly conditions.

Materials and methods. A total of 74 patients with combined course of type 2 DM and OP have been examined. The main group included 50 patients who had permanent residence in Zaporizhzhia city (industrial region). The comparison group included 24 patients with combined course of type 2 DM and OP who were born and lived in Mykhailivka town of the Zaporizhzhia region (ecological region). All the patients underwent ultrasound densitometry using the Omnisense 7000 ultrasound densitometer (Beam Medical Ltd, Israel). Osteoporosis risk index (ORI) was calculated for each patient as an average index for 2 bones. The OS intensity was assessed by nitrotyrosine and 8-hydroxyguanine serum levels. Serum glucose and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were also measured.

Results. The main group patients did not significantly differ from the comparison group patients in terms of OP risk factors, age, gender, duration and course of type 2 DM. The mean values of nitrotyrosine and 8-hydroxyguanine levels were significantly 2.5 times ($P < 0.05$) and 1.4 times ($P < 0.05$) higher, respectively, in the main group as compared to similar patients from the environmentally friendly region. The bone mineral density in the industrial region group was significantly lower. Thus, the Rad-Tib ORI was 12 % higher in the main group, Rad-Ph ORI – by 19 %, and Tib-Ph ORI – by 16 % compared with the comparison group ($P < 0.05$).

Conclusions. The processes of OS are intensified and severity of osteoporosis is increased in the patients with combined course of type 2 diabetes mellitus and OP who have been permanently living in the large industrial city compared to the residents of the environmentally friendly region.

Ключові слова: оксидативний стрес, остеопороз, цукровий діабет 2 типу.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 182–186

Особливості оксидативного стресу у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах антропогенного навантаження

В. І. Кривенко, О. І. Бородавко

Мета роботи – здійснити порівняльний аналіз показників оксидативного стресу (ОС) і мінеральної щільності кісткової тканини у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету (ЦД) 2 типу та остеопорозу (ОП), які постійно проживають у промисловому регіоні та в екологічно сприятливих умовах.

Матеріали та методи. Обстежено 74 пацієнти з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП. До основної групи увійшли 50 пацієнтів, які постійно проживали у м. Запоріжжі (промисловий регіон). До групи порівняння увійши 24 пацієнти з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які народилися й жили у смт Михайлівка Запорізької області (екологічно сприятливий регіон). Усім пацієнтам виконали ультразвукову денситометрію на ультразвуковому денситометрі Omnisense 7000 (Beam Medical Ltd, Israel). Також розраховували індекс ризику остеопорозу (ІРО) – середній коефіцієнт для 2 кісток. Оцінювання стану кісткової тканини проводили за критеріями ВООЗ. Інтенсивність ОС оцінювали за рівнем нітротирозину та 8-гідроксигуаніну в сироватці крові. Також здійснили дослідження глюкози натще та HbA1c.

Результати. Пацієнти основної групи вірогідно не відрізнялись за факторами ризику ОП, віком, статтю, тривалістю та перебігом ЦД 2 типу від осіб групи порівняння. Середні значення рівня нітротирозину та 8-гідроксигуаніну були вірогідно вищими в основній групі у 2,5 раза ($p < 0,05$) та 1,4 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно з аналогічними хворими з екологічно сприятливого регіону. Мінеральна щільність кісткової тканини у групі з промислового регіону була вірогідно нижчою. Так, ІРО Rad-Tib був на 17 % вищим в основній групі, ІРО Rad-Ph – на 16 %, а ІРО Tib-Ph – на 27 % щодо групи порівняння.

Висновки. У хворих із поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживали в умовах великого індустріального міста, визначили інтенсифікацію процесів ОС і підвищення виразності ОП порівняно з мешканцями екологічно сприятливого регіону.

Ключевые слова: оксидативный стресс, остеопороз, сахарный диабет 2 типа.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 182–186

Особенности оксидативного стресса у больных с сочетанным течением сахарного диабета 2 типа и остеопороза, которые постоянно проживают в условиях антропогенной нагрузки

В. И. Кривенко, О. И. Бородавко

Цель работы – провести сравнительный анализ показателей оксидативного стресса (ОС) и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных с сочетанным течением сахарного диабета (СД) 2 типа и остеопороза (ОП), которые постоянно проживают в промышленном регионе и в экологически благоприятных условиях.

Материалы и методы. Обследовали 74 больных с сочетанным течением СД 2 типа и ОП. В основную группу вошли 50 пациентов, которые постоянно проживали в г. Запорожье (промышленный регион). В группу сравнения включены 24 пациента с сочетанным течением СД 2 типа и ОП, которые родились и жили в пгт Михайловка Запорожской области (экологически благоприятный регион). Всем пациентам проводилась ультразвуковая денситометрия на ультразвуковом денситометре Omnisense 7000 (Beam Medical Ltd, Israel). Также рассчитывали индекс риска остеопороза (ИРО) – средний коэффициент для 2 костей. Оценка состояния костной ткани проводилась по критериям ВОЗ. Интенсивность ОС оценивали по уровню нитротирозина и 8-гидроксигуанина в сыворотке крови. Также проводили исследования глюкозы натощак и HbA1c.

Результаты. Пациенты основной группы достоверно не отличались по факторам риска ОП, возрасту, полу, длительности и течению СД 2 типа от лиц группы сравнения. Средние значения уровня нитротирозина и 8-гидроксигуанина были достоверно выше в основной группе в 2,5 раза ($p < 0,05$) и 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно по сравнению аналогичными больными из экологически благоприятного региона. Минеральная плотность костной ткани в группе из промышленного региона была достоверно ниже. Так, ИРО Rad-Tib был на 17 % выше в основной группе, ИРО Rad-Ph – на 16 %, а ИРО Tib-Ph – на 27 % относительно группы сравнения.

Выводы. У больных с сочетанным течением СД 2 типа и ОП, которые постоянно проживали в условиях крупного индустриального города, имеет место интенсификация процессов ОС и повышение выраженности ОП по сравнению с жителями экологически благоприятного региона.

Introduction

People living in conditions of technogenic civilization are subjected to development of pathologic changes in organs and systems. The negative influence of environmental factors (air pollution by emissions from transport and industrial enterprises, xenobiotics, ultraviolet radiation, etc.) is accompanied by the increased formation of free radicals [1]. According to the literature, oxidative stress (OS) caused by adverse environmental conditions is one of the determining factors in the pathogenesis of a range of diseases, including diabetes mellitus (DM) and osteoporosis (OP) [1,2].

Harmful substances can affect bone tissue, both directly and indirectly. Therefore, cadmium, in particular, inhibits the formation of a hormonally active form of vitamin D3 (calcitriol) in proximal renal tubules, which leads to a decrease in the calcium absorption from the digestive tract [3,4]. Lead is accumulated in bone tissue, replacing calcium and thereby decreasing bone mineral density (BMD) [5].

Indirect impact is caused by OS development. As a result of environmental contamination, active oxygen forms are accumulated in large quantities in the body, which stimulates the processes of protein and lipid peroxidation and contributes to a reduction in antioxidant defense system activity [1].

In the available literature, we have not found any reports on the OS study in patients with combined course of type 2 DM and OP with regard to the impact of anthropogenic stress, which requires further research.

The purpose

The purpose of the study is to compare indicators of oxidative stress (OS) and bone mineral density in patients with combined course of type 2 diabetes mellitus (DM) and osteoporosis (OP), who are permanently resident in industrial regions and in environmentally friendly conditions.

Materials and methods

We have examined 74 patients with the combined course of type 2 DM and OP. The main group included 50 patients who lived permanently in the city of Zaporizhzhia (industrial region).

According to the data collected in the Institute of Medical and Environmental Problems of Zaporizhzhia State Medical University, the content of industrial pollutants in the environment exceeds the maximum permissible concentrations, in particular, heavy metal compounds (lead, copper, manganese, etc.) – 4.7 times, benzo[*a*]pyrene – 6.4 times, ammonia – 1.6 times, phenol – 1.3 times, fluorides – 2 times, sulfur dioxide – 2.5 times, hydrogen sulfide – 1.5 times [6].

The comparison group included 24 patients with combined course of type 2 DM and OP who were born and lived in Mykhailivka town of the Zaporizhzhia region.

According to the Main Department of Statistics in the Zaporizhzhia region, this urban-type settlement is located in the region with a relatively favorable ecological situation. For example, in 2014, 52 kg of harmful substances were emitted per one resident of the Mykhailivka district per year, while this rate was 163 kg per inhabitant in Zaporizhzhia per year. In addition, the main specific pollutants content, according to the official statistics, is much lower in the atmospheric air of the Mikhailivsky district than in Zaporizhzhia city [6].

The following inclusion criteria were applied: a written informed consent obtained from each patient to participate in the study, verified diagnosis of type 2 DM (according to the Health Ministry of Ukraine Order No. 1118 dated 21.12.2012), verified diagnosis of osteoporosis (according to the Health Ministry of Ukraine Order No. 676 dated 12 October, 2006, and the recommendations of the International Society for Clinical Densitometry, 2015), age from 50 to 70 years old.

Exclusion criteria included diagnosis of type 1 diabetes, secondary insulin-dependent DM, glucocorticosteroids intake for more than 3 months, thyroid disorders, chronic heart failure, chronic kidney disease, systemic connective tissue diseases, women with premature (up to 45 years of age) or artificial menopause.

All the patients underwent ultrasound densitometry of the three bones, namely, proximal phalanx of the III finger, the distal radius, the midshaft tibia using the Omnisense 7000 ultrasound densitometer (Beam Medical Ltd, Israel).

The bone tissue assessment was performed according to the WHO criteria: normal condition – T-index> -1.0 SD, osteopenia – T-index – from -1.0 to -2.5 SD, osteoporosis – T-index < -2.5 SD [7].

Table 1. Characteristics of the examined patients with combined course of type 2 DM and OP depending on the region of residence

Patients characteristics	Main group n = 50	Comparison group n = 24	P
Age, years	61.0 (56.0; 65.0)	62 (57.5; 64.0)	0.71
Gender (m/f)	20/31	10/14	0.89
DM duration, years	5.0 (2.0; 8.0)	4.0 (2.0; 6.5)	0.38
Glucose, mmol/l	10.9±2.4	10.1±1.9	0.39
HbA1c, %	8.7 (7.9; 10.6)	8.4 (7.6; 10.1)	0.45
Reduced sensitivity in the lower limbs (yes/no), %	58/42	11/13	0.32
Pain in the lower limbs (yes/no), %	22/78	16/84	0.90
Heredity for OP (yes/no), %	12/88	8/92	0.95
Back pain (yes/no), %	44/56	54/46	0.13
Fractures with minimal trauma, (yes/no), %	10/90	25/75	0.81
Height loss 3 cm or more (yes/no), %	6/94	2/22	0.80
Daily alcohol intake more than 2 doses, (yes/no), %	16/84	8/92	0.70
Smoking (yes/no), %	16/84	21/79	0.61
Daily physical activity less than 30 minutes (yes/no), %	8/92	8/92	0.94
Food intolerance (yes/no), %	16/84	12/88	0.40

Table 2. The levels of nitrotyrosine and 8-hydroxyguanine in patients with type 2 diabetes and osteoporosis, depending on the region of residence

Indicator	Main group n = 50	Comparison group n = 24	P
Nitrotyrosine, nmol/ml	41.4 (11.7; 56.5)	16.6 (10.0; 32.8)	0.006
8-hydroxyguanine, nmol/ml	13.0 (9.9; 15.4)	9.0 (7.3; 11.5)	0.008

Table 3. Ultrasonic densitometry indicators in patients with a combined course of type 2 DM and OP depending on the region of residence

Indicators	Main group n = 50	Comparison group n = 24	P
T-index for the radius	-2.7 ± 0.9	-2.5 ± 1.3	0.76
T-index for the tibia	-2.4 ± 0.9	-2.1 ± 1.2	0.30
T-index for the phalanx	-1.4 ± 1.1	-1.2 ± 0.9	0.36
Rad-Tib ORI	-2.5 ± 0.6	-2.2 ± 0.1	0.04
Rad-Ph ORI	-2.1 ± 0.4	-1.7 ± 0.5	0.03
Tib-Ph ORI	-1.9 ± 0.7	-16 ± 0.8	0.04

Osteoporosis risk index (ORI) was calculated for each patient as an average index for 2 bones. When conducting ultrasound densitometry of the three bones, the following combinations were possible: radius bone – tibia (Rad-Tib), radius bone – phalanx (Rad-Ph), tibia– phalanx (Tib-Ph).

The result was presented in the form of T-index, the normative values were the same as in evaluation of ultrasound densitometry indicators according to the WHO criteria.

The OS intensity was assessed by nitrotyrosine (a kit from Hycult Biotech, the Netherlands) and 8-hydroxyguanine (a kit from Enzo Life Sciences, Switzerland) serum levels which were tested by Immunochem-2100 (High Technology, USA) using the immunoassay method.

Nitrotyrosine is a specific marker of oxidative damage to plasma proteins and indicates the pathological activity of peroxynitrite which is one of the most potent oxidants causing protein nitrosation, mitochondrial dysfunction and apoptosis [8].

8-hydroxyguanine is a product of deoxyguanosine hydroxyl radical non-enzymatic oxidation, one of the four DNA nucleotides, and is the most sensitive marker of nucleic acid damage [9].

Serum glucose and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were measured on a Prestige 24i biochemical analyzer (Tokyo Boeki, Japan).

The principles of bioethics have been taken into account in the research: the general principles of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), the GCP (1996), the ethical principles of medical research involving human subjects of the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964–2000) and the Health Ministry of Ukraine Order No 281 dated 01.11.2000.

Statistical processing was carried out using the Statistica 13.0 for Windows (StatSoft Inc., No JPZ8041382130ARCN10-J) computer program. The adequacy of the parameters to normal distribution was tested using the Shapiro–Wilk test. Descriptive statistics parameters for continuous variables were presented as the arithmetic mean and standard deviation. Results which did not follow normal distribution were expressed as median and interquartile range.

In comparison of studied groups, Student's t-test and Mann–Whitney test were used depending on the symptom distribution. The comparison of qualitative indicators was carried out according to the χ^2 criterion.

The Pearson or Spearman correlation coefficients were preferred according to the distribution of variables to assess the nature and strength of the associations between the studied parameters. A P value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Table 1 shows the characteristics of the examined patients. The main group patients did not significantly differ from the comparison group patients in terms of the OP risk factors such as age, gender, duration and course of type 2 DM.

The mean values of nitrotyrosine and 8-hydroxyguanine levels were significantly 2.5 times (P < 0.05) and 1.4 times (P < 0.05) higher, respectively, in the main group as compared to similar patients from the environmentally friendly region (*Table 2*).

According to the literature data, OS can affect bone tissue [10]. That is why, further on, we compared the groups of patients by the results of ultrasonic densitometry (*Table 3*). The groups did not differ significantly in the T-index for the tibia, radius and phalanx. However, when comparing the groups by ORI, which is a generalized indicator of ultrasound densitometry and indicates the severity of OP, BMD was significantly lower in the industrial region group. Thus, the Rad-Tib ORI was 12 % higher in the main group, Rad-Ph ORI – by 19 %, and Tib-Ph ORI – by 16 % compared with the comparison group (P < 0.05).

It was specified by the correlation analysis that the increase in nitrotyrosine level was significantly associated with a decrease in T-index for the tibia, radius and Rad-Tib ORI (r = -0.42, P < 0.05; r = -0.37, P = 0.05; r = -0.34, P < 0.05). An increase in 8-hydroxyguanine level had a significant negative correlation with the T-index for the tibia, Rad-Tib ORI and Tib-Ph ORI (r = -0.38, P < 0.05; r = -0.41, P < 0.05; r = -0.35, P < 0.05).

Discussion

The groups of examined patients were comparable, which is important to exclude the factors that may affect the OS markers. In individuals who have been living in the industrial region, the levels of nitrotyrosine and 8-hydroxyguanine were significantly higher compared to the similar patients from the environmentally friendly region. These data indicate the OS intensification and point to a high oxidative modification of proteins and DNA in patients with combined course of type 2 DM and OP who have been constantly exposed to anthropogenic pressure (*Table 2*).

It should be noted that endogenous production of active oxygen forms occurs during normal physiological processes and such factors as industrial pollutants, ultraviolet radiation or air pollution contribute to their formation and accumulation [11]. It is believed, hat the body of an individual who resides in an industrial region can be affected by several hundred thousand of chemicals, combined effect of which can lead to an increase in their toxicity, despite their small amounts [12]. According to scientists, the workers exposed to carbon dioxide demonstrated an increase in malonic aldehyde level and a decrease in antioxidant system markers – superoxide dismutase, catalase and peroxidase, which indicates the OS development [13].

The literature data show that active oxygen forms can affect bone tissue [10]. In our study, the groups did not differ significantly by T-indexes for phalanx, tibia and radius bones, but a significant difference was found by ORI, which is a generalized indicator of ultrasound densitometry and indicates the severity of OP, which may be explained by higher OS rates. The obtained data are confirmed by the presence of a possible reverse correlation of the OS markers levels with ORI and T-index.

There are limited literature data that city residents have a higher incidence of OP and osteopenia compared to rural residents. So, according to V. V. Povorozniuk, V. M. Vajda, N. I. Dzerovych (2010), a significantly higher incidence of fractures was registered among urban compared to rural residents [14].

The results of the experimental studies testify the development of structural changes in bone tissue, as well as an imbalance in the bone turnover under the influence of combined effects of toxicants [4]. Industrial pollutants promote activation of free radical processes in case of antioxidant deficiency, which adversely affects the BMD, bone turnover causing the development of OP. It was revealed that the workers who have harmful working conditions exhibit changes in the bone turnover and OP development more often and at younger ages [15].

The results obtained indicate that the OS processes are intensified in patients with a combined course of type 2 diabetes and OP who have been permanently living in the large industrial city compared with the residents of the environmentally friendly region. It is logical to assume that in the conditions of chronic oxidative stress, there is a dysregulation of adaptive processes and a decrease in the reserve capacity of adaptive responses. It is advised that the patients with combined course of type 2 DM and OP permanently residing under anthropogenic pressure should use pharmacological agents with antioxidant properties in the complex treatment to reduce the effect OS.

Conclusions

1. There is an increase in nitrotyrosine and 8-hydroxyguanine levels in patients with combined course of type 2 DM and OP who permanently reside in the industrial region, which indicates the development of OS in this category of patients.

2. Individuals who permanently reside under the anthropogenic stress have an increase in the severity of osteoporosis according to ORI, compared to the similar patients from the ecological region.

Prospects for further research. To estimate the effectiveness of antioxidant therapy in patients with combined course of type 2 DM and OP who permanently reside in the industrial region.

Funding

The study was carried out within the framework of the research work Zaporizhzhia State Medical University: "Diagnosis, treatment and prophylaxis of comorbid pathology of internal organs in the conditions of the industrial region" (state registration number 0115U001765).

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

Надійшла до редакції / Received: 07.11.2018
Після доопрацювання / Revised: 04.12.2018
Прийнято до друку / Accepted: 13.12.2018

Information about authors:

Kryvenko V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Borodavko O. I., MD, Postgraduate Student of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Кривенко В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сімейної медицини, терапії, кардіології і неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Бородавко О. І., аспірант каф. сімейної медицини, терапії, кардіології і неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Кривенко В. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бородавко О. И., аспирант каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

[1] Nagornaya, N. V., & Chetveryk, N. A. (2010). Oksidativnyj stress: vliyaniye na organizm cheloveka, metody ocenki [Oxidative Stress: Its Influence on a Human Body, Estimation Methods]. *Zdorov'ye rebenka*, 2(23), 140–145. [in Russian].

[2] Sendur, O. F., Turan, Y., Tastaban, E., & Serter, M. (2009). Antioxidant status in patients with osteoporosis: a controlled study. *Joint Bone Spine*, 76(5), 514–8. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.02.005

[3] Antonyak, H. L., Babych, N. O., Biletska, L. P., Panas, N. E., & Zhylishchych, Y. V. (2010). Kadmii v orhanizmi liudyny i tvaryn. Vplyv na funktsionalnu aktyvnist orhaniv i system [Cadmium in human and animal

organism. II. Effect on functional activity of organs and systems]. *Biolohichni studii, Studia Biologica*, 4(3), 125–136. [in Ukrainian]. doi: https://doi.org/10.30970/sbi.0403.110

[4] Khopta, N. S. (2015). *Vplyv solei kadmiiu ta nitrytiv na metabolizm u kistkovii tkanyni* (Avtoref. dis…kand. biol. nauk). [Influence of cadmium and nitrite salts on bone tissue metabolism]. (Extended abstract of candidate's thesis). Lviv. [in Ukrainian].

[5] Biletska, E. M., Onul, N. M., & Kalinicheva, V. V. (2016). Porivnialna otsinka bioprotektornoi dii tsynku v orhanichnii ta neorhanichnii formi na osteotropnist svyntsiu v eksperymentalnykh umovakh [Comparative evaluation of bioprotective action of zinc in organic and inorganic form on osteotropism of lead in experimental conditions]. *Medychni perspektyvy*, 21(4), 123–129. [in Ukrainian].

[6] Holoveshka, V. P. (2015). *Statystychnyi shchorichnyk Zaporizkoi oblasti za 2014 rik [Statistical Yearbook of Zaporizhzhia region for 2014]. Zaporizhzhia: Holovne upravlinnia statystyky u Zaporizkii oblasti*. [in Ukrainian].

[7] (2015) Official Positions of The International Society for Clinical Densitometry – 2015. Retrieved from https://iscd.app.box.com/v/OP-ISCD-2015-Adult

[8] Makurina, G. I. (2015). Nitroziruyushchij stress pri psoriaticheskoj bolezni v sochetanii s e'ssentsial'noj gipertenziej [Nitrosative Stress in Psoriatic Diseases Combined with Essential Hypertension]. *Vestnik problem biologii i medicyny*, 2, 3(123), 159–165. [in Russian].

[9] Pesta, D., & Roden, M. (2017). The Janus Head of Oxidative Stress in Metabolic Diseases and During Physical Exercise. *Curr Diab Rep.,* 17(6), 41. doi: 10.1007/s11892-017-0867-2

[10] Sorokin, B. V., & Kostenko, V. A. (2013). Kharakter remodelirovaniya kostej pri vosproizvedenii e'ksperimental'nogo osteoporoza pri khronicheskoj intoksikacii nitrata natriya [Pattern of bone remodeling under experimental osteoporosis and chronic sodium nitrate intoxication]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta,* 4(44), 074–077. [in Russian].

[11] Da Costa, L. A., García-Bailo, B., Badawi, A., & El-Sohemy, A. (2012). Genetic determinants of dietary antioxidant status. *Mol. Biol. Transl. Sci.,* 108, 179–200. doi: 10.1016/B978-0-12-398397-8.00008-3

[12] Pastushkova, E. V. (2016). Analiz svyazi vozniknoveniya oksidativnogo stressa s e'kologicheskoj obstanovkoj na primere Sverdlovskoj oblasti [Analysis of the association of the occurrence of oxidative stress ecological conditions on the example of Sverdlovsk region]. *Nauchnoe obozrenie. Biologicheskie nauki*, 6, 53–59. [in Russian].

[13] Luo, J. C., Shih, T. S., Chang, C. P., & Huang, C. C. (2011). Blood oxidative stress in taiwan workers exposed to carbon disulfide. *American Journal of Industrial Medicine,* 54(8), 637–45. doi: 10.1002/ajim.20971

[14] Povorozniuk, V. V., Vajda, V. M., & Dzerovych, N. I. (2010). Vikovi ta statevi osoblyvosti chastoty perelomiv stehnovoi kistky u naselennia Zakarpatskoi oblasti. [Age and gender features of the frequency of femoral fractures in the population of the Zakarpattia region]. *Problemy stareniya i dolgoletiya,* 1, 99–106. [in Ukrainian].

[15] Bikmetova, E'. R., Ramazanova, L. M., Men'shikova, I. A., & Kulagina, I. G. (2010). Osobennosti obmena kostnoj tkani u rabotnikov khimicheskogo predpriyatiya, imeyushchikh proizvodstvennyj kontakt s khlorproizvodnymi nizkomolekulyarnykh alifaticheskikh uglevodorodov [Features of bone tissue exchange in workers of a chemical enterprise who have industrial contact with chlorine derivatives of low molecular weight aliphatic hydrocarbons]. *Klinicheskaya biokhimiya: edinstvo fundamental'noj nauki i laboratornoj diagnostiki.* Proceedings of the Regional Scientific and Practical Conference (P. 20–24). Izhevsk. [in Russian].

UDC: 577.161.2:616-056.52-053.37

Estimation of vitamin D status in infants with obesity

N. I. Tokarchuk*, Yu. V. Vyzhha

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

The aim of the study was to assess the status of vitamin D, bone metabolism and the role of VDR gene mononucleotide polymorphism Bsm I in infants with obesity.

Materials and methods. Complex clinical and laboratory examinations of 120 children aging from 3 to 12 months were conducted. The main study group consisted of 90 infants whose physical development was above normal for age. The control group consisted of 30 infants whose physical development fell within standard deviation. The serum amounts of 25(OH)D and osteocalcin were measured for all the patients. Polymorphic variants of VDR – rs1544410 (Bsm I, A/G transition) was evaluated by PCR-RLFP.

Results. The main group infants had a significant difference in the levels of vitamin D. Obese infants had the lowest serum levels of 25(OH)D. An increase in vitamin D deficiency was associated with significant decrease in serum osteocalcin. A significant negative correlation between serum 25(OH)D and body mass index has been found in infants with the highest values in children with obesity. It was also shown that the alleles and the genotype of VDR gene influence the serum amount of vitamin D.

Conclusions. Obese infants have a higher risk of vitamin D deficiency compared to overweight children, those who had the risk of overweight and normal for age physical development. Among all the examined children, bone metabolism intensity according to serum osteocalcin was significantly lower in obese children as compared to children who had the risk of overweight and normal physical development. Homozygous children for mutant allele B had higher risk of vitamin D deficiency with the lowest content of serum 25(OH)D compared to heterozygous and homozygous for allele b carriers.

Key words:
infant, vitamin D, obesity, osteocalcin, single nucleotide polymorphisms Bsm I in VDR gene.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 187–192

DOI:
10.14739/2310-1210.2019.2.161376

***E-mail:**
nadia_tokarchuk@ukr.net

Аналіз статусу вітаміну D у дітей першого року життя з ожирінням

Н. І. Токарчук, Ю. В. Вижга

Мета роботи – визначення показників статусу вітаміну D, кісткового метаболізму, ролі однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гена VDR у дітей першого року життя з ожирінням.

Матеріали та методи. Виконали клінічне та лабораторне обстеження 120 дітей віком від 3 до 12 місяців. Основна група (n = 90) – діти, показники фізичного розвитку яких перевищували вікову норму. Контрольна група (n = 30) – діти з показниками фізичного розвитку, які перебували в межах ліній стандартного відхилення. Усім дітям проведено визначення концентрації 25(OH)D та остеокальцину в сироватці крові. Поліморфні варіанти гена VDR – rs1544410 (Bsm I, A/G transition) визначали методом ПЛР-RLFP.

Результати. У дітей основної групи спостерігали вірогідну різницю за частотою виявлення дефіциту вітаміну D. У дітей першого року життя на тлі ожиріння виявили найнижчий вміст 25(OH)D у сироватці крові. Збільшення дефіциту вітаміну D супроводжувалося вірогідним зниженням вмісту остеокальцину в сироватці крові. Встановили вірогідні зворотні кореляційні зв'язки між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та індексом маси тіла в дітей першого року життя із максимальними значеннями в дітей, які мали ожиріння. Проаналізували асоціацію алелей і генотипів Bsm I поліморфізму гена VDR з рівнем вітаміну D у сироватці крові.

Висновки. У дітей першого року життя дефіцит вітаміну D реєструють вірогідно частіше на тлі ожиріння, ніж у дітей із надмірною масою тіла, ризиком надмірної маси тіла та осіб із фізичним розвитком, який відповідає віковій нормі. Серед обстежених дітей інтенсивність кісткового обміну за показниками сироваткового остеокальцину була вірогідно зниженою при ожирінні порівняно з дітьми, які мали ризик надмірної маси тіла та нормальний фізичний розвиток. У гомозигот мутантного алеля B вірогідно частіше реєструють дефіцит вітаміну D із найнижчим значенням сироваткового 25(OH)D, ніж у гетерозигот і гомозигот алеля b.

Ключові слова:
діти першого року життя, вітамін D, ожиріння, остеокальцин, однонуклеотидний поліморфізм Bsm I гена VDR.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 187–192

Анализ статуса витамина D у детей первого года жизни с ожирением

Н. И. Токарчук, Ю. В. Выжга

Цель работы – определение показателей статуса витамина D, костного метаболизма, роли однонуклеотидного полиморфизма Bsm I гена VDR у детей первого года жизни с ожирением.

Материалы и методы. Проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование 120 детей в возрасте от 3 до 12 месяцев. Основную группу обследованных (n = 90) составили дети, показатели физического развития которых превышали возрастную норму. Контрольную группу (n = 30) составили дети, показатели физического развития которых находились в пределах линий стандартного отклонения. Всем детям проведено определение концентрации 25(OH)D и остеокальцина в сыворотке крови. Полиморфные варианты гена VDR – rs1544410 (Bsm I, A/G transition) определяли методом ПЦР-RLFP.

Результаты. У детей основной группы отмечена достоверная разница по частоте установления дефицита витамина D. У детей первого года жизни на фоне ожирения определяли наиболее низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови. Нарастание дефицита витамина D сопровождалось достоверным снижением содержания остеокальцина в сыворотке крови. Установлены достоверные обратные корреляционные связи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и индексом массы тела у детей первого года жизни с максимальными значениями у детей с ожирением. Проведен анализ ассоциации аллелей и генотипов Bsm I полиморфизма гена VDR с уровнем витамина D в сыворотке крови.

Ключевые слова:
дети первого года жизни, витамин D, ожирение, остеокальцин, однонуклеотидный полиморфизм Bsm I гена VDR.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 187–192

Выводы. У детей первого года жизни дефицит витамина D отмечают достоверно чаще на фоне ожирения, чем у детей с избыточной массой тела, риском избыточной массы тела и лиц с физическим развитием, отвечающим возрастной норме. Среди обследованных детей интенсивность костного обмена по показателям остеокальцина в сыворотке крови была достоверно снижена при ожирении в сравнении с детьми, которые имели риск избыточной массы тела и нормальное физическое развитие. У гомозигот мутантного аллеля B достоверно чаще регистрируют дефицит витамина D с наиболее низким значением 25(OH)D в сыворотке крови, чем у гетерозигот и гомозигот аллеля b.

Vitamin D deficiency is one of the most common conditions among infants. It causes a significant impact on the structure of infant pathology, as well as unfavorable influence on further development of the child and diseases origin in adolescents. Michael F. Holik, Professor of Medicine, Physiology and Biophysics, Director of the General Clinical Research Unit, Director of the Bone Health Care Clinic and the Director of the Heliotherapy, Light, and Skin Research Center at Boston University Medical Center considered that "Vitamin D deficiency – is a problem of the world. All the people are in a risk zone. Most of them do not think how important vitamin D is for the organism. Rickets that is known by the majority – is just the peak of the iceberg of the diseases that can appear in case of vitamin D deficiency. Other diseases are osteomalacia, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, reactive arthritis, arterial hypertension, and oncology".

According to statistics 1 milliard people all over the world have deficiency or insufficient amount of vitamin D [1]. Vitamin D deficiency plays a leading role in all the main problems in pediatric population according to WHO data [2].

Taking into account modern knowledge concerning metabolism and physiological function of cholecalciferol, its deficiency, we should pay attention to its insufficient intake as well as peculiarities of vitamin D metabolism, which undergoes multiple both endogenous and exogenous factors that all lead to the pathology development [3]. It is known that vitamin D metabolism, storage, bioavailability and biological role are directly related to the body fat mass [4,5].

Pediatric overweight and obesity became a serious problem in most of the countries. Although there are a lot of technological and scientific achievements all over the world, the number of children with obesity is constantly rising [6,7]. Ukraine is one of the countries face such a problem. According to the Ministry of Public Health official data, we record up to 15,5 thousand children with newly diagnosed obesity every year. The statistics show that in 2016, more than 7 million 614 thousand obese children were registered in Ukraine, the prevalence of obesity among children as young as 17 years was 13.4 %, so 1 million 20 thousand children run into the problem [8]. The same results were presented by official data from the WHO. So, on 17 May 2017 at the 24th European Congress on Obesity in Porto, Portugal, the new WHO report was launched estimating high prevalence of obesity among the adolescent population in majority of EU countries.

"Despite sustained efforts to tackle childhood obesity, one in three adolescents is still estimated to be overweight or obese in Europe, with the highest rates found in southern European and Mediterranean countries. What is of particular concern is that the epidemic is on the rise in eastern European countries, where historically rates have been lower," stated Dr Zsuzsanna Jakab, WHO regional director for Europe.

We should indicate that somatic pathology severity is caused by the dominant role of obesity and overweight from infancy. Hypothesis concerning obesity-induced diseases and their complications in infants is based on the theoretical results and clinical studies [9].

The fast rate of bone remodeling during the first years of life leads to osteopenia development in children with obesity even in cases when primary prevention was performed correctly. There are analytical results of new studies concerning vitamin D receptors (VDR) influence on vitamin D deficiency [10].

The lack of special studies focused on risk factors assessment, namely obesity among the infant population for vitamin D deficiency development, continues to be a challenge.

The aim

Aim of the study: to assess the status of vitamin D, bone metabolism, role of VDR gene mononucleotide polymorphism Bsm I in infants with obesity.

Materials and methods

A complex clinical and laboratory examination of 120 children at the age from 3 up to 12 months (average age was (5.43 ± 1.4) months) was performed. The study was conducted during the period 2013–2016.

The main study group consisted of 90 infants whose physical development (body weight, weight-for-height and body mass index) was above normal for age. This study group was divided into 3 subgroups: the first subgroup included 30 children who had a risk of overweight; the second subgroup consisted of 30 overweight infants, and the third subgroup consisted of 30 infants with obesity.

Inclusion criteria: age from 3 up to 12 months, physical development above the mean normal for age. Exclusion criteria: prematurity, congenital and birth defects, severe injury of the nervous system, malnutrition, metabolic disorders, long-term intake of the drugs that can influence vitamin D metabolism; season from June to September.

The control group consisted of 30 infants whose physical development was scaled up to standard deviation adjusted for age.

Estimation of vitamin D status was done in accordance with the classification approved by experts of International Endocrine Society (The Endocrine Society, 2011) and a majority of the International Organizations. Based on the classification, serum hydroxyvitamin D concentration was measured without reference to child's age. Vitamin D deficiency was diagnosed in case if a serum concentration of 25(OH)D was lower than 20 ng/ml, relative vitamin D deficiency was defined as a 25(OH)D serum level from 21 to 29 ng/ml, and its concentration of 30 ng/ml and more – as sufficient amount. The measurements of 25(OH)D and osteocalcin serum concentrations were performed

using quantitative electrochemiluminescence method with the Elecsys COBAS test-system (Roche Diagnostics, Germany) according to the original instructions. Genomic DNA was extracted from whole blood by standard phenol-chloroform method. Polymorphic variants of VDR gene – rs1544410 (Bsm I, A/G transition) which is located in intron 8 was detected with method PCR-RLFP (restriction fragment length polymorphism) that provides detection of the point mutations with specific endonucleases. The results were statistically processed through standard programs Statistica for Windows 8.0.0. (SPSSI.N.C.; 1989–1997), Statistica V.6.0 (StatSoft Inc., 1984–1996), Microsoft Excel. Shapiro–Wilk test for small sample sizes was performed to test if the quantitative characteristics were normally distributed. A null hypothesis was considered if the studied deviation did not differ from the normal deviation. Estimation of the deviation hypothesis was done through an evaluation of the main tendency, mode and median, symmetrical characteristics, excess. Arithmetic means (M), standard deviations (S), standard errors of the mean (m), 95 % confidence intervals of the mean were taken into account to analyse the statistical data. Statistical significance of the differences was assigned at the $P < 0.05$ level.

The statistical significance of differences among independent groups was determined with the monofactor analysis of variance (ANOVA). The Kruskal–Wallis H-test was used to compare three independent groups. Characteristic of the qualitative parameters was done using Wilson method, with evaluation of relative frequency (P), its standard error (S) and 95 % confidence interval, as well as χ^2 tests and the corresponding significance level at a P-value < 0.05.

Results

It was revealed that more than half of the children from the main group were diagnosed with vitamin D deficiency (39 cases (43.33 ± 5.22) %), that exceeded frequency of vitamin D insufficiency (30 cases (33.33 ± 4.97) %, P > 0.05) and it was twice as high as the number of children with normal level of vitamin D (21 cases (23.33 ± 4.46) %, P < 0.01).

Vitamin D deficiency was significantly more common among obese infants ((63.33 ± 8.79) %), compared with overweight children ((36.67 ± 8.8) %, P < 0.05; OR = 2.98, S = 0.53, 95 % CI: 1.04–8.52), children with the risk of overweight ((30.00 ± 8.36) %, P < 0.05; OR = 4.03, S = 0.55, 95 % CI: 1.37–11.83) and those who had normal for age physical development ((26.67 ± 8.07) %, P < 0.05; OR = 4.75, S = 0.56, 95 % CI: 1.58–14.24).

Thus, infants with obesity had the 25(OH)D serum concentration of ((21.72 ± 2.92) ng/ml, 95 % CI: 16.02–27.44 ng/ml), that was significantly different from the results of patients with the risk of overweight ((30.66 ± 3.12) ng/ml, 95 % CI: 24.55–36.77 ng/ml, P < 0.05) and infants with normal for age physical development ((31.15 ± 2.80) ng/ml, 95 % CI: 25.67–36.63 ng/ml, P < 0.05). Infants of the control group had vitamin D level ((61.42 ± 2.06) ng/ml) within the laboratory reference values for 25(OH)D (from 30 ng/ml to 100 ng/ml). A normal value of 25-hydroxyvitamin D was estimated as 95 % CI (57.39–65.45 ng/ml) for means of 25(OH)D in the control group infants. Comparative analysis confirmed that mean levels of 25-hydroxyvitamin D were significantly lower in the main group of patients; however the comparison group results were consistent with the control group results (P < 0.001).

Overweight infants had higher prevalence of vitamin D insufficiency (13 infants) (43.33 ± 9.05) %, P < 0.05; OR = 0.51, S = 0.56, 95 % CI: 0.17–1.58) than infants with the risk of overweight (11 infants (36.67 ± 8.79) %, P > 0.05).

Data analysis showed that the number of infants with sufficient vitamin D supplementation did not differ between the study groups. So, among all the examined children, 5 with obesity (16.67 ± 6.8. %), 6 (20.00 ± 7.30 %) with overweight and 10 (33.33 ± 8.60 %) with the risk of overweight had sufficient amount of vitamin D (P > 0.001).

It was found that increased BMI in infants with obesity was accompanied by a marked decrease in serum 25(OH) D (r = -0.48, P < 0.01).

The analysis of the diagnostic significance of serum 25(OH)D in infants, depending on the study group, showed that the highest sensitivity of the method (Se) was defined for children of the third subgroup (83.38 %, 95 % CI: 72.6–83.38 %). The results of Se for the first and second subgroups were: 80.05 % (95 % CI: 69.1–80.05 %) and 66.71 % (95 % CI: 55.5–66.71 %), respectively. Sensitivity of the method in the comparative group was 73.38 % (95 % CI: 62.20–73.38 %). Specificity (Sp) and prognostic value of positive test (PVP) of the method in infants of the main group, as well as of comparison group were 100 %. Negative prognostic value (PVN) was the highest in the group of patients with obesity (85.7 %, 95 % CI: 76.50–97.31 %). PVN for the first and second subgroups of infants was 83.38 % (95 %CI: 74.20–95.51 %) and 2 75.05 % (95 % CI: 66.60–88.42 %), respectively. PVN for the comparison group was 78.99 % (95 % CI: 65.98–91.91 %).

It was found that intensity of the bone metabolism by osteocalcin levels was significantly lower in infants of the main study group compared with the healthy infants. Patients of the first subgroup had osteocalcin level of (67.85 ± 3.44) ng/ml (95 % CI: 61.11–74.59 ng/ml), the second subgroup – (65.58 ± 3.29) ng/ml (95 % CI: 59.14–72.02 ng/ml), the third subgroup – (56.15 ± 4.02) ng/ml (95 % CI: 48.28–64.02 ng/ml), which showed a significant difference in indicators of bone metabolism between children of each subgroup and infants of the control group – (94.26 ± 2.96) ng/ml, (95 % CI: 88.46–100.06 ng/ml, P < 0.001). Among the main group infants, the intensity of bone metabolism was significantly decreased in infants with obesity compared to infants who had the risk of overweight or normal physical development ((71.27 ± 3.29) ng/ml; 95 % CI: 64.83–77.71, P < 0.05).

High levels of vitamin D deficiency was followed by a significant decrease in serum osteocalcin (P < 0.05).

Detected disorders were by far more severe in infants with obesity in comparison to the results of infants with the risk of overweight and normal physical development. Comparison of the mean osteocalcin levels among the main group children revealed a significant difference between subgroup of children with obesity and subgroup with the risk of overweight, ((47.01 ± 2.98) ng/ml and (59.6 ± 2.2) ng/ml, P < 0.01), respectively.

A correlation between serum levels of osteocalcin and 25-hydroxyvitamin D in the first subgroup children was (r = 0.58, P < 0.01), in the second subgroup (r = 0.37, P < 0.01) and in the third subgroup (r = 0.63, P < 0.01). A correlation between these indicators in the comparative

group patients (r = 0.47, P < 0.01) and the control group (r = 0.23, P < 0.05) was also significantly different. It should be noted that the highest correlation between serum osteocalcin and 25-hydroxyvitamin D was in infants with obesity. Nevertheless, the worst relation between these indicators was in the group of healthy children.

An association between Bsm I polymorphism in VDR gene and vitamin D deficiency in infants was analyzed. Heterozygous (Bb) genotype (53 patients (44.16 ± 4.53) %, 95 % CI: 35.60–53.11) was mainly detected in the overall structure of this condition. Children with homozygous mutant allele B (BB) (22 infants (18.33 ± 3.53) %, 95 % CI: 12.43–26.2) were the lowest population, as their number was significantly smaller than those with heterozygous (P < 0.001) and homozygous allele b (bb) (45 children (37.5 ± 4.41) %, 95 % CI: 29.35–46.42, P < 0.01).

Frequency of the allele b among all the examined patients was (59.6 ± 3.16) % (95 % CI: 53.4–65.79), that was 1,5 times higher than the allele B presence – (40.4 ± 3.16) % (95 % CI: 34.2–46.59, P < 0.01).

The difference between expected and real amount of the genotypes was statistically insignificant (χ^2 = 0.82, P = 0.36). Correlation of the alleles and genotypes in studied population demonstrated the Hardy–Weinberg equilibrium. This suggests that obtained study results can be representative for the real population.

Homozygotes for the mutant allele B appeared to be common in case of vitamin D deficiency ((59.09 ± 10.73) %, 95 % CI: 38.73–76.74, P < 0.05) with the lowest levels of serum 25(OH)D, than in heterozygous (OR = 2.8, S = 0.52, 95 % CI: 1.01–7.8) and homozygous allele b carriers (OR = 2.61, S = 0.53, 95 % CI: 0.91–7.45).

Significantly lower levels of serum 25(OH)D ((21.30 ± 3.31) ng/ml, 95 % CI: 14.82 – 27.78) and the highest prevalence of vitamin D deficiency ((59.09 ± 10.73) %, 95 % CI: 38.73–76.74) were more common among the homozygotes for the mutant allele B (P < 0.05).

Discussion

It is important to understand the influence of fat mass on bone tissue during the growth of organism and it is an important aspect for investigation. Even though we have got enough background information concerning the association between vitamin D deficiency and obesity, the data relate to adults and teenagers but not to infants. There are just a narrow range of studies concerning evaluation of vitamin D status and its association with obesity in infants. The analysis in the present study has shown that vitamin D deficiency is more often found in infants with obesity. The same results were obtained by other scientists who studied vitamin D status in obese infants. However, scientists from Poland got a conclusion that vitamin D deficiency is common mainly for obese children from 1 to 5 years during autumn and winter [11]. American scientists demonstrated that a high prevalence of vitamin D deficiency had been observed in obese children and insisted on routine vitamin D screening in such children [12]. It should be mentioned that the physical development of infants in this study was above the normal for age, however, the lowest 25(OH)D levels were found in obese infants. There is a high probability that a decrease in vitamin D biosimilarity occurs due to endogen factors which cause it to be stored in fat depots [13].

A significant negative correlation between serum 25(OH)D and BMI was found in the infants with obesity in the present study, as evidenced by the literature data [14], yet at the same time some investigators did not find any association at all [15].

In further evaluation, the serum osteocalcin level as a marker of osteoregeneration and bone tissue remodelling rate was examined. When reviewing the previous studies, no similar investigations of bone metabolism according to physical development of infants were found. But a lot of the studies illustrated such an association in older children. Some studies showed such an association, but others denied it. Thus, Korean scientists approved a negative correlation between serum osteocalcin level and obesity in children aged 9.78 ± 1.05 years old [16].

Pathophysiological association between obesity and bone tissue is challenging and still a dilemma facing researchers. According to the literature data, obesity may have an influence on the bone metabolism by several mechanisms. Since adipocytes and osteoblasts originate from the common multipotent mesenchymal cells, obesity can increase the differentiation of adypocytes and fat accumulation, but at the same time decrease the differentiation of osteoblasts and maturation rate of bone. Obesity is also associated with chronic inflammation. Increased concentrations of circulating and tissue inflammatory cytokines in obesity can influence the activity of osteoclasts and bone tissue resorption by changing the receptor activator of NF-kB / receptor activator of NF-kB ligand / osteoprotegerin (RANK / RANKL / OPG) pathway. Furthermore, leptin overproduction and/or decreased synthesis of adiponectin in adiposytes in case of obesity can indirectly influence the bone tissue formation or its resorption by means of inflammation cytokines synthesis [17].

There is as yet no consensus on the association between gene polymorphism and bone tissue, because some studies have confirmed this association, but others completely excluded it. The controversy between conducted studies can be explained by differences in the genome structure, feeding type and environmental factors influence in different parts of the world.

Genetic variants of the VDR gene (Bsm I polymorphism), which codes for vitamin D receptor, have shown the prevalence of heterozygous carriers among the examined infants. A number of homozygotes for mutant allele B was significantly lower than heterozygotes and homozygotes for allele b. The results we obtained were consistent with the results of similar previous studies. So, different geographical and ethnic populations around the world have a higher frequency of bb and Bb genotypes if compared to BB genotype. The situation is analogous with the distribution of allele b which is higher than frequency of allele B in different populations. Some studies presented data indicating that 16 % of white European population are homozygous for functionally incomplete allele BB and frequency of minor allele B among them is approximately 42 %. Similar results were obtained in adults concerning the risk of osteoporosis development. Meta-analysis of 26 studies on association between VDR

gene Bsm I nucleotide polymorphism and osteoporosis showed that bb genotype was associated with a significantly decreased risk of this disease development (bb against BB: OR = 0.61, 95 % CI, 0.40–0.92; bb against BB/Bb: OR = 0.70, 95 % CI, 0.52–0.95, respectively) [18]. Based on meta-analysis of 41 studies, other authors, however, did not prove a link between Bb genotype of VDR gene Bsm I polymorphism and osteoporosis in the general Asian population [19].

The same results were obtained after examination of 974 Brazilian children aged from 2.8 months to 10.4 years. The study showed an association between 25-hydroxyvitamin D average levels and VDR gene Bsm I, FokI, ApaI, TaqαI and Cdx2 mononucleotide polymorphisms, but only mutant allele B in the Bsm I polymorphic site of the VDR gene was the marker related to low serum concentration of 25(OH)D [20].

Heterogenous population and lack of prospective studies on the evaluation of genetic variations can explain the different results that were obtained in the studies.

Conclusions

1. Vitamin D deficiency was more common in infants with obesity ((63.33 ± 8.79) %) than in overweight ((36.67 ± 8.80) %, P < 0.05; OR = 2.98, S = 0.53, 95 % CI: 1.04–8.52), in infants with the risk of overweight ((30.00 ± 8.36) %, P < 0.05; OR = 4.03, S = 0,55, 95 % CI: 1.37–11.83) and in those with normal for age physical development ((26.67 ± 8.07) %, P < 0.05; OR = 4.75, S = 0.56, 95 % CI: 1.58–14.24). Infants with obesity had the lowest serum concentration of 25(OH)D ((19.11 ± 2.92) ng/ml, 95 % CI: 13.41–24.83 ng/ml), (P < 0,05), its moderate negative correlation (r = -0.48) with BMI and significant difference from this index in children with normal for age physical development ((31.15 ± 2.80) ng/ml, 95 % CI: 25.67–36.63, P < 0.05).

2. Among all the examined patients, the intensity of bone metabolism (according to serum osteocalcin level) was the lowest in case of obesity ((56.15 ± 4.02) ng/ml; 95 % CI: 48.28–64.02 ng/ml) compared with children who had the risk of overweight ((67.85 ± 3.44) ng/ml, 95 % CI: 61.11–74.59 ng/ml) and normal physical development ((71.27 ± 3.29) ng/ml, 95 % CI: 64.83–77.71 ng/ml), P < 0.05.

3. Homozygotes for mutant allele B had significantly higher frequency of vitamin D deficiency ((59.09 ± 10.73) %, 95 % CI: 38.73–76.74, P < 0.05) with the lowest level of serum 25(OH)D compared with heterozygotes (OR = 2.8, S = 0.52, 95 % CI: 1.01–7.80) and homozygotes for allele b (OR = 2.61, S = 0.53, 95 % CI: 0.91–7.45).

Recommendation for future research may include estimation of vitamin D status and bone metabolism in children with different genotypes.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.05.2018
Після доопрацювання / Revised: 01.06.2018
Прийнято до друку / Accepted: 08.06.2018

Information about authors:
Tokarchuk N. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics № 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.
Vyzhha Yu. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics № 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Відомості про авторів:
Токарчук Н. І., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії № 1, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
Вижга Ю. В., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторах:
Токарчук Н. И., д-р мед. наук, профессор каф. педиатрии № 1, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.
Выжга Ю. В., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

References

[1] Holick, M. F. (2016). Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 357(3), 266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553
[2] Shin, Y. H., Shin, H. J., & Lee, Y. J. (2013). Vitamin D status and childhood health. *Korean J. Pediatr.*, 56(10), 417–423. doi: 10.3345/kjp.2013.56.10.417
[3] Souberbielle, J. C. (2014). Metabolism and effects of vitamin D. Definition of vitamin D deficiency. *Biol Aujourdhui*, 208(1), 55–68. doi: 10.1051/jbio/2014006
[4] Wang, J. W., Tang, Q. Y., Ruan, H. J., Cai, W., et al. (2014). Relation between serum osteocalcin levels and body composition in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 58(6), 729–32. doi: 10.1097/MPG.0000000000000243
[5] Pollock, N. K. (2015). Childhood obesity, bone development, and cardiometabolic risk factors. *Mol Cell Endocrinol.*, 410, 52–63. doi: 10.1016/j.mce.2015.03.016
[6] Płudowski, P., Karczmarewicz, E., Bayer, M., Carter, G., Chlebna-Sokół, D., Czech-Kowalska, J., et al. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Polska.*, 64(4), 319–27. doi: 10.5603/EP.2013.0012
[7] Pereira-Santos, M., Costa, P. R., Assis, A. M., Santos, C. A., & Santos, D. B. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.*, 16(4), 341–349. doi: 10.1111/obr.12239
[8] Dyachuk, D. D., Zabolotnaya, I. E., & Yaschenko, Y. B. (2017). Ozhyrinnia u ditei: faktory ryzyku ta rekomendatsiyi z profilaktyky [Obesity in children: risk factors and prevention tips]. *Sovremennaya pediatriya*, 2(82), 42–46. [in Ukrainian].
[9] Kelishadi, R., Farajzadegan, Z., & Bahreynian, M. (2014). Association between vitamin D status and lipid profile in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr.*, 65(4), 404–10. doi: 10.3109/09637486.2014.886186
[10] Garanty-Bogacka, B., Syrenicz, M., Rać, M., Krupa, B., Czaja-Bulsa, G., Walczak, M., et al. (2013). Association between serum osteocalcin, adiposity and metabolic risk in obese children and adolescents. *Endokrynol Pol.*, 64(5), 346–52. doi: 10.5603/EP.2013.0016
[11] Dyląg, H., Rowicka, G., Strucińska, M., & Riahi, A. (2014). Assessment of vitamin D status in children aged 1-5 with simple obesity. *Rocz Panstw Zakl Hig.*, 65(4), 325–330.
[12] Williams, R., Novick, M., & Lehman, E. (2014). Prevalence of hypovitaminosis D and its association with comorbidities of childhood obesity. *Perm J.*, 18(4), 32–9. doi: 10.7812/TPP/14-016
[13] Feng, L., Li, J. R., & Yang, F. (2013). Relationship of serum 25-hydroxyvitamin D with obesity and inflammatory cytokines in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.*, 15(10), 875–879.
[14] Lee, H. A., Kim, Y. J., Lee, H., Gwak, H. S., Park, E. A., Cho, S. J., et al. (2013). Association of vitamin D concentrations with adiposity indices among preadolescent children in Korea. *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 26(9–10), 849–54. doi: 10.1515/jpem-2012-0416
[15] Mohammadian, S., Mortezazadeh, R., Zaeri, H., & Vakili, M. A. (2014). Relationship between 25-Hydroxy Vitamin-D and Obesity in 2-7 years old Children Referred to a Paediatric Hospital in Iran. *J Clin Diagn Res.*, 8(9), 6–8. doi: 10.7860/JCDR/2014/8282.4810

[16] Lee, S. W., Jo, H. H., Kim, M. R., You, Y. O., & Kim, J. H. (2012). Association between obesity, metabolic risks and serum osteocalcin level in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*., 28(6), 472–7. doi: 10.3109/09513590.2011.633660
[17] Colaianni, G., Brunetti, G., Faienza, M. F., Colucci, S., & Grano, M. (2014). Osteoporosis and obesity: Role of Wnt pathway in human and murine models. *World J Orthop*., 5(3), 242–246. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.242
[18] Jia, F., Sun, R. F., Li, Q. H., Wang, D. X., Zhao, F., Li, J. M., et al. (2013). Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk: a meta-analysis from 26 studies. *Genet Test Mol Biomarkers*., 17(1), 30–34. doi: 10.1089/gtmb.2012.0267
[19] Qin, G., Dong, Z., Zeng, P., Liu, M., & Liao, X. (2013). Association of vitamin D receptor BsmI genepolymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. *Mol Biol Rep.,* 40(1), 497–506. doi: 10.1007/s11033-012-2086-x
[20] Cobayashi, F., Lourenço, B. H., & Cardoso, M. A. (2015). 25-hydroxyvitamin D3 levels, BsmI polymorphism and insulin resistance in brazilian amazonian children. *Int J Mol Sci*., 16(6), 12531–12546. doi: 10.3390/ijms160612531

УДК: 616.24-007.272.-036.-07

Тест на зворотність бронхообструкції у виявленні бронхообструктивного синдрому в диференційній діагностиці бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень

В. П. Мельник*, О. В. Панасюк, Г. В. Садомова-Андріанова, М. С. Молчанова, В. В. Скорик

ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна

Мета роботи – проаналізувати методику бронходилатаційного тесту (БДТ) на зворотність на різні дози сальбутамолу у хворих на бронхіальну астму (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Матеріали та методи. Обстежили 80 хворих із бронхообструктивним синдромом: 50 осіб із легкою персистуючою бронхіальною астмою (I група) та 30 пацієнтів із ХОЗЛ середньої тяжкості (тяжкість перебігу B, II група). У всіх хворих застосовували рутинні методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, дослідження функції зовнішнього дихання, рентгенографію органів грудної порожнини (за необхідності), статистичні методи.

Результати. Для дослідження пацієнтів із БА та ХОЗЛ використовували 2 методики проведення БДТ, що відрізнялися дозою сальбутамолу. Спочатку всіх 50 хворих на БА обстежили на зворотність бронхообструкції з 200 мкг сальбутамолу, а потім (як правило, через 2 тижні) з 400 мкг сальбутамолу. Зворотність виявлена в усіх пацієнтів із БА після 200 мкг сальбутамолу вже через 15 хвилин, але у 30 хворих (60 %) вона була повною (12 % і більше від попередньої, >200 мл), а у 20 хворих вона була частковою (менше ніж 12 %, або 200 мл); навіть через 30 хвилин повна зворотність отримана у 46 із 50 хворих (92 %), тільки через 45 хвилин вона становила 12 % і більше (>200 мл) у всіх пацієнтів. При використанні дози сальбутамолу 400 мкг при БДТ отримали такі результати: через 15 хвилин повна зворотність відзначена у 47 (94 %) хворих, через 30 хвилин ще у 3 пацієнтів, тобто в усіх хворих на БА. Сальбутамол у дозі 200 мкг через 15 хв не дав зворотності у 16 (53,3 %) хворих на ХОЗЛ, часткова зворотність – у 14 (46,7 %); через 30 хв часткову зворотність отримали ще в 10 хворих (33,3 %), а у 6 пацієнтів (20,0 %) зворотність не виявили або вона була в межах 2–3 %; тільки через 45 хв неповну зворотність отримали ще в 4 із 6 хворих (загалом 93,24 %), у 2 осіб, які залишилися, зворотність відсутня після 60 хвилин дослідження. БДТ при дозі сальбутамолу 400 мкг через 15 хвилин показав неповну зворотність у 26 (86,6 %) хворих на ХОЗЛ, через 30 хвилин – ще у 3 (96,6 %) пацієнтів, через 45 хвилин – у всіх хворих; повну зворотність не виявили.

Висновки. У хворих на БА сальбутамол як БДТ може бути використаний у дозі як 200 мкг, так і 400 мкг, але термін повторної спірометрії повинен бути різним: при 200 мкг не раніше ніж через 30 хв, краще 45 хв; при 400 мкг через 15 хв, максимум 30 хв. У хворих на ХОЗЛ використання сальбутамолу в дозі 200 мкг недоцільне, необхідно використовувати дозу 400 мкг, повторну спірометрію робити не раніше ніж через 30 хвилин після тест-дози препарату.

Ключові слова: бронходилатаційний тест, бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, диференційна діагностика.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 193–198

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161387

***E-mail:** pulmonology@ukr.net

Тест на обратимость бронхообструкции в установлении бронхообструктивного синдрома и в дифференциальной диагностике бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

В. П. Мельник, О. В. Панасюк, Г. В. Садомова-Андрианова, М. С. Молчанова, В. В. Скорик

Цель работы – проанализировать методику бронходилатационного теста (БДТ) на обратимость на различные дозы сальбутамола у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Обследовали 80 больных с бронхообструктивным синдромом: 50 человек с легкой персистирующей бронхиальной астмой (I группа) и 30 пациентов с ХОБЛ средней тяжести (тяжесть B, II группа). У всех больных применяли рутинные методы исследования: общеклинические, лабораторные, исследование функции внешнего дыхания, рентгенография органов грудной полости (при необходимости), статистические методы.

Результаты. Для исследования пациентов с БА и ХОБЛ использовали 2 методики проведения БДТ, которые отличались дозой сальбутамола. Сначала всех 50 больных БА обследовали на обратимость бронхообструкции с 200 мкг сальбутамола, затем (как правило, через 2 недели) 400 мкг сальбутамола. У больных БА обратимость имела место у всех больных БА после 200 мкг сальбутамола уже через 15 минут, но у 30 больных (60 %) она была полной (12 % и более от предыдущей, >200 мл), у 20 больных – частичной (менее 12 %, или 200 мл); через 30 минут полная обратимость получена у 46 из 50 больных (92 %), через 45 минут она составляла 12 % и более (>200 мл) у всех пациентов. При использовании дозы сальбутамола в 400 мкг при БДТ получены следующие результаты: через 15 минут полная обратимость установлена у 47 (94 %) больных, через 30 минут еще в 3 пациентов, то есть в всех больных БА. Сальбутамол в дозе 200 мкг через 15 мин не дал обратимости у 16 (53,3 %) больных ХОБЛ, частичная обратимость была у 14 (46,7 %) больных; через 30 мин частичную обратимость получили еще у 10 пациентов (33,3 %), у 6 больных (20,0 %) не получили обратимости или она была в пределах 2–3 %; только через 45 мин неполную обратимость получили еще у 4 из 6 больных (всего 93,24 %), у 2 больных обратимость отсутствовала после 60 минут исследования. БДТ при дозе сальбутамола в 400 мкг через 15 минут показал неполную обратимость у 26 (86,6 %) больных ХОЗЛ, через 30 минут еще у 3 (96,6 %) пациентов, через 45 минут у всех больных; полной обратимости не обнаружили.

Выводы. У больных БА сальбутамол в качестве БДТ может использоваться в дозе как 200 мкг, так и 400 мкг, но срок повторной спирометрии должен быть разным: при 200 мкг – не ранее чем через 30 мин, лучше 45 мин; при 400 мкг через

Ключевые слова: бронходилатационный тест, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, дифференциальная диагностика.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 193–198

15 мин, максимум 30 мин. У больных ХОБЛ использование сальбутамола в дозе 200 мкг нецелесообразно, необходимо использовать дозу 400 мкг, повторную спирометрию проводить не ранее чем через 30 минут после тест-дозы препарата.

Key words:
bronchodilation test, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, differential diagnosis.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 193–198

Bronchodilator reversibility test for broncho-obstructive syndrome detection and differential diagnosis of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

V. P. Melnyk, O. V. Panasiuk, H. V. Sadomova-Andrianova, M. S. Molchanova, V. V. Skoryk

Purpose – to analyze the method of bronchodilator reversibility test (BRT) at different doses of salbutamol in patients with bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. We examined 80 patients with broncho-obstructive syndrome, including 50 patients with a mild persistent BA (Group I) and 30 patients with COPD of moderate (course B) severity (Group II). All patients underwent routine methods of investigation: general clinical, laboratory, pulmonary function test, radiography of the chest organs (if needed), and statistical methods were used.

Results. Two methods of BRT were performed that differed in the dose of salbutamol to examine the patients with BA and COPD. All 50 patients with BA were first examined for bronchodilator reversibility with 200 micrograms of salbutamol and then, usually in 2 weeks, with 400 micrograms of salbutamol. Reversibility was in all the patients with BA within 15 minutes after 200 micrograms of salbutamol inhalation, but in 30 patients (60 %) it was full (12 % and more than the previous, >200 ml), and in 20 patients it was partial (less than 12 % or 200 ml). Full reversibility was found in 46 out of the 50 patients (92 %) within 30 minutes and it was 12 % or more (>200 ml) in all the patients only within 45 minutes. When using a salbutamol dose of 400 mg in BRT, the following results were obtained: full reversibility was in 47 (94 %) patients within 15 minutes and in another 3 patients within 30 minutes, that is in all the patients with BA. 16 (53.3 %) patients with COPD were considered nonreversible following administration a dose of salbutamol 200 micrograms within 15 minutes and partial reversibility was in 14 (46.7 %) patients with COPD. Partial reversibility was found in 10 patients (33.3 %) after 30 minutes, and 6 patients (20.0 %) were nonreversible or reversibility was within 2–3 %; in 4 out of the 6 patients (93.24 % in total) partial reversibility was only after 45 minutes and the remaining two patients were nonreversible even after 60 minutes of the examination. BRT revealed partial reversibility at a salbutamol dose of 400 micrograms in 26 (86.6 %) patients with COPD within 15 minutes, in another 3 (96.6 %) patients – within 30 minutes and after 45 minutes – in all patients; none of the patients showed full reversibility.

Conclusions. According to conducted study, salbutamol for BRT can be used at a dose of 200 and 400 mcg in patients with BA, but the time of repeated spirometry should be different: at 200 mcg – not earlier than 30 minutes, or preferably 45 minutes; and at 400 mcg – 15 minutes after or a maximum of 30 minutes. In patients with COPD, the use of salbutamol at a dose of 200 mcg is impractical, but a dose of 400 mcg should be used and repeated spirometry is needed not earlier than 30 minutes after a test dose of the drug.

Одна з актуальних проблем сучасної медицини – значне поширення хвороб органів дихання, що спричинило ріст захворюваності, інвалідності та смертності від цієї патології [1]. Негативна динаміка пульмонологічних захворювань, зокрема бронхіальної астми (БА) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), що супроводжуються бронхообструктивним синдромом, зумовлена чималим забрудненням довкілля, поширенням куріння, частим вживанням ксенобіотиків у побуті, безконтрольним використанням медикаментозних препаратів, особливо антибіотиків, шкідливими звичками, стресами, що призводить до зниження загальних і локальних адаптаційно-захисних систем і механізмів організму [2]. На певному етапі розвитку і БА, і ХОЗЛ мають подібні симптоми та синдроми; один з основних – бронхообструктивний синдром (БОС), що потребує верифікації діагнозу для призначення адекватної терапії. За даними Європейського респіраторного товариства (ERS), тільки 20 % випадків захворювання на ХОЗЛ діагностують вчасно, суттєві діагностичні проблеми виникають у пацієнтів із БА [3].

У світі приблизно 1 з 12 осіб хворіє на БА або ХОЗЛ, і якщо раніше ці нозології позиціонувалися як різні захворювання, то нині визнано, що вони часто перетинаються. Для пацієнтів із клінічними ознаками БА і ХОЗЛ використовують поняття «астма-ХОЗЛ перехресний синдром» (АХПС). АХПС діагностують у 15–55 % хворих на бронхообструктивні захворювання [4,5].

Функціональні показники, характерні для порушення прохідності дихальних шляхів при БА і ХОЗЛ, суттєво різняться. Так, $ОФВ_1$ і пікова об'ємна швидкість видиху ($ПОШ_{вид}$) при БА значно покращуються в пробах із бронхолітиками й істотно варіюють упродовж доби на відміну від ХОЗЛ. ХОЗЛ – хвороба з перешкодою на видиху, наслідком якої є перешкода на вдиху. При БА такі прояви виникають тільки при гострому нападі або при тяжкій БА [6].

Спірометрія, за Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2014 (GOLD стратегія), є «золотим стандартом» для діагностики та моніторингу прогресування ХОЗЛ і БА [7]. Основним показанням до проведення бронходилатаційного тесту (БДТ) є виявлення будь-якої бронхообструкції при початковій спірометрії. У такому випадку тест дає змогу виключити діагноз ХОЗЛ, якщо обструкція виявиться повністю зворотною, визначити ступінь тяжкості обструкції при ХОЗЛ і виявити випадки БА з незворотною обструкцією, що може вплинути на прогноз і вибір лікувальної тактики [7,8].

Тест на зворотність бронхообструкції є класичним і важливим елементом діагностики та диференційної діагностики бронхообструктивних захворювань, проводиться з β2-адреноміметиками короткої дії, як правило, з сальбутамолом. Бронхолітичний ефект препарату зумовлений розслабленням гладкої мускулатури бронхів. Після інгаляційного застосування від 10 до 20 % введеної дози препарату досягає нижніх дихальних шляхів,

уже через 4–5 хвилин маємо бронходилатаційний ефект, який зростає до 20 хвилин і досягає максимуму через 40–60 хвилин. Згідно з протоколом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р., для проведення БДТ рекомендується сальбутамол у дозі 200–400 мкг шляхом інгаляцій через спейсер або небулайзер [1]. Але у світі немає єдиного та чіткого стандарту щодо методики проведення БДТ і критеріїв його оцінювання (ERS: збільшення $ОФВ_1$ на 12 % або 200 мл, BTS: $ОФВ_1$ на 15 %, доза препарату 200–400 мкг, повторна спірометрія через 10–15 хв або 15–30 хв).

Згідно з GOLD (2017) та ERS, пропонується 400 мкг β_2-агоніста короткої дії та повторна спірометрія через 10–15 хвилин, а BTS рекомендує використовувати β_2-агоністи короткої дії (сальбутамол) 200–400 мкг з інтервалом повторного дослідження у 20 хвилин. Отже, немає єдиної методики виконання БДТ, що й зумовило необхідність апробувати 2 дози сальбутамолу (200 мкг та 400 мкг) і дослідити БДТ протягом години з інтервалом 15 хвилин.

Мета роботи

Проаналізувати методику бронходилатаційного тесту на зворотність на різні дози сальбутамолу у хворих на бронхіальну астму та хронічне обструктивне захворювання легень.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 80 хворих із бронхообструктивним синдромом: 50 осіб із легкою персистуючою бронхіальною астмою (I група) та 30 пацієнтів із ХОЗЛ середньої тяжкості (тяжкість перебігу В, II група).

В обох групах переважали жінки: 41 (82,00 %) у I групі та 16 (53,33 %) у II групі, відповідно 9 (18,00 %) і 14 (46,67 %) – чоловіки. За віком вони значущо різнилися: в I групі середній вік дорівнював 33,0 ± 1,7 року, а в II – 55,2 ± 1,90 року ($p < 0,05$). У I групі курили 21 (42 %) особа, в II – 28 (93,3 %) хворих. Це відповідає характеру захворювання: БА виникає в молодшому віці, ніж ХОЗЛ.

У всіх хворих застосовували рутинні методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні (загальні та біохімічні дослідження крові), дослідження функції зовнішнього дихання (спірометрія з визначенням $ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ФЖЄЛ, тест на зворотність бронхообструкції з сальбутамолом), рентгенографія органів грудної порожнини (за необхідності).

У дослідження залучили хворих з остаточно встановленим відповідним діагнозом, з анамнезом хвороби від 3 до 15 років.

Хворих I і II груп протягом 2 місяців обстежували за двома методиками виконання БДТ із дозами сальбутамолу 200 мкг (I методика) та 400 мкг (II методика) при вдиханні його через небулайзер, інтервал повторних досліджень – 15 хвилин упродовж 1 години. Зворотність вважали повною при збільшенні $ОФВ_1$ на 12 % і більше (але за основу брали не відносні (%), а абсолютні показники (200 мл і більше)).

Спірометрію виконували на апараті «Jaeger». Хворі протягом 6 годин до обстеження не вживали β_2-агоністи короткої дії або впродовж доби – пролонгованої дії.

Перед і під час дослідження дотримувалися умов:

– відсутність артефактів: кашель, передчасне завершення дихального маневру або його переривання, проведення дихального маневру не на максимальному рівні, наявність додаткових дихальних маневрів тощо;

– відсутність зворотної екстраполяції (затримки на висоті максимального вдиху перед форсованим видихом понад 80 мс);

– тривалість форсованого видиху не менше ніж 6 с або досягнення фази плато на видиху.

Результати дослідження опрацювали сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері, використовуючи ліцензійні програмні продукти, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Параметри мали нормальний розподіл. Вірогідність відмінностей порівнюваних величин визначали за критерієм Манна–Уітні. Усі тести були двобічними. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати

У хворих на БА був II ступінь захворювання (легка персистуюча БА), контрольований. Хворі отримували базисну терапію: невеликі дози серетиду з використанням 2–4 інгаляцій сальбутамолу протягом доби (200–400 мкг). Переважали жінки (82 %) молодого віку (70 %). Середній термін захворювання – 5,4 ± 1,1 року.

Хворі на ХОЗЛ мали II-В стадію захворювання, середній термін хвороби становив 8,7 ± 1,3 року, майже всі вони (92,4 %) курили, в середньому 23,7 ± 1,4 пачко/років.

Пацієнти пройшли опитування рівня контролю БА, який оцінювали за допомогою Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5), що надано в рекомендації GINA 2011. Опитувальник складається з 5 питань, кожне з них оцінюється від 0 до 6 балів. За результатами опитування, на період обстеження всі хворі на БА мали контрольований перебіг.

У всіх пацієнтів із ХОЗЛ оцінювали перебіг захворювання за допомогою опитувальника для визначення вираженості симптомів ХОЗЛ – ТОХ, оцінювали задишку за допомогою Модифікованої шкали задишки медичної дослідницької ради (Modified Medical Research Council (MMRC) Dyspnea Scale). За ТОХ загальна сума балів становила від 24 до 32, а за опитувальником MMRC показник дорівнював ≥2 за ступенем тяжкості.

У пацієнтів із БА в анамнезі: у 82 % наявні провокувальні фактори, у 80 % є схильність до БА в сімейному анамнезі; у 96 % – схильність до алергічних захворювань (*рис. 1*).

Частота клінічних проявів у пацієнтів із БА: 66 % – рідше ніж 2 епізоди на тиждень; 34 % – частіше ніж 2 епізоди на тиждень, але не щоденно; відсутні нічні прояви у 66 %; нічні прояви 1 раз на 2 тижні та рідше – 34 % (*рис. 2*).

Пацієнти з БА мали епізодичну задишку з утрудненням видиху; кашель, більше вночі та при фізичному навантаженні; епізодичні свистячі хрипи в легенях; повторну скутість грудної клітки. Прояви симптомів

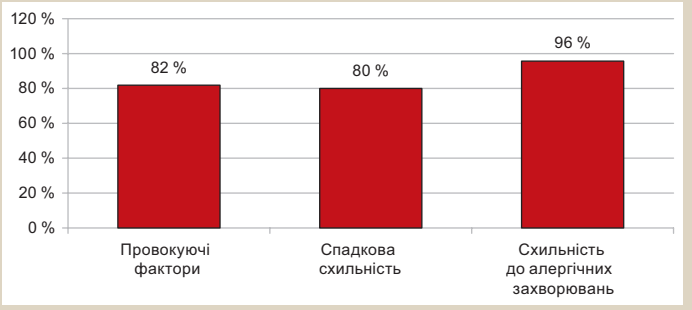


Рис. 1. Анамнестичні дані пацієнтів із бронхіальною астмою.

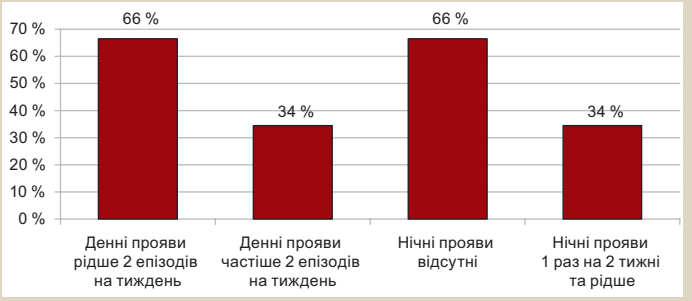


Рис. 2. Частота клінічних проявів у хворих на БА.

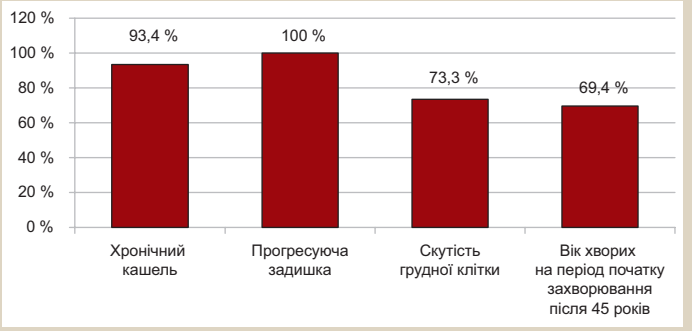


Рис. 3. Клінічні прояви в пацієнтів із ХОЗЛ.

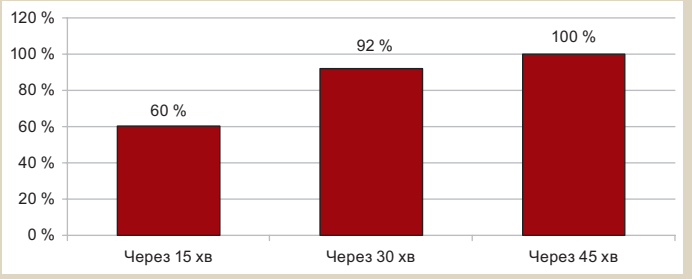


Рис. 4. Ефективність БДТ при використанні 200 мкг сальбутамолу у хворих на БА.

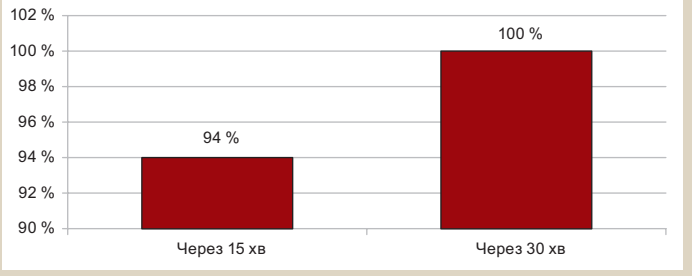


Рис. 5. Ефективність БДТ при використанні 400 мкг сальбутамолу у хворих на БА.

здебільшого посилювалися вночі та в ранній ранковий час і пробуджували хворого. Характерною була добова та сезонна варіабельність симптомів.

У хворих на ХОЗЛ у 93,34 % випадків був хронічний кашель із виділенням мокротиння, в усіх хворих фіксували постійну задишку, що прогресує; у 73,3 % визначили скутість грудної клітки; у 69,94 % пацієнтів ХОЗЛ діагностували у віці понад 45 років (*рис. 3*). Стаж куріння становив у середньому 23,7 року, середній термін захворювання – 8,7 року.

Усі хворі на ХОЗЛ на період виявлення захворювання палили тютюн, а 92,4 % із них продовжували палити після встановлення діагнозу. Контакт із виробничими шкідливостями мала половина хворих.

Для дослідження пацієнтів із БА використали 2 методики БДТ, що відрізнялися дозою сальбутамолу. Спочатку всіх 50 хворих на БА обстежили на зворотність бронхообструкції з 200 мкг сальбутамолу, потім, як правило, через 2 тижні, – на 400 мкг сальбутамолу. У хворих отримували інформаційну згоду на дослідження та уточнювали стерпність до сальбутамолу в анамнезі. Спірометрію виконували до інгаляції сальбутамолу, а також кожні 15 хвилин протягом 45 хвилин.

Отримали такі результати: зворотність траплялася в усіх хворих на БА після 200 мкг сальбутамолу уже через 15 хвилин, але у 30 хворих (60 %) вона була повною (12 % і більше від попередньої, >200 мл), у 20 хворих – частковою (менше ніж 12 % або 200 мл); через 30 хвилин повну зворотність визначили у 46 із 50 хворих (92 %), через 45 хвилин вона становила 12 % і більше (>200 мл) у всіх пацієнтів. Якщо досягнуто повну зворотність через 15 чи 30 хвилин, то дослідження через 30 чи 45 хвилин не робили (*рис. 4*).

При використанні дози сальбутамолу 400 мкг при БДТ отримали результати: через 15 хвилин повна зворотність була в 47 (94 %) хворих, через 30 хвилин – ще у 3 хворих, тобто в усіх хворих на БА (*рис. 5*).

Порівняльна характеристика БДТ при різних дозах сальбутамолу наведена на *рис. 6*.

Отже, для отримання позитивного БДТ у хворих на БА можна використовувати сальбутамол у дозі 200 мкг, але повторне спірометричне дослідження проводити не раніше ніж через 30 хвилин, при його неповній зворотності – повторити через 45 хвилин від приймання препарату.

При хорошій стерпності до сальбутамолу дозу для БДТ можна збільшити до 400 мкг. У такому випадку позитивний ефект буде через 15 хв у 94 % випадків, через 30 хв – у всіх хворих на БА.

У хворих на БА сальбутамол як БДТ може бути використаний у дозі і 200 мкг, і 400 мкг, але термін повторної спірометрії повинен бути різним: при 200 мкг – не раніше ніж через 30 хв, краще – 45 хв; при 400 мкг – через 15 хв, максимум – 30 хв.

При дослідженні методики БДТ у хворих на ХОЗЛ також використовували дві дози сальбутамолу в ті самі терміни дослідження, що і при БА (через 15, 30, 45 та 60 хвилин).

Сальбутамол у дозі 200 мкг через 15 хв не дав зворотності у 16 (53,3%) хворих, часткова зворотність була у 14 (46,7 %) хворих на ХОЗЛ; через 30 хв часткову зворотність отримали ще в 10 осіб (33,3 %), а у 6

хворих (20,0 %) зворотність не отримали або вона була в межах 2–3 %; тільки через 45 хв неповну зворотність отримали ще у 4 із 6 пацієнтів (загалом 93,24 %), у 2 хворих, які залишилися, зворотність відсутня після 60 хвилин дослідження.

БДТ у хворих на ХОЗЛ при дозі сальбутамолу 400 мкг через 15 хвилин виявив неповну зворотність у 26 (86,6 %) випадках, через 30 хвилин – ще у 3 осіб (96,6 %), через 45 хвилин – у всіх пацієнтів; повну зворотність не визначили в жодного хворого (*рис. 7*).

Отже, для визначення ефективності БДТ у хворих на ХОЗЛ використання сальбутамолу в дозі 200 мкг недоцільне, необхідно використовувати дозу 400 мкг, повторну спірометрію виконувати не раніше ніж через 30 хвилин після тест-дози препарату.

Обговорення

У більшості країн світу для виконання тесту на зворотність бронхообструкції використовують сальбутамол у дозі 400 мкг, повторюють через 15 хв (Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск № 1 2016 «Компенсація бронхообструктивного синдрому – важливий аспект комплексної терапії бронхолегеневої патології» https://kiai.com.ua/ua-issue-article-1309). У деяких країнах (Індія, частина Південної Азії та Південної Америки) БДТ проводять через 30 хв, доза сальбутамолу – 200 мкг [8].

Донедавна, згідно з протоколом ведення пульмонологічних хворих, для БДТ використовували сальбутамол у дозі 200 мкг при повторній спірометрії через 30 хвилин. У практичній діяльності визначили, що доза 200 мкг сульбутамолу навіть через 30 хвилин не завжди повністю знімала бронхообструкцію, що й зумовило необхідність дослідження методики БДТ у хворих із бронхообструкцією.

За результатами, для отримання позитивного БДТ у хворих на БА можна використовувати сальбутамол у дозі 200 мкг, але повторне спірометричне дослідження проводити не раніше ніж через 30 хвилин; при неповній зворотності – повторити через 45 хвилин від приймання препарату. При хорошій стерпності до сальбутамолу дозу для БДТ можна підвищити до 400 мкг, у такому випадку позитивний ефект буде через 15 хв у 94 % випадків, через 30 хв – у всіх хворих на БА. Отже, у хворих на БА сальбутамол як БДТ може бути використаний у дозі і 200 мкг, і 400 мкг, але термін повторної спірометрії має бути різним: при 200 мкг – не раніше ніж через 30 хв, краще – 45 хв; при 400 мкг – через 15 хв, максимум – 30 хв.

Висновки

1. При бронхообструктивному синдромі з імовірною БА необхідно використовувати БДТ із сальбутамолом у дозі 200 мкг із повторною спірометрією не раніше ніж через 30 хвилин після тест-дози препарату.

2. При хорошій стерпності до сальбутамолу для прискорення позитивного ефекту БДТ можна використовувати 400 мкг сальбутамолу з повторною спірометрією через 15 хв.

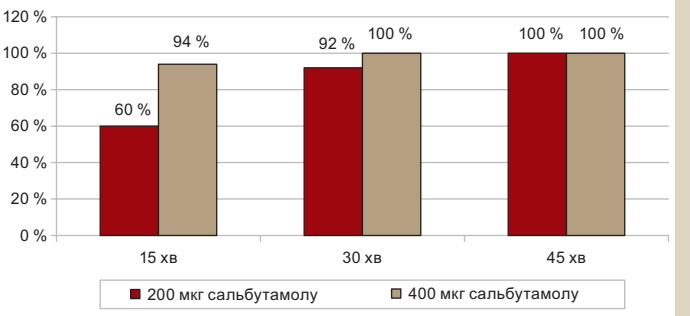


Рис. 6. Порівняльна характеристика БДТ при різних дозах сальбутамолу.

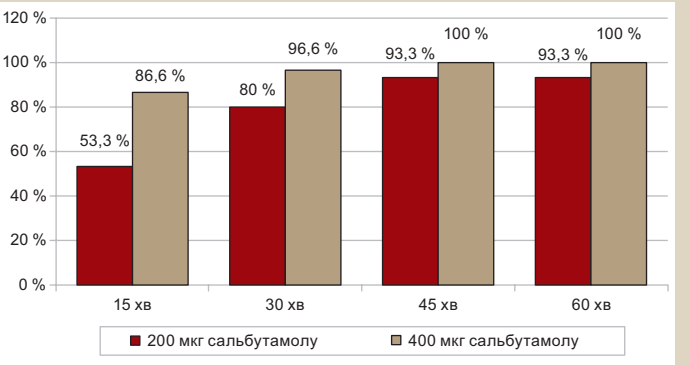


Рис. 7. Ефективність БДТ у хворих на ХОЗЛ при 200 мкг і 400 мкг сальбутамолу.

3. Для диференційної діагностики БА та ХОЗЛ слід використовувати БДТ із 400 мкг сальбутамолу та повторною спірометрією через 30 хвилин.

4. Доза сальбутамолу 200 мкг при БДТ як критерій ефективності лікування хворих на ХОЗЛ недоцільна.

Перспективи подальших досліджень. Планується продовжити дослідження з визначення ефективності БДТ із різними дозами сальбутамолу при інтермітуючій БА та легкому перебігу ХОЗЛ, що дасть змогу розширити методику БДТ на цих хворих.

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

Надійшла до редакції / Received: 15. 03.2018
Після доопрацювання / Revised: 22.08.2018
Прийнято до друку / Accepted: 18.09.2018

Відомості про авторів:
Мельник В. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.
Панасюк О. В., д-р мед. наук, професор каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.
Садомова-Андріанова Г. В., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.
Молчанова М. С., магістр медицини, лікар-інтерн каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.
Скорик В. В., лікар-інтерн каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

Сведения об авторах:
Мельник В. П., д-р мед. наук, профессор,
зав. каф. инфекционных болезней, фтизиатрии
и пульмонологии, ЧВУЗ «Киевский медицинский университет»,
Украина.
Панасюк А. В., д-р мед. наук, профессор каф. инфекционных
болезней, фтизиатрии и пульмонологии, ЧВУЗ «Киевский
медицинский университет», Украина.
Садомова-Андрианова А. В., канд. мед. наук,
каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии,
ЧВУЗ «Киевский медицинский университет»,
Украина.
Молчанова М. С., магистр медицины, врач-интерн
каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии,
ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина.
Скорик В. В., врач-интерн каф. инфекционных болезней,
фтизиатрии и пульмонологии, ЧВУЗ «Киевский медицинский
университет», Украина.

Information about authors:
Melnyk V. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, Private Higher Educational Establishment “Kyiv Medical University”, Ukraine.
Panasiuk O. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, Private Higher Educational Establishment “Kyiv Medical University”, Ukraine.
Sadomova-Andrianova H. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, Private Higher Educational Establishment “Kyiv Medical University”, Ukraine.
Molchanova M. S., MD, Master of Medicine, Intern of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, Private Higher Educational Establishment “Kyiv Medical University”, Ukraine.
Skoryk V. V., MD, Intern of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, Private Higher Educational Establishment “Kyiv Medical University”, Ukraine.

Список літератури

[1] Бойко Д.М. Подвійна бронходилатаційна терапія в покращенні функції легень у пацієнтів з ХОЗЛ / Д.М. Бойко // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 2. – С. 51.
[2] Про запалення в «квадратах» ХОЗЛ / Ю.М. Мостовой, А.В. Демчук, Т.В. Константинович та ін. // Український пульмонологічний журнал. – 2017. – №2. – С. 58.
[3] Postma D.S. The Asthma-COPD Overlap Syndrome / D.S. Postma, K.F. Rabe // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373. – P. 1241–1249.
[4] Україна. МОЗ. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень : наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. №555.
[5] Білай І.М. Клінічна фармакологія бронхолітиків: навчальний посібник / І.М. Білай, О.М. Разнатовська, Ю.Г. Резніченко. – Запоріжжя, 2014. – 80 с.
[6] Фещенко Ю.І. Стан механіки дихання у хворих на бронхообструктивні захворювання / Ю.І. Фещенко, К.В. Назаренко // Український пульмонологічний журнал. – 2017. – №4. – С. 17–22.
[7] Компенсація бронхообструктивного синдрому – важливий аспект комплексної терапії бронхолегеневої патології / О.С. Толох, Н.Д. Рудницька, У.Б. Чуловська, Х.І. Вольницька // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2016. – №1. – С. 26–32.
[8] Chabra S.K. Test of reversibility of airway obstruction: Time for a review? / S.K. Chabra // Lung India. – 2013. – Vol. 30(1). – P. 3–4.

References

[1] Boiko, D. M. (2016). Podviina bronkhodylatatsiina terapiia v pokrashchenni funktsii lehen u patsiientiv z KHOZL [Double bronchodilation therapy for improve lung function at patients with COPD]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 2, 51. [in Ukrainian].
[2] Mostovoi, Yu. M., Demchuk, A. V., Konstantynovych, T. V., Sydorov, A. A., & Didenko, D. V. (2017). Pro zapalennia v «kvadratakh» KHOZL [COPD– about inflammation in «squares»]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnall*, 2, 58. [in Ukrainian].
[3] Postma, D. S. & Rabe, K. F. (2015). The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med*, 373, 1241–1249. doi: 10.1056/NEJMra1411863.
[4] (2013). Ukraina. MOZ. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen: Nakaz MOZ Ukrainy vid 27 chervnia 2013 r. №555 [About approving and implementation of medical-technological documents with standardization of medical assistance with the case of chronic obstructive pulmonary disease Order of the Ministry of Health of Ukraine from June 27, 2013 r. №555]. [in Ukrainian].
[5] Bilaj, I. M., Raznatovska, O. M., & Reznichenko, Yu. H. (2014). *Klinichna farmakolohiia bronkholitykiv [Clinical pharmacology of bronchodilators].* Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
[6] Feshchenko, Yu. I., & Nazarenko, K. V. (2017). Stan mekhaniky dykhannia u khvorykh na bronkhoobstruktyvni zahvoriuvannia [Respiratory mechanics in patients with obstructive lung diseases]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 4, 17–22. [in Ukrainian].
[7] Tolokh, O. S., Rudnytska, N. D., Chulovs'ka, U. B., & Vol'nytska, Kh. I. (2016). Kompensatsiia bronkhoobstruktyvnoho syndromu – vazhlyvyi aspekt kompleksnoi terapii bronkholehenevoi patolohii [Compensation of the broncho-obstructive syndrome – important aspect in complex therapy of bronchopulmonary disease]. *Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*, 1, 26–32. [in Ukrainian].
[8] Chabra, S. K. (2013). Test of reversibility of airway obstruction: Time for a review? *Lung India*, 30(1), 3–4. doi: 10.4103/0970-2113.106118

UDC: 616.24-007.288-073.173

Incentive spirometry as a way to prevent pulmonary atelectasis development

T. S. Kuzmenko*, S. I. Vorotyntsev

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The purpose. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of incentive spirometry (IS) as a method of atelectasis prevention in patients with moderate or high risk of PPCs development after upper abdominal surgery.

Materials and methods. The study consisted of two stages. The first retrospective stage was to analyze the medical histories data of 51 inpatients, who were included in the comparison group. The prospective part of the study included 39 patients of the study group, who had sessions of the IS during the first 7 days of the postoperative period. Patients of both groups were operated on the upper abdominal organs by open procedure, operation time was more than 2 hours, all patients had an ARISCAT score ≥26 points. Pulmonary atelectasis development was monitored in the groups in the first week of the postoperative period. The statistical analysis of the data was performed using the Microsoft Excel 2013 and Statistica for Windows 6.0 programs. When comparing the groups according to the clinical outcome, the relative risk (RR) and odds ratio (OR) were determined and then confidence intervals (95 % CI) were calculated. Statistical significance of the results was determined depending on the CI values.

Results. During the first 7 days, 34 cases of pulmonary atelectasis (67 %) were recorded in the comparison group. In the study group, 9 patients (23 %) were diagnosed with pulmonary atelectasis. The analysis of clinical results showed that when applying incentive spirometry, there was a statistically significant decrease in the relative risk of atelectasis development within the first week of the postoperative period (RR = 0.346, 95 % CI [0.189; 0.634], P = 0.0006). The odds ratio of atelectasis development in the study group was statistically lower than in the group of retrospective study (OR = 0.150, 95 % CI [0.058, 0.386], P = 0.0001).

Conclusions. Incentive spirometry is an effective way to prevent pulmonary atelectasis in patients with a moderate or high risk for developing postoperative pulmonary complications according to the ARISCAT scale after upper abdominal surgery.

Key words: spirometry, pulmonary atelectasis, postoperative pulmonary complications.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 199–202

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161486

***E-mail:** tatianakuzmenko1212@gmail.com

Спонукальна спірометрія як спосіб запобігання розвитку ателектазів легеневої тканини

Т. С. Кузьменко, С. І. Воротинцев

Мета роботи – оцінити ефективність спонукальної спірометрії (СС) як способу запобігання розвитку ателектазів легень у пацієнтів із помірним або високим ризиком розвитку післяопераційних легеневих ускладнень (ПЛУ) після оперативних втручань на верхньому поверсі черевної порожнини.

Матеріали та методи. Дослідження складалося з двох етапів. Перший, ретроспективний етап, полягав в аналізі історій хвороби 51 стаціонарного хворого (група порівняння). Група дослідження – 39 пацієнтів проспективної частини дослідження, яким у перші 7 днів післяопераційного періоду проводили сеанси СС. Пацієнти обох груп прооперовані відкритим способом на органах верхнього поверху черевної порожнини тривалістю понад 2 години та мали оцінку за шкалою ARISCAT ≥26 балів. У групах відстежували розвиток ателектазів легеневої тканини в перший тиждень післяопераційного періоду. Статистичне опрацювання виконали за допомогою програм Microsoft Excel 2013 та Statistica for Windows 6.0. При порівнянні груп за клінічним результатом визначали відносний ризик (ВР), відношення шансів (ВШ), для них розраховували довірчі інтервали (95 % ДІ). Залежно від значень ДІ визначали статистичну значущість результатів.

Результати. Протягом перших 7 днів у групі порівняння зафіксували 34 випадки ателектазування легень (67 %). У групі дослідження ателектази легеневої тканини виникли у 9 пацієнтів (23 %). Аналіз клінічних результатів показав, що при застосуванні СС відбувається статистично значуще зниження відносного ризику розвитку ателектазів у перший тиждень післяопераційного періоду (ВР = 0,346, 95 % ДІ [0,189; 0,634], p = 0,0006). Відношення шансів розвитку ателектазів у групі дослідження статистично значуще нижче порівняно з групою ретроспективної частини дослідження (ВШ = 0,150, 95 % ДІ [0,058; 0,386], p = 0,0001).

Висновки. Спонукальна спірометрія є ефективним способом профілактики ателектазування легеневої тканини у пацієнтів із помірним або високим ризиком розвитку післяопераційних легеневих ускладнень за шкалою ARISCAT після оперативних втручань на верхньому поверсі черевної порожнини.

Ключові слова: спірометрія, легень ателектази, післяопераційні легеневі ускладнення.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 199–202

Побудительная спирометрия как способ предупреждения развития ателектазов легочной ткани

Т. С. Кузьменко, С. И. Воротынцев

Цель работы – оценить эффективность побудительной спирометрии (ПС) как способа предупреждения развития ателектазов легких у пациентов с умеренным или высоким риском развития послеоперационных легочных осложнений (ПЛО) после оперативных вмешательств на верхнем этаже брюшной полости.

Материалы и методы. Исследование состояло из двух этапов. Первый, ретроспективный этап, заключался в анализе данных историй болезни 51 стационарного больного (группа сравнения). Группу исследования составили 39 пациентов проспективной части исследования, которым в первые 7 дней послеоперационного периода проводили сеансы ПС. Пациенты обеих групп прооперированы открытым способом на органах верхнего этажа брюшной полости продолжительностью

Ключевые слова: побудительная спирометрия, легких ателектазы, послеоперационные легочные осложнения.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 199–202

более 2 часов и имели оценку по шкале ARISCAT ≥26 баллов. В исследуемых группах отслеживали развитие ателектазов легочной ткани в первую неделю послеоперационного периода. Статистическую обработку проводили с помощью программ Microsoft Excel 2013 и Statistica for Windows 6.0. При сравнении групп по клиническим результатам определяли относительный риск (ОР), отношение шансов (ОШ), для которых рассчитывали доверительные интервалы (95 % ДИ). В зависимости от значений ДИ определяли статистическую значимость полученных результатов.

Результаты. В течение первых 7 дней в группе сравнения зафиксировали 34 случая ателектазирования легких (67 %). В группе исследования ателектазы легочной ткани развились у 9 пациентов (23 %). Анализ клинических результатов показал, что при применении СС отмечают статистически значимое снижение риска развития ателектазов в первую неделю послеоперационного периода (ОР = 0,346, 95 % ДИ [0,189; 0,634], p = 0,0006). Отношение шансов развития ателектазов в группе исследования статистически значимо ниже по сравнению с группой ретроспективной части исследования (ОШ = 0,150, 95 % ДИ [0,058; 0,386], p = 0,0001).

Выводы. Побудительная спирометрия – эффективный способ профилактики ателектазирования легочной ткани у пациентов с умеренным или высоким риском развития послеоперационных легочных осложнений по шкале ARISCAT после оперативных вмешательств на верхнем этаже брюшной полости.

The number of postoperative pulmonary complications (PPCs) in abdominal surgery ranges from 17 to 88 % [1] and it leads to an increase in morbidity and mortality, length of hospital stay as well as related material costs [2,3]. Upper abdominal surgical procedures are associated with a higher risk of PPCs development [4,5].

A basic postoperative complication is a lack of lung inflation which results from a change in breathing to a shallow, monotonous pattern without periodic sighs and temporary diaphragmatic dysfunction, caused by prolonged recumbent position, and impaired mucociliary clearance, along with the decreased cough effectiveness secondary to pain that increases the risks associated with retained pulmonary secretions [6]. These factors lead to a violation of effective breathing and reduced tidal volume (TV), which in turn reduces the pulmonary compliance and depletes the surface-active substances, resulting in pulmonary atelectasis occurrence. Atelectasis is the most common pulmonary complication that can lead to the development of pneumonia in the absence of appropriate measures [7].

Chest physical therapy plays an important role in the prevention and management of postoperative pulmonary complications. It includes deep breathing exercises, mobilization, postural drainage, percussion and vibration or shaking which were developed to improve bronchial drainage as well as the employment of mechanical breathing devices such as the incentive spirometer [8]. Incentive spirometry (IS) is a lung expansion technique, which stimulates maximum inspiratory effort with the aim of the most complete filling of the alveoli with air providing a slow maximal inspiration. However, there are contradictory data on the use of IS effectiveness for PPCs prevention in patients after upper abdominal surgery [9–15].

The purpose

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of incentive spirometry (IS) as a method of atelectasis prevention in patients with moderate or high risk of PPCs development after upper abdominal surgery.

Materials and methods

The study consisted of two stages, namely the retrospective and prospective. Prior to the beginning of the prospective study, all patients signed an informed consent. Inclusion criteria were: age older than 18 years, risk assessment of PPCs development on the ARISCAT scale ≥26, upper abdominal surgical procedures, duration of which was more than 2 hours. Exclusion criteria were: age <18 years, pregnancy, ASA IV–V, hemodynamic instability (cardiac index <2.5 l/min/m^2, and/or need for inotropic maintenance), intracranial lesions or brain tumors, history of mechanical ventilation in the last two weeks, history of pulmonary surgery, lung disease of any etiology, patient's refusal to participate in the study, acute respiratory failure occurrence in the first 7 days of the postoperative period. The retrospective part of the study was to analyze the medical histories data of 51 inpatients who underwent open upper abdominal surgery for abdominal pathology. The prospective part of the study included 42 patients who underwent similar surgical procedures, 3 patients were excluded from the study. Patients of the retrospective part of the study were included in the comparison group, and patients of the prospective part were assigned to the study group.

In both groups, the following indices were evaluated: demographic data, height, weight, ideal body weight (IBW), body mass index (BMI), concomitant pathology, ASA class, ARISCAT score, operative duration, duration of mechanical ventilation (MV).

In the study group, IS sessions began 2 days prior to surgery with the Coach 2 incentive spirometer (Smiths Medical International, UK) and continued immediately after being transferred to a ward on the first postoperative day. The incentive spirometer consists of two cylinders, flexible tube with a mouthpiece. A large cylinder is marked with a graduated scale in "ml" and contains a float that rises on the inspiration and shows its volume. On the large cylinder there is an indicator which can be adjusted by a clinician to mark a patient's inspiratory target. The volume of proper inspiratory capacity of the lungs (LIC) was determined by the nomogram. The scale of the smaller cylinder is graduated and displays the inspiratory flow rate. Patients inhaled at such rate when the float remained in the middle position. Exercises were performed in a sitting or semi-sitting position, the incentive spirometer was located in front of a patient. The patient inhaled deeply and slowly through a mouthpiece of the spirometer. After achieving the maximum volume the patient held this volume constant for 3–6 seconds, and then breathe out normally to the atmosphere. IS sessions were conducted for 10 minutes every 2 hours, from 10:00 to 20:00. On the first postoperative day, the initial inspiratory capacity was determined before proceeding

with the training using the incentive spirometer. IS training lasted for a week after surgical intervention.

Pulmonary atelectasis occurrence during the first 7 days of the postoperative period was determined at the end of the study. The presence of atelectasis was revealed by a clinical sign, such as a decrease in SpO_2 ≤96 % when breathing room air for 5 minutes as well as by ultrasound and radiological signs.

The statistical analysis of the data was performed using the Microsoft Excel 2013 and Statistica for Windows 6.0 programs. The hypothesis for the normality of quantitative indices distribution was analyzed using the Shapiro–Wilk criterion. The quantitative indices with normal distribution were represented by the mean and standard error (M ± m) or the median and interquartile range (Me [Q_{25}, Q_{75}]), and as absolute numbers for qualitative indices not normally distributed. The Mann–Whitney's U-criterion was used as a method of nonparametric statistics to compare the quantitative data. When comparing the groups according to the clinical outcome, the relative risk (RR) and odds ratio (OR) were determined and then confidence intervals (95 % CI) were calculated. Statistical significance of the results was determined depending on the CI values. If the CI was in the right side of the one (all values of CI greater than 1), then RR or the chance of pulmonary atelectasis developing in the first 7 days of the postoperative period was considered statistically significantly increased in the study group relative to the comparison group and, accordingly, conversely, left-sided CI corresponded to lower statistical significance. If CI for RR and OR included 1, it was considered that the differences between groups were statistically insignificant. A P value <0.05 was considered statistically significant.

Results

The characteristics of demographic and clinical data are presented in *Table 1*. There were differences between data of both groups patients in all indicators (P > 0.05), that confirmed our hypothesis for representativeness of the compared groups.

Patients in both groups underwent various open surgical interventions on the upper abdominal organs for abdominal pathology, which general characteristics are given in *Table 2*. The differences between groups are statistically insignificant.

The dynamics of LIC level in the study group in the first postoperative week is shown in *Fig. 1*. On the 7th day after surgery, the level of LIC was higher than the baseline by 37 % and reached the appropriate level in 34 patients (87 %).

During the first 7 days, 34 cases of pulmonary atelectasis (67 %) were recorded in the comparison group. In the study group, 9 patients (23 %) were diagnosed with pulmonary atelectasis (*Fig. 2*).

The comparison of clinical results showed that when applying incentive spirometry, there was a statistically significant decrease in the relative risk of atelectasis development in the first week of the postoperative period (RR = 0.346, 95 % CI [0.189; 0.634], P = 0.0006). OR = 0.150, 95 % CI [0.058; 0.386], P = 0.0001, CI was to the left of 1, indicating that the chance of atelectasis development was statistically significantly lower in the study group as compared to the retrospective part group.

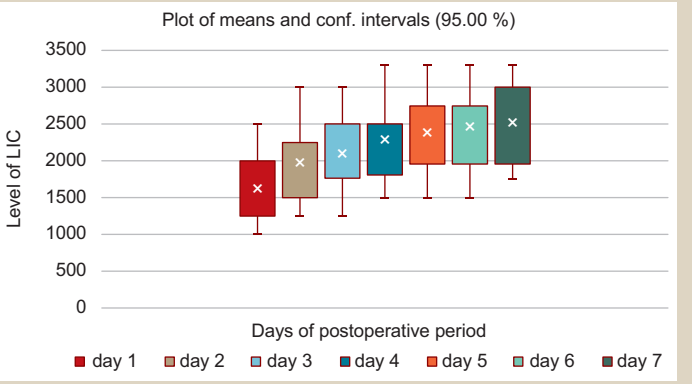


Fig. 1. Dynamics of LIC in the postoperative period.

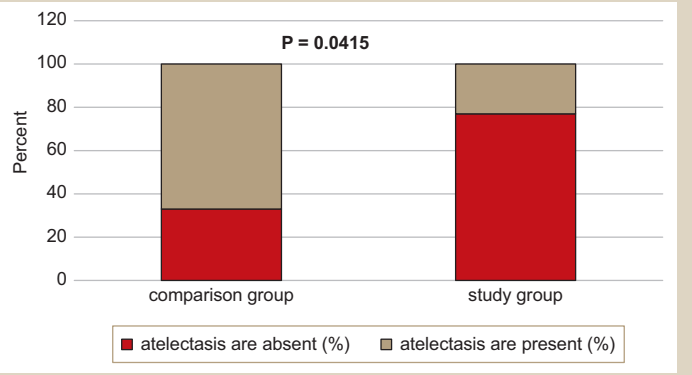


Fig. 2. Comparison of atelectasis incidence in the groups.

Table 1. Characteristics of patients, M ± m or Me [Q_{25}; Q_{75}]

Indicators	Comparison Group (n = 51)	Study group (n = 39)	P
Age, years	61 [43; 69]	63.9 ± 2,36	0.076
Sex, m/w	24/27	21/18	0.385
Height, cm	173 [165; 178]	169.95 ± 1.24	0.333
Weight, kg	77.88 ± 2.91	75.23 ± 1.68	0.952
IBW, kg	66.05 [57.02; 73.30]	62.98 ± 1.45	0.582
BMI, kg	26.43 ± 0.93	27.11 ± 0.51	0.128
ARISCAT, score	40.13 ± 1.11	40.38 ± 2.38	0.088
ASA I/II/III, n	8/21/22	3/18/18	0.345
Duration of operation, min	144.61 ± 5.96	128.46 ± 6.71	0.061
Duration of MV, min	37578 ± 90.66	302.69 ± 78.37	0.058

Table 2. Characteristics of surgical interventions, n (%)

Types of surgical interventions	Comparison group (n = 51)	Study group (n = 39)
Operative intervention on the liver and bile ducts	19 (37 %)	14 (36 %)
Operative intervention on the stomach and duodenum	21 (41 %)	15 (38 %)
Operative intervention on the small intestine	11 (22 %)	10 (27 %)

Discussion

In our work, the effectiveness of incentive spirometry as a way of pulmonary atelectasis prevention has been proved. These data coincide with the results of Berman et al. (2012) [9], which show that breathing exercises aimed at maximizing the inhalation efforts during IS are most useful for the prevention of respiratory complications such as

atelectasis and pneumonia. Westwood et al. (2007) [10] found a decrease in respiratory complications after major abdominal surgery in patients using incentive spirometers and confirmed that the IS helps reduce the length of stay in a hospital. They also acknowledged that maximizing inhalation efforts during IS plays an important role in preventing atelectasis and their complications. In Pelus and Kaplan's study (2006) [11], it was emphasized that IS is an effective strategy to reduce the risk of pulmonary complications for patients after open surgical interventions in abdominal surgery. In addition, incentive spirometers are easy to use and there is the possibility of using it independently after the previous training as well as a visual feedback that allows a patient to record obtained LIC indicators yourself. However, there is another opinion on the effectiveness of the IS, as Pantel H. et al. (2017) [12] did not reveal any influence of the IS on the postoperative pulmonary complications development in patients after bariatric surgery, therefore its use is not recommended for this category of patients. Paulo do Nascimento Junior et al. (2014) [13] reviewed the data from 12 studies published before August 2013 and concluded that there was low quality evidence regarding the lack of effectiveness of incentive spirometry for prevention of postoperative pulmonary complications in patients after upper abdominal surgery. This review emphasized the urgent need to conduct well-designed trials in this field.

Conclusions

Incentive spirometry is an effective way to prevent pulmonary atelectasis in patients with a moderate or high risk for developing postoperative pulmonary complications according to the ARISCAT scale after upper abdominal surgery.

Prospects for further research. Patients with a moderate and high risk of PPCs development require particular attention; therefore it is necessary to develop a complex perioperative respiratory support for this category of patients taking into account specific features of pulmonary tissue mechanical properties of each patient. This direction is promising in modern respiratory medicine and needs further research.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.06.2018
Після доопрацювання / Revised: 11.07.2018
Прийнято до друку / Accepted: 20.07.2018

Information about authors:
Kuzmenko T. S., MD, Postgraduate Student, Department of Surgery and Anesthesiology of Postgraduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Vorotyntsev S. I., MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery and Anesthesiology of Postgraduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:
Кузьменко Т. С., аспірант каф. хірургії та анестезіології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Воротинцев С. І., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії та анестезіології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:
Кузьменко Т. С., аспирант каф. хирургии и анестезиологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Воротынцев С. И., канд. мед. наук, доцент каф. хирургии и анестезиологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

[1] Guimarães, M., El Dib, R. , Smith, A. , Matos, D. , & Gomes, B. (2009). Incentive Spirometry for Prevention of Postoperative Pulmonary Complications in Upper Abdominal Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 109(5), 1700.
[2] Souza Possa, S. , Braga Amador, C. , Meira Costa, A. , Takahama Sakamoto, E. , Seiko Kondo, C. , Maida Vasconcellos, A. , et al. (2014). Implementation of a guideline for physical therapy in the postoperative period of upper abdominal surgery reduces the incidence of atelectasis and length of hospital stay. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, 20(2), 69–77. doi: 10.1016/j.rppneu.2013.07.005
[3] Pileggi, C. , Bianco, A. , Flotta, D. , Nobile, C. , & Pavia, M. (2011). Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Critical Care*, 15(3), R155. doi: 10.1186/cc10285.
[4] Restrepo, R. , Wettstein, R. , Wittnebel, L. , & Tracy, M. (2011). Incentive Spirometry: 2011. *Respiratory Care*, 56(10), 1600–1604. doi: 10.4187/respcare.01471
[5] Arruda, K. , Cataneo, D. , & Cataneo, A. (2013). Surgical risk tests related to cardiopulmonary postoperative complications: comparison between upper abdominal and thoracic surgery. *Acta Cirurgica Brasileira*, 28(6), 458–466. doi: 10.1590/S0102-86502013000600010
[6] Grams, S. , Ono, L. , Noronha, M. , Schivinski, C. , & Paulin, E. (2012). Breathing exercises in upper abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 16(5), 345–353. doi: 10.1590/S1413-35552012005000052
[7] Kulaylat, M. N., & Dayton, M. T. (2012): Surgical complications. In: Townsend Jr CM et al. Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
[8] Pasquina, P. , Tramér, M., Granier, J. , & Walder, B. (2006). Respiratory Physiotherapy To Prevent Pulmonary Complications After Abdominal Surgery. *Chest*, 130(6), 1887–1899. doi: 10.1378/chest.130.6.1887
[9] Berman, A. , et al. (2012) Kozier & Erb's Fundamentals of Nursing: Concepts, Process, and Practice. Boston, MA: Pearson Education, Inc.
[10] Westwood, K. , Griffin, M. , Roberts, K. , Williams, M. , Yoong, K. , & Digger, T. (2007). Incentive spirometry decreases respiratory complications following major abdominal surgery. *The Surgeon*, 5(6), 339–342. doi: 10.1016/S1479-666X(07)80086-2
[11] Pelus, S. , & Kaplan, D. (2006) What the new guidelines offer for pre-operative risk reduction. *Patient Care*, 40(10), 18–25.
[12] Pantel, H. , Hwang, J. , Brams, D. , Schnelldorfer, T. , & Nepomnayshy, D. (2017). Effect of Incentive Spirometry on Postoperative Hypoxemia and Pulmonary Complications After Bariatric Surgery. *JAMA Surgery*, 152(5), 422. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4981
[13] do Nascimento Junior, P. , Módolo, N., Andrade, S. , Guimarães, M., Braz, L. , & El Dib, R. (2014). Incentive spirometry for prevention of postoperative pulmonary complications in upper abdominal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD006058. doi: 10.1002/14651858.CD006058.pub3
[14] Rupp, M. , Miley, H. , & Russell-Babin, K. (2013). Incentive Spirometry in Postoperative Abdominal/Thoracic Surgery Patients. *AACN Advanced Critical Care*, 24(3), 255–263. doi: 10.1097/NCI.0b013e31828c8878
[15] Alaparthi, G. , Augustine, A. , Anand, R. , & Mahale, A. (2016). Comparison of Diaphragmatic Breathing Exercise, Volume and Flow Incentive Spirometry, on Diaphragm Excursion and Pulmonary Function in Patients Undergoing Laparoscopic Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Minimally Invasive Surgery*, 2016, 1967532. doi: 10.1155/2016/1967532

UDC: 616.24-002.5-085.28.015.8-08-039.75-07:577.112.386.042.2

Diagnostic value of cystatin C in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis receiving palliative care

O. M. Raznatovska*[A,E,F], H. V. Khudiakov[B–D]

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

To date there are no data on the study of heart failure early diagnostic criteria in patients with pulmonary drug-resistant tuberculosis (DRTB) available in the literature.

The purpose of the work is to determine the level of serum cystatin C in patients with pulmonary DRTB receiving palliative care and to establish the diagnostic value of this indicator in the early diagnosis of heart failure.

Materials and methods. Patients of the main group received palliative care were divided into 2 groups depending on the body mass index (BMI): the main group 1 consisted of 26 patients with BMI ≤18.1 kg/m^2, the main group 2 was composed of 26 patients with BMI >18.1 kg/m^2. The control group included 29 patients who received antimycobacterial therapy by category 4 according to the drug resistance profile. The level of serum cystatin C was measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the kit "Human Cystatin C ELISA BioVendor Research and Diagnostic Products" (ng/ml; Czech Republic). The serum level of TNF-α was studied by ELISA in a reader Sirio S using the kit "Bender MedSystems GmbH" (Austria), (pkg/ml). The results of the study were processed on a personal computer using statistical software package Statistica, version 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All Rights reserved. License No. JPZ8041382130ARCN10-J).

Results. In patients with pulmonary DRTB receiving antimycobacterial therapy, the level of cystatin C exceeds the upper limit of the normal reference values, and in palliative care DRTB patients with BMI >18.1 kg/m^2 it is 10,4 % higher than in pulmonary DRTB patients receiving antimycobacterial therapy. At the same time, in patients with pulmonary DRTB receiving antimycobacterial therapy, an increase in serum cystatin C level is significantly associated with a decrease in serum TNFα levels and an increase in BMI. In palliative care patients with DRTB and BMI >18.1 kg/m^2, an increase in serum cystatin C levels significantly depends directly on a decrease in serum TNFα. And in palliative care patients with pulmonary DRTB and BMI ≤18.1 kg/m^2, a decrease in cystatin C level significantly depends directly on a decrease in BMI and inversely depends on an increase in serum TNFα level, which leads to a significant decrease in the overall quality of life score and heart failure progression.

Conclusions. In palliative care patients with DRTB and BMI >18.1 kg/m^2, increased level of cystatin C can serve as an early marker of heart failure development. In palliative care patients with DRTB and BMI ≤18.1 kg/m^2, low level of cystatin C can serve as a marker of secondary cardiovascular disease development and heart failure progression.

Key words: drug-resistant tuberculosis, palliative care, cystatin C.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 203–206

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161488

***E-mail:** raxnatovskaya@gmail.com

Діагностична цінність цистатину С у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, які перебувають на паліативному лікуванні

О. М. Разнатовська, Г. В. Худяков

У доступній фаховій літературі відсутні дані щодо вивчення в паліативних хворих на хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) легень показників ранньої діагностики розвитку серцевої недостатності.

Мета роботи – визначити рівень цистатину С у сироватці крові хворих на ХРТБ легень, які перебувають на паліативному лікуванні, та встановити його діагностичну цінність у ранній діагностиці серцевої недостатності.

Матеріали та методи. Пацієнтів основної групи, які перебувають на паліативному лікуванні, поділили на 2 групи залежно від індексу маси тіла (ІМТ): основна група 1 – 26 хворих з ІМТ ≤18,1 кг/м^2, основна група 2 – 26 хворих з ІМТ >18,1 кг/м^2. У групу порівняння увійшли 29 пацієнтів, які отримують антимікобактеріальну терапію за категорією 4 відповідно до профілю медикаментозної резистентності. Дослідження рівня цистатину С у сироватці крові проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу на приладі імуноферментний рідер Sirio S, застосовуючи набір «Human Cystatin C ELISA BioVendor Research and Diagnostic Products» (Czech Republic), (нг/мл). Результати дослідження опрацювали на персональному комп'ютері, використовуючи статистичний пакет ліцензійної програми Statistica, версія 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J).

Результати. У хворих на ХРТБ легень, які отримують антимікобактеріальну терапію, рівень цистатину С перевищує верхню межу референтних значень показника у нормі, а в паліативних хворих на ХРТБ з ІМТ >18,1 кг/м^2 він на 10,4 % вищий, ніж у хворих на ХРТБ легень, які отримують антимікобактеріальну терапію. У хворих на ХРТБ легень, які отримують антимікобактеріальну терапію, підвищення рівня цистатину С у сироватці крові вірогідно прямо пов'язане зі зниженням рівня TNFα у сироватці крові та зростанням ІМТ. У паліативних хворих на ХРТБ з ІМТ >18,1 кг/м^2 підвищення рівня цистатину С у сироватці крові вірогідно прямо залежить від зниження рівня TNFα у сироватці крові. У паліативних хворих на ХРТБ легень з ІМТ ≤18,1 кг/м^2 зниження рівня цистатину С вірогідно прямо залежить від зниження ІМТ, зворотно – від зростання рівня TNFα у сироватці крові, що вірогідно прямо призводить до зниження загального показника якості життя.

Ключові слова: хіміорезистентний туберкульоз легень, паліативне лікування, цистатин С.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 203–206

Висновки. У хворих на ХРТБ легень з ІМТ >18,1 кг/м^2, які перебувають на паліативному лікуванні, підвищений рівень цистатину С може бути раннім маркером розвитку серцевої недостатності. У хворих на ХРТБ легень з ІМТ ≤18,1 кг/м^2, які перебувають на паліативному лікуванні, низький рівень цистатину С може бути маркером розвитку вторинної серцево-судинної патології та прогресування серцевої недостатності.

Ключевые слова: химиорезистентный туберкулез легких, паллиативное лечение, цистатин С.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 203–206

Диагностическая ценность цистатина С у больных химиорезистентным туберкулезом легких, которые находятся на паллиативном лечении

Е. Н. Разнатовская, Г. В. Худяков

В доступной научной литературе отсутствуют данные по изучению у паллиативных больных химиорезистентным туберкулезом (ХРТБ) легких показателей ранней диагностики сердечной недостаточности.

Цель работы – определить уровень цистатина С в сыворотке крови у больных ХРТБ легких, которые находятся на паллиативном лечении, и установить его диагностическую ценность в ранней диагностике сердечной недостаточности.

Материалы и методы. Пациенты основной группы, находящиеся на паллиативном лечении, разделены на 2 группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ): основную группу 1 составили 26 больных с ИМТ ≤18,1 кг/м^2, основную группу 2 – 26 больных с ИМТ >18,1 кг/м^2. В группу сравнения вошли 29 пациентов, которые получают антимикобактериальную терапию по категории 4 в соответствии с профилем медикаментозной резистентности. Исследование уровня цистатина С в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на приборе иммуноферментный ридер Sirio S с применением набора «Human Cystatin C ELISA BioVendor Research and Diagnostic Products» (Czech Republic), (нг/мл). Результаты исследования обработаны на персональном компьютере с использованием статистического пакета лицензионной программы Statistica, версия 13 (Copyright 1984-2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Лицензия № JPZ8041382130ARCN10-J).

Результаты. У больных ХРТБ легких, которые получают антимикобактериальную терапию, уровень цистатина С превышает верхнюю границу референтных значений показателя в норме, а у паллиативных больных ХРТБ с ИМТ >18,1 кг/м^2 он на 10,4 % выше, чем у больных ХРТБ легких, которые получают антимикобактериальную терапию. При этом у больных ХРТБ легких, которые получают антимикобактериальную терапию, повышение уровня цистатина С в сыворотке крови достоверно прямо связано со снижением уровня TNFα в сыворотке крови и повышением ИМТ. У паллиативных больных ХРТБ с ИМТ >18,1 кг/м^2 повышение уровня цистатина С в сыворотке крови достоверно прямо зависит от снижения уровня TNFα в сыворотке крови. У паллиативных больных ХРТБ легких с ИМТ ≤18,1 кг/м^2 снижение уровня цистатина С достоверно прямо зависит от снижения ИМТ, обратно – от повышения уровня TNFα в сыворотке крови, что достоверно прямо приводит к снижению общего показателя качества жизни.

Выводы. У больных ХРТБ легких с ИМТ >18,1 кг/м^2, которые находятся на паллиативном лечении, повышенный уровень цистатина С может быть ранним маркером развития сердечной недостаточности. У больных ХРТБ легких с ИМТ ≤18,1 кг/м^2, которые находятся на паллиативном лечении, низкий уровень цистатина С может быть маркером развития вторичной сердечно-сосудистой патологии и прогрессирования сердечной недостаточности.

In many countries of the world, there is palliative and hospice care for palliative patients and their family members, which ensure an adequate quality of life (QoL), including palliative care patients with tuberculosis [1]. Nowadays in Ukraine, patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis (DRTB) in need of palliative treatment are not provided with the necessary palliative care. Also in Ukraine, there is a lack of regulatory documents demonstrating the management tactics of such patients.

It has been established that one of the causes of death in patients with pulmonary DRTB is heart failure with underlying cachexia [2]. In the available literature, there are no data on the study of indicators for early diagnosis of heart failure in patients with pulmonary DRTB receiving palliative treatment.

Currently, studies of serum cystatin C as an early marker of heart failure and data on the progression of this indicator in chronic course of the disease are being conducted [3–7].

Thus, diagnostic value of serum cystatin C determination in patients with pulmonary DRTB receiving palliative treatment would allow for timely diagnosis of heart failure, provide an opportunity to prescribe adequate pathogenetic therapy, thereby slowing the progression of heart failure and improving the quality of life and life expectancy in these patients.

The purpose

The purpose of the work is to determine the level of serum cystatin C in patients with pulmonary DRTB receiving palliative care and to establish the diagnostic value of this indicator in the early diagnosis of heart failure.

Materials and methods

A total of 81 patients with pulmonary DRTB were examined in the Zaporizhzhia Regional Hospital and the Specialized Tuberculosis Hospital at the Sofiyevska Penitentiary Colony (№ 55) of the Ministry of Justice of Ukraine in the Zaporizhzhia Region. All patients (100 %) were male.

Considering the data we obtained [8], the patients of the main group (52 patients) received palliative treatment were divided into 2 groups depending on the body mass index (BMI). The main group 1 consisted of 26 patients with BMI ≤18.1 kg/m^2 (the mean age was 38.3 ± 2.3 years), the main group 2 was composed of 26 patients with BMI >18.1 kg/m^2 (mean age 40.5 ± 2.8 years). The control group included 29 patients who received anti-mycobacterial therapy (AMBT) by category 4 according to the drug resistance profile in compliance with the Unified Clinical Protocol of Medical Care “Tuberculosis” (the Order of the Ministry of

Health of Ukraine № 620 of 04.09.2014) [9], the mean age was 41.3 ± 1.8 years.

The level of serum cystatin C was measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the kit "Human Cystatin C ELISA BioVendor Research and Diagnostic Products" (ng/ml; Czech Republic). The serum level of TNF-α was studied by ELISA in a reader Sirio S using the kit "Bender MedSystems GmbH" (Austria), (pkg/ml).

The quality of life (QoL) was assessed using the MOS SF-36 questionnaire (St. Petersburg, RF, 1998). The QoL assessment was based on a summary total (ST) QoL indicator, which included all scales (1–8) of the questionnaire (relative units, rel. un.).

To calculate the body mass index (BMI), a New Body Mass Index (New BMI) calculator (kg/m^2) was used.

Renal function was not impaired in all patients enrolled in this study. The glomerular filtration rate (GFR) was within the normal range.

All patients signed an informed written consent to take part in the study.

The study results were processed on a personal computer using the statistical package of the licensed program Statistica, version 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. License No. JPZ8041382130ARCN10-J). The Shapiro–Wilk test was used for normal-distributed quantitative data. Descriptive statistics including median and interquartile range – Me [Q25; Q75] were calculated to express the variables, which were not normally distributed. Differences between values were compared using Mann-Whitney test. All tests were bilateral and the chosen statistically significant level was P < 0.05. Correlation analysis was performed using the Pearson correlation coefficient (r).

Results

The reference values for cystatin C according to the manufacturer's protocol were in the range of 570–1790 ng/ml. We found that the serum level of cystatin C on admission to the hospital was 1272.6 (809.9; 1497.1) ng/ml in patients of the main group 1 which was significantly 1.6 times (P < 0.05) lower than in the main group 2 – 2100.4 (1741.9; 2678.4) ng/ml and 1.4 times than in the control group – 1880.5 (1658.9; 2364.3) ng/ml (*Fig. 1*). There was no significant difference in cystatin C levels between the main group 2 and the control group.

At the same time, serum TNFα levels were found to be 7.7 times higher in patients of the main group 1 620 (290; 985) pkg/ml in comparison with the control group and the main group 2 80 (60, 120) pkg/ml and 80 (45; 80) pkg/ml, respectively (P < 0.05), indicating a high activity of the specific inflammatory process in these patients.

The BMI level in patients in the main group 1 was 1.2 times lower 16.8 (16.0; 17.2) kg/m^2 than that in the control and in the main group 2 – 20.8 (18.9; 23.0) kg/m^2 and 21.2 (19.8; 22.0) kg/m^2, respectively (P < 0.05), demonstrating the prevalence of underweight patients which is an unfavorable factor associated with cachexia progression.

The ST QoL of patients in the main group 1 was 1.6 times lower 40.4 (37.2; 48.8) rel. un. than that in the control group 66.9 (51.3; 72.1) rel. un. and 1,4 times than that in the main group 2 58.1 (49.8; 66.8) rel. un. (P < 0.05). At the same time, the ST QoL in the main group 2 patients was 1.2 times lower 58.1 (49.8; 66.8) rel. un. than that in the control group 66.9 (51.3; 72.1) rel. un. (P < 0.05).

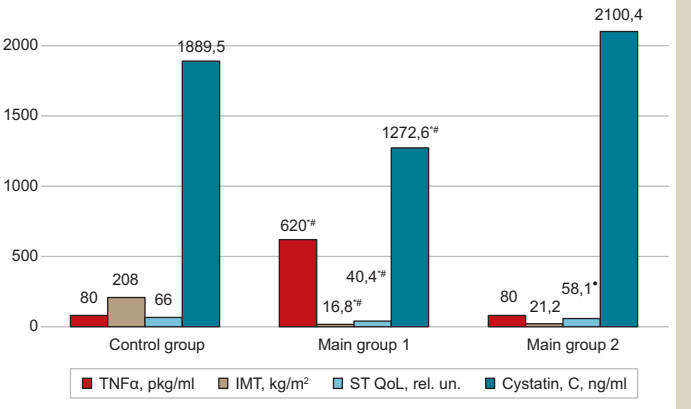


Fig. 1. Indicators of TNFα, BMI, QoL and cystatin C in patients with pulmonary DRTB, Me [Q25; Q75].

*: significant differences between the control group and the main group 1 (P < 0.05); •: significant differences between the control group and the main group 2 (P < 0.05); #: significant differences between the main groups (P < 0.05).

Evaluating the correlation between cystatin C and TNFα, BMI and ST QoL, it was found that in patients of the main group 1, a decrease in the serum level of cystatin C significantly depended directly on a decrease in the BMI (r = 0.75; P = 0.001) and inversely depended on an increases in the serum TNFα level (r = -0.98; P = 0.001), which significantly directly declined the ST QoL (r = 0,53; P = 0,01).

In the main group 2 patients, an increase in the serum level of cystatin C significantly correlated with a decrease in the serum TNFα (r = 0.61; P = 0.001).

In the control group, there was a weak inverse correlation between an increase in the serum cystatin C level and a decrease in the serum TNFα level (r = 0.36; P = 0.05) and a direct correlation between increase in the cystatin C level and BMI (r = 0.65; P = 0.01).

Discussion

According to literature [3–7], elevated serum levels of cystatin C are associated with a high risk of cardiovascular diseases resulting in cardiac insufficiency development. V. V. Velkov (2011) [4] noted that the serum level of cystatin C significantly depends directly on an increase in BMI and patient's age. According to our data, in patients with pulmonary DRTB receiving AMBT, the level of cystatin C exceeds the upper limit of the normal reference values, and in palliative care DRTB patients with BMI >18.1 kg/m^2 it is 10.4 % higher, than that in patients with pulmonary DRTB receiving AMBT. At the same time, in patients with pulmonary DRTB receiving AMBT, elevated serum level of cystatin C is significantly associated with a decrease in serum TNFα level and an increase in BMI. In palliative care patients with DRTB and BMI >18.1 kg/m^2, an increase in the levels of cystatin C also significantly depends on a decrease in the serum TNFα levels. And in palliative care patients with pulmonary DRTB and BMI ≤18.1 kg/m^2, a decrease in cystatin C level significantly depends directly on

a decrease in BMI and, the reverse is true for an increase in the serum level of TNFα, thus greatly contributing to a decrease in the ST QoL.

Conclusions

1. In palliative care patients with pulmonary DRTB and BMI index >18.1 kg/m^2, elevated level of cystatin C can serve as an early marker of heart failure development.

2. In palliative care patients with pulmonary DRTB and BMI index of ≤18.1 kg/m^2, low level of cystatin C can serve as a marker of secondary cardiovascular disease development and heart failure progression.

Prospects for further research. Development of pathogenetic therapy for cystatin C correction depending on BMI of palliative care patients with pulmonary DRTB would help slow heart failure progression and to improve the quality of life and life expectancy in these patients.

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

Надійшла до редакції / Received: 13.06.2018
Після доопрацювання / Revised: 11.11.2018
Прийнято до друку / Accepted: 19.11.2018

Information about authors:
Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Khudiakov H. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:
Разнатовська О. М., д-р мед. наук, професор каф. фтизіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Худяков Г. В., аспірант каф. фтизіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:
Разнатовская Е. Н., д-р мед. наук, профессор каф. фтизиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Худяков Г. В., аспирант каф. фтизиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

[1] Voronenko, Yu. V., Gubskiy, Yu. I., & Tsarenko, A. V. (2014). Stvorennia systemy paliativnoi ta hospisnoi dopomohy v umovakh reformuvannia okhorony zdorovia v Ukraini: medychni ta sotsialni aspekty [Creating of the hospice and palliative care system in the conditions of health care reform in ukraine: medical and social aspects]. *Nauka i praktyka. Mizhvidomchyi medychnyi zhurnal,* 1(2), 63–75. [in Ukrainian].

[2] Raznatovskaya, E. N. (2013). Analiz prichin smerti bol'nykh khimiorezistentnym tuberkulezom legkikh [Analysis of causes of death in patients with resistant pulmonary tuberculosis]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya,* 2(05), 29–39. [in Russian].

[3] Bilovol, A. N., Mykhailova, Yu. A., Petyunina, O. V., & Lapshina, L. A. (2012). Osobennosti kardiogemodinamiki, izmenenij markerov disfunkcii pochek i citokinogeneza pri khronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti i khronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti v sochetanii s khronicheskoj bolezn'yu pochek [The peculiarities of cardiac hemodynamics, changes of markers of kidney dysfunction and immune inflammation in chronic heart failure and in chronic heart failure accompanied by chronic kidney disease]. *Ukrainskyj terapevtychnyj zhurnal, 3–4,* 20–25. [in Russian].

[4] Velkov, V. V. (2011). Cistatin S – novye vozmozhnosti i novye zadachi dlya laboratornoj diagnostiki [Cystatin C: the new opportunities and new goals for laboratory diagnostics (part 3)]. *Laboratornaya diagnostika,* 2(56), 31–37. [in Russian].

[5] Alehagen, U., Dahlström, U. & Lindahl, T. L. (2009). Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care. *Eur. J. Heart. Fail.,* 11(4), 354–360. doi: 10.1093/eurjhf/hfp024

[6] Battistoni, A., Rubbatu, S., & Volpe, M. (2012). Circulating biomarkers with preventive, diagnostic and prognostic implications in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol,* 157(2), 160–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.066

[7] Toft, I., Solbu, M., Kronborg, J., Mathisen, U. D., Eriksen, B. O., Storhaug, H. et al. (2012). Cystatin C as a risk factor cardiovascular events and all-cause mortality in the general population. *Nephrol Dial Transplant,* 27(7), 2780–7. doi: 10.1093/ndt/gfr751

[8] Raznatovska, O. M., & Khudiakov, G. V. (2018). Factors of chemoresistant pulmonary tuberculosis progression in patients receiving palliative treatment. *Zaporozhye medical journal,* 20, 3(108), 388–391. doi: 10.14739/2310-1210.2018.3.130829

[9] (2014). Ukraina. MOZ. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy doroslym. Tuberkulioz : nakaz MOZ Ukrainy vid 31 hrudnia 2014 r. №620 [Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for adults "Tuberculosis" : Order of the Ministry of Health of Ukraine from December 31 2014 №620]. [in Ukrainian].

УДК: 616.233/.24-007.17-036.12-053.3/.4-078:57.088.6

Прогнозування перебігу бронхолегеневої дисплазії в дітей шляхом аналізу клініко-біохімічних показників

Л. М. Черненко

Харківський національний медичний університет, Україна

Однією з найсуттєвіших проблем дитячої пульмонології є пошук шляхів, що дадуть змогу загальмувати прогресування хронічного захворювання легень. Щодо низки патологічних станів склалася концепція природного розвитку захворювання, тобто перебігу хвороби від початку до регресу чи контролю, під яким розуміють програми, що спрямовані на зниження інцидентності або превалентності чи на усунення цих захворювань. Бронхолегенева дисплазія в цьому сенсі не виняток і є хронічним поліетіологічним захворюванням морфологічно незрілих легень.

Мета роботи – удосконалення прогнозування перебігу бронхолегеневої дисплазії в дітей шляхом аналізу взаємовідносин між клініко-біохімічними показниками та визначення факторів ризику несприятливого перебігу захворювання.

Матеріали та методи. Обстежили 63 пацієнти: у 30 хворих діагностували класичну форму бронхолегеневої дисплазії, у 18 – нову форму, у 15 – бронхолегеневу дисплазію доношених. Вивчали особливості клінічного перебігу захворювання. В сироватці крові досліджували активність системи протеїназа–інгібітор протеїназ: протеїназ вазоконстрикторної дії (нетрипсиноподібні протеїнази, хімаза, тонін), апатогенної дії (кальпаїни) та протеїназ деструктивної дії (металопротеїназа, ендотеліальна еластаза). В індукованому мокротинні визначали рівень прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин-α та інтерлейкін-1ß). Інформовану згоду батьки дітей давали до початку дослідження. Роботу виконали згідно з етичними принципами медичного дослідження, що проводиться на людях, ухваленими Гельсінською декларацією. Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою статистичного пакета програми Statistica 7.0.

Результати. Встановили, що парціальний тиск CO_2, pH крові, сатурація кисню, середній тиск у легеневій артерії, рівень гемоглобіну, частота серцевих скорочень і дихальних рухів впливають на складові системи протеїназа–інгібітор протеїназ і рівні прозапальних цитокінів, що беруть безпосередню активну участь у патологічному процесі. Це врешті може призвести до розвитку пневмофіброзу, а змінена активність протеїназ вазоконстрикторної, апоптогенної та деструктивної дії може збільшити руйнівний потенціал і посилити фібротичні процеси із втратою надалі функції органів і систем.

Висновки. Маркерами прогнозу результату захворювання можна вважати основні показники кислотно-лужного стану крові (парціальний тиск CO_2, pH крові), сатурацію кисню, середній тиск у легеневій артерії, рівень гемоглобіну, частоту серцевих скорочень і дихальних рухів, які залежать від компонентів системи протеїназа–інгібітор протеїназ і рівнів прозапальних цитокінів.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, діти, прогноз, математичне моделювання, біомаркери.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 207–213

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161489

E-mail: chernenko.larysa@gmail.com

Прогнозирование течения бронхолегочной дисплазии у детей путем анализа клинико-биохимических показателей

Л. Н. Черненко

Одна из важнейших проблем детской пульмонологии – поиск путей, позволяющих предотвратить прогрессирование хронического заболевания легких. Относительно некоторых патологических состояний сложилась концепция естественного развития заболевания, то есть течение болезни от начала до регресса или контроля, под которым понимают программы, направленные на снижение инцидентности или превалентности или на устранение этих заболеваний. Бронхолегочная дисплазия в этом смысле не исключение и представляет собой хроническое полиэтиологическое заболевание морфологически незрелых легких.

Цель работы – совершенствование прогнозирования течения бронхолегочной дисплазии у детей путем анализа взаимоотношений между клинико-биохимическими показателями и определение факторов риска неблагоприятного течения заболевания.

Материалы и методы. Обследовали 63 пациента: у 30 больных диагностирована классическая форма бронхолегочной дисплазии, у 18 – новая форма, у 15 – бронхолегочная дисплазия доношенных. Изучали особенности клинического течения заболевания. В сыворотке крови исследовали активность системы протеиназа–ингибитор протеиназ: протеиназ вазоконстрикторного действия (нетрипсиноподобные протеиназы, химаза, тонин), апатогенного действия (кальпаины) и протеиназ деструктивного действия (металлопротеиназа, эндотелиальная эластаза). В индуцированной мокроте определяли уровень провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей-α и интерлейкин-1ß). Информированное согласие родители детей давали до начала исследования. Работа выполнена в соответствии с этическими принципами медицинского исследования, проводимых на людях, принятыми Хельсинской декларацией. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 7.0.

Результаты. Установлено, что парциальное давление CO_2, pH крови, сатурация кислорода, среднее давление в легочной артерии, уровень гемоглобина, частота сердечных сокращений и дыхательных движений влияют на составляющие системы протеиназа–ингибитор протеиназ и уровни провоспалительных цитокинов, принимающих непосредственное активное участие в патологическом процессе. В конечном итоге это может привести к развитию пневмофиброза, а измененная активность протеиназ вазоконстрикторного, апоптогенного и деструктивного действия может увеличить разрушительный потенциал и усилить фибротические процессы с последующей потерей функции органов и систем.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, дети, прогноз, математическое моделирование, биомаркеры.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 207–213

Выводы. Маркерами прогноза исхода заболевания можно считать основные показатели кислотно-щелочного состояния крови (парциальное давление CO_2, pH крови), сатурацию кислорода, среднее давление в легочной артерии, уровень гемоглобина, частоту сердечных сокращений и дыхательных движений, которые в определенной степени зависят от компонентов системы протеиназа–ингибитор протеиназ и уровней провоспалительных цитокинов.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, children, prognosis, mathematical model, biomarkers.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 207–213

Prediction of bronchopulmonary dysplasia course in children by analyzing clinico-biochemical indicators

L. M. Chernenko

At the present stage, one of the most important issues of pediatric pulmonology is to find ways of preventing the progression of chronic lung diseases. The concept of the natural course of disease has emerged among some pathological conditions, that is, the course of disease from the onset to symptoms resolution or control, which is understood as programs designed to reduce the incidence or prevalence or eliminate these diseases. In this regard, bronchopulmonary dysplasia is no exception and represents a chronic polyetiological disease associated with arrested lung development.

The aim of the work is to improve the prediction of bronchopulmonary dysplasia course in children by analyzing the relationships between clinical and biochemical indicators and determine the risk factors for an unfavorable course of the disease.

Materials and methods. A total of 63 patients were examined, among them 30 patients were diagnosed with the classical form of bronchopulmonary dysplasia, 18 – with the new form and 15 – with bronchopulmonary dysplasia of full-term children. The characteristics of clinical course of the disease were studied. The serum activity of proteinase – proteinase inhibitor system was investigated, namely vasoconstrictive proteinases (non-trypsin-like proteinases, chymase, tonin), apathogenic proteinases (calpaines) and tissue-destructive proteinases (metalloproteinase, endothelial elastase). The level of pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor-α and interleukin-1ß) was determined in induced sputum. Informed consent from parents of the children was signed prior to the study. The work was carried out considering the ethical principles for medical research involving human subjects stated in the Declaration of Helsinki. Statistical processing of the obtained data was performed using the program Statistica 7.0 software package.

Results. It has been found that partial pressure of CO_2, blood pH, oxygen saturation, mean pulmonary artery pressure, hemoglobin level, heart rate and respiratory rate influence the components of proteinase – proteinase inhibitor system and pro-inflammatory cytokines levels which are directly involved in the pathological process, thus causing the development of pneumofibrosis, and altered activity of vasoconstrictive, apathogenic and tissue-destructive proteinases may increase the destructive capacity and enhance fibrotic processes with subsequent loss of organs and systems functions.

Conclusions. The main indicators of the disease outcome prediction may be considered to be the blood acid-base state (partial pressure of CO_2, blood pH), oxygen saturation, mean pulmonary arterial pressure, hemoglobin level, heart rate and respiratory rate, which depend to some extent on the components of proteinase – proteinase inhibitor system and pro-inflammatory cytokines levels.

Запобіганню розвитку бронхолегеневої дисплазії (БЛД) присвячено багато досліджень: розроблені методики щадної вентиляції, раннього закриття артеріальної протоки, що функціонує; визначені показання до призначення протизапальної терапії. Такі підходи дещо знизили питому вагу дітей, які хворі на БЛД, і поліпшили якість життя хворих [1–3]. Однак у фаховій літературі ще обмаль робіт, що присвячені особливостям перебігу БЛД у ранньому віці та її моніторингу в Україні. У доступній фаховій літературі не виявили досліджень щодо прогнозування перебігу БЛД, які дали б змогу оцінювати ступінь індивідуального ризику несприятливого перебігу та визначати обсяг діагностичної тактики та профілактичних заходів. Це зумовило доцільність системного аналізу клінічного матеріалу, який отримали в дітей із різним результатом захворювання, в аспекті клініко-біохімічних взаємовідношень.

Мета роботи

Удосконалення прогнозування перебігу бронхолегеневої дисплазії в дітей шляхом аналізу взаємовідносин між клініко-біохімічними показниками та визначення факторів ризику несприятливого перебігу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на кафедрі педіатрії № 1 та неонатології ХНМУ (завідувач кафедри – д-р мед. наук, професор М. О. Гончарь) на базі пульмонологічного відділення Харківської обласної дитячої лікарні (головний лікар – канд. мед. н., доцент Г. Р. Муратов; завідувач пульмоцентру – Н. В. Башкірова). Методом випадкового вибору взяли клінічний матеріал 63 пацієнтів: у 30 хворих діагностовано класичну форму БЛД (1 група), у 18 – нову форму БЛД (2 група), в 15 – БЛД доношених (3 група). Інформовану згоду батьки дітей давали до початку дослідження. Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою статистичного пакета програми Statistica 7.0.

Залежно від обраної статистичної моделі застосовували параметричні й непараметричні методи для перевірки гіпотез роботи. Оцінювали як якісні показники (наявність чи відсутність клінічного симптому, ознаки анамнезу), так і параметричні (вік дитини, морфологічні розміри серця тощо), або рангові показники.

Як характеристики групи для ознак із розподілом, що відповідає закону Гаусса, визначали середнє арифметичне значення ($\bar{X}$), його статистичну похибку ($S_{\bar{x}}$), стандартне відхилення (S). Для порівняння двох дисперсій використовували критерій Фішера (F). Порівнюючи вибіркові частки, використовували метод кутового перетворення з оцінкою F-критерію.

Для чинників, що мали статистичну значущість ($p < 0,05$), проаналізували відношення шансів (Odds ratio, OR) виникнення події, визначили 95 % інтервал надійності, критерій χ^2, який використовують для порів-

няння результатів, що отримали, з тими, що очікуються, для розв'язання питання, чи була вихідна гіпотеза обґрунтованою.

Для побудови функціональної залежності між числовими змінними використовували процедуру множинного регресивного аналізу з покроковим виключенням незначущих змінних із регресивної моделі з оцінюванням надалі коефіцієнта множинної кореляції (R характеризує тісноту лінійного зв'язку між залежною та всіма незалежними змінними) та коефіцієнта детермінації (R^2 кількісно виражає долю варіації залежної змінної, що пояснена за допомогою рівняння регресії). Для математичного моделювання діагностичної цінності обстеження використовували стратегію Байеса. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [4].

Результати

Наявні переконливі аргументи, котрі доводять, що такі ускладнення БЛД, як хронічна дихальна недостатність і вторинна легенева гіпертензія відіграють важливу роль у перебігу захворювання та визначають віддалений прогноз [5–7]. У дослідженні, яке здійснили, це підтверджується високою частотою формування зазначених ускладнень серед дітей усіх груп. Так, легеневу гіпертензію зафіксували в більшості пацієнтів кожної групи: у 71,9 % хворих 1 групи ($F_1 = 13,2$; $p < 0,001$), 72,7 % дітей 2 групи ($F_2 = 9,8$; $p < 0,01$), 68,8 % пацієнтів 3 групи ($F_3 = 4,8$; $p < 0,01$). Одним із показників, за яким оцінюють наявність легеневої гіпертензії, є середній тиск в легеневій артерії (Р ЛА), який вивчають за допомогою неінвазивного методу – доплероехокардіографічного дослідження серця.

Ознаки хронічної дихальної недостатності зареєстрували в 91,6 ± 3,1 %, середні показники сатурації кисню: в дітей 1 групи SaO_2 = 87,6 ± 2,4 %, 2 групи SaO_2 = 87,8 ± 2,4 %, 3 групи SaO_2 = 87,1 ± 1,8 %. Наявність тривалої хронічної дихальної недостатності неминуче супроводжується змінами показників парціального тиску CO_2 та pH крові, що може свідчити про тяжке ураження легенів і виражені порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення [6]. Гіперкапнія при вірогідному зсуві pH у кислий бік є вагомою патогенетичною ланкою формування порушень вентиляції та зниження дифузії газів з імовірною декомпенсацією функції зовнішнього дихання, особливо в умовах хронічного захворювання [7]. Отже, виявлення гіпоксемії, гіперкапнії та ацидозу у хворих на БЛД є ознакою шунто-дифузійних порушень, що наростають, і тканинної гіпоксії та свідчить про підвищений ризик несприятливого перебігу БЛД у дітей [5].

Анемія при бронхолегеневій дисплазії зумовлена хронічною гіпоксією, рецидивами захворювання, недостатністю депонування заліза, дефіцитом еритропоетину внаслідок олігонефрії та порушенням дозрівання органів і систем [8]. Дефіцитну анемію переважно легкого ступеня зареєстрували в дітей усіх груп: у пацієнтів 1 групи – 30,0 ± 7,0 %, 2 групи – 27,0 ± 10,0 %, 3 групи – 50,0 ± 12,0 %.

Анемію вважають одним із провідних чинників ризику прогресування серцево-судинної патології, що може бути пояснене кількома механізмами. По-перше, ця патологія супроводжується посиленням серцевого викиду, збільшенням частоти серцевих скорочень, що може призвести до розвитку гіпертрофії міокарда. По-друге, гіпоксія тканин, яка неминуче супроводжує анемію, сприяє активації мітогенних і фіброгенних ефектів, чинників ангіогенезу й апоптозу, що може позначатися на зв'язках між рівнем гемоглобіну (Hb) і загальною протеолітичною активністю, активністю протеїназ вазоконстрикторної дії, чинників, що впливають на деградацію та експансію екстрацелюлярного матриксу (металоеластаза (МеЕл), ендотеліальна еластаза (ЕЕл) крові) й кальпаїнів крові. Дія цих протеїназ погіршує міжендотеліальні зв'язки, розщеплюючи поверхневі протеїни. Ендотеліальна травма призводить до збільшення проникності судин та є одним із патогенетичних механізмів прогресування патологічного процесу в легенях [9].

Таблиця 1. Статистичні характеристики деяких показників перебігу БЛД у дітей

Показник, одиниці вимірювання	Групи дітей із БЛД		
	1 група	2 група	3 група
	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$
Сатурація кисню, %	87,6 ± 2,4	87,8 ± 2,4	87,1 ± 1,8
Р ЛА, мм рт.ст.	27,4 ± 1,0	29,7 ± 2,1	29,1 ± 2,3
Рівень Hb, г/л	117,0 ± 11,9	118,4 ± 11,3	115,7 ± 15,8
pH	7,31 ± 0,10	7,34 ± 0,07	7,36 ± 0,04
pCO_2, мм рт. ст.	54,1 ± 16,7	47,20 ± 11,02	48,8 ± 12,6
ЧДР, хв	43,7 ± 8,3	35,1 ± 4,7	40,2 ± 6,6
ЧСС, хв	136,6 ± 7,1	134,0 ± 7,0	138,3 ± 9,0

$\bar{X}$: середнє арифметичне значення; $S_{\bar{X}}$: статистична похибка середнього арифметичного значення.

Отже, в аналіз особливостей перебігу БЛД включили клініко-біохімічні показники, які можуть бути маркерами прогнозу результату захворювання: основні показники кислотно-лужного стану крові (парціальний тиск CO_2, pH крові), сатурація кисню (SaO_2), середній тиск у легеневій артерії (Р ЛА), рівень гемоглобіну (Hb), частота серцевих скорочень (ЧСС) і дихальних рухів (ЧДР). Статистичні характеристики цих показників наведено в *таблиці 1*.

Для визначення функціонального зв'язку між обраними параметрами та низкою клініко-біохімічних показників провели процедуру множинного регресійного аналізу з покроковим вилученням незначущих змінних із регресивної моделі. У результаті аналізу одержали такі математичні моделі:

1) $SaO_2 = 4,380 + (11,136 \times pH \text{ крові}) + (0,0873 \times \times pCO_2) - (0,0311 \times ЧСС) - (8,853 \times МеЕл) + (9,675 \times \times ЕЕл) + (0,408 \times тонін) + (5,076 \times АП)$

$R = 0,520$, $R^2 = 0,270$, $F = 2,537$, $p = 0,026$

Рівень коефіцієнта множинної регресії ($R = 0,520$) показує наявність статистично значущого зв'язку ($p = 0,026$) між рівнем сатурації кисню та pH крові ($p < 0,05$), pCO_2 ($p = 0,039$), ЧСС ($p < 0,05$), МеЕл ($p < 0,01$), ЕЕл ($p < 0,01$), тоніну ($p < 0,05$), АП ($p < 0,05$). Коефіцієнт детермінації ($R^2 = 0,270$) дає можливість стверджувати, що зниження рівня сатурації кисню у хворих на БЛД на 27,0 % зумовлений зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії. Як видно з одержаної моделі, крім загальновідомих чинників (pCO_2, pH, ЧСС) на рівень SaO_2 впливають складові системи протеїназа–інгібітор протеїназ: МеЕЛ, ЕЕл,

тонін і загальна активність протеїназ. Відсутність достатньої активності ЕЕл в обстежених дітей із БЛД може бути пов'язана з розвитком структурних змін судин, зменшенням еластичності волокон, підвищенням жорсткості. Зменшення вивільнення ЕЕл може бути зумовлене порушенням цитоскелету ендотеліальних клітин судин, зниженням ендотелій-залежної вазорелаксації. Судинні ушкодження, своєю чергою, можуть призводити до порушень кровообігу при прогресуванні захворювання. Виснаження деструктивного потенціалу еластаз нейтрофільного походження з високим рівнем МеЕл демонструє активнішу участь у руйнівних процесах еластаз макрофагального походження [10]. Крім того, МеЕл (металопротеаза 12) здатна брати участь у каскаді активації інших металопротеаз, за допомогою чого посилювати деградацію ЕЦМ із формуванням надалі деструкції тканин. Під час оцінювання активності еластаз макрофагального походження з'ясовано, що в дітей 1 групи рівень МеЕл вірогідно вищий порівняно з контролем (p = 0,05), що може свідчити про високий деструктивний потенціал. У дітей 2 і 3 групи визначили тенденцію до зниження рівня МеЕл. Недостатня активність МеЕл вказує, що на цьому етапі розвитку патологічного процесу участь еластази макрофагального походження пригнічена. Імовірно, це є результатом недостатньої активації реакцій лімітованого протеолізу, каталітичної здатності протеолітичних ферментів, що зумовлені повсякденною діяльністю – активацією регуляторних механізмів контролю накопичення ЕЦМ. Створені умови для експансії ЕЦМ супроводжуються гіпоксією клітин, що може бути пов'язано з переходом до формування структурних і функціональних змін тканин зі стимуляцією надалі фібротичних процесів. Підвищення активності тоніну, ймовірно, є відбиттям активації тканинного шляху утворення ангіотензину II, що зумовлює розвиток вазоконстрикторних механізмів формування й прогресування кардіоваскулярних ускладнень [11].

Отже, стан кислотно-лужного балансу крові (pCO_2, pH крові) та активність чинників, що впливають на деградацію та експансію екстрацелюлярного матриксу (МеЕл, ЕЕл), загальної протеолітичної активності (АП), вазоконстрикторної дії (тонін), відіграють істотну роль у механізмах зниження насиченості киснем крові, що зумовлює розвиток такого ускладнення БЛД, як хронічна дихальна недостатність.

2) pCO_2 = 785,476 + (27,814 × МеЕл) – (44,346 × × ЕЕл) + (0,869 × SaO_2) – (112,277 × pH крові) – (2,270 × × тонін) + (144,538 × Ел) + (0,268 × ФНП-α)

R = 0,809, R^2 = 0,654, F=12,973, p < 0,001

Високий рівень коефіцієнта множинної кореляції (R = 0,809) та коефіцієнт детермінації (R^2 = 0,654) дають змогу припустити наявність «тісного» зв'язку між рівнем парціального тиску CO_2 крові й активністю протеїназ деструктивної та вазоконстрикторної дій, рівнем прозапального цитокіну – ФНП-α, що можна визнати проявом оксидативного стресу, одного з ключових моментів прогресування БЛД і формування кардіоваскулярної патології.

Активація ендотеліальної еластази в організмі людини має подвійний характер завдяки наявності в цієї ендопептидази прозапального і протизапального ефектів. Встановлено, що вона має літичну активність щодо цитокінів запалення (IL-1β, IL-2, IL-6, ФНП-α), блокує 1 і 3 рецептори комплемента, знижуючи міграцію Т-лімфоцитів і нейтрофілів до вогнища, гальмуючи їхні адгезивні якості. Прозапальні ефекти еластази визначаються здатністю посилювати запальні реакції, стимулювати IL-1β, IL-6, IL-8, ФНП-α, фрагментувати α-1 ІП на хемоатрактанти, які збільшують приплив нейтрофілів до місця патологічної реакції. Еластаза, яка вивільняється поліморфноядерними лейкоцитами, має високий позитивний заряд, і її катіонна природа може спричиняти пошкодження тканин унаслідок зміни заряду клітинної поверхні або збільшення зв'язування з мембранами клітин, компонентами позаклітинного матриксу [6]. Це може зумовлювати ураження не тільки легеневої тканини, але й скелетної мускулатури; при цьому хворий втрачає м'язову масу і силу, а самі міоцити зазнають виражених дистрофічних змін. Названі механізми призводять до обмеження стерпності фізичного навантаження в пацієнтів із БЛД через низький анаеробний поріг. При цьому істотно погіршуються показники функції зовнішнього дихання та газів крові: знижуються швидкісні показники та виникає гіпоксемія та гіперкапнія [7,14].

3) pH крові = 7,654 – (0,00374 × P ЛА) – (0,00389 × × pCO_2) + (0,0736 × МеЕл) – (0,113 × α-2МГ) + (0,0730 × × кальпаїни)

R = 0,814, R^2 = 0,662, F =19,570, p < 0,001

Результати доводять, що рівень pH крові залежить від P ЛА, активності протеїназ апоптогенної та деструктивної дій разом з їхнім інгібітором – α-2МГ.

Активність α-2-МГ, який є основним інгібітором протеїназ, що досліджуються, має односпрямований характер змін у крові – підвищення рівня інгібітора в дітей з бронхолегеневою дисплазією. Рівень α-2-МГ у сироватці крові може свідчити про його активне використання як інгібітора кальпаїнів, тобто бере участь у патологічних процесах без активації апоптогенних і деструктивних змін у клітинах.

Зростання активності кальпаїнів у сироватці крові хворих 2 групи може бути пов'язане з переходом до формування структурних і функціональних змін у легеневій тканині або судинах. Знижена активність кальпаїнів у дітей 1 та 3 груп може свідчити про їх витрачання при загостренні захворювання й, імовірно, зумовлена активацією окисних процесів, тому що окислювач здатний модулювати кальпаїн-індукований протеоліз шляхом прямого окислення цистеїна в активному центрі.

4) P ЛА = 323,704 + (0,103 × ЧСС) – (0,116 × pCO_2) – (46,213 × pH крові) + (10,628 × ЕЕл) + (0,306 × ЕІА α-1-ІП) + + (3,973 × ТІА α-1-ІП) – (0,737 × хімаза) + (4,861 × кальпаїни) + (14,711 × АП)

R = 0,590, R^2 = 0,348, F =2,722, p < 0,01

Рівень коефіцієнта множинної регресії (R = 0,590) показує наявність статистично значущого зв'язку (p < 0,01) між рівнем середнього тиску в ЛА та pCO_2

(p < 0,05), pH крові (p = 0,003), ЧСС (p = 0,03), ЕЕл (p < 0,05), ЕІА α-1-ІП (p < 0,05), ТІА α-1-ІП (p < 0,05), хімази (p < 0,05), кальпаїнів (p < 0,05), АП (p < 0,05). Коефіцієнт детермінації (R^2 = 0,348) дає змогу стверджувати, що підвищення рівня середнього тиску в легеневій артерії у хворих на БЛД на 34,8 % зумовлене зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

Гіпоксична легенева вазоконстрикція опосередковується іонами кальцію, які проникають у гладенькоміязові клітини легеневих артерій та артеріол при стимуляції вивільнення ангіотензина II. Це призводить до порушення рівня кальційзалежних протеїназ – кальпаїнів, один з яких, m-кальпаїн, що здатний безпосередньо активувати ефекторну каспазу 3, – один із ключових ферментів апоптозу. Отже, стан кислотно-лужного балансу крові, активність протеїнази вазоконстрикторної (хімази), апоптогенної (кальпаїнів) дій, загальної протеолітичної активності та їхніх інгібіторів відіграють важливу роль у патогенезі підвищення рівня середнього тиску в ЛА, сприяють розвитку вазоконстрикторних механізмів формування й прогресування кардіоваскулярних ускладнень, що зумовлює розвиток вторинної легеневої гіпертензії та надалі може бути пов'язано з формуванням легеневого серця [11,12]. Для патогенезу хронічного легеневого серця характерний розвиток гіпобіозу (гіпоксія і гіпоксемія), вазоконстрикції, посилення надходження кальцію в гладкоміязові клітини легеневих судин [12]. Гіпобіоз супроводжується звуженням і зниженням проникності легеневих судин, що пов'язують із підвищенням активності хімази, яка бере участь у розвитку вазоконстрикції, зменшенням рівня деструктивних ферментів – еластаз в легенях, зниженням активності кальційзалежних протеїназ – кальпаїнів у сироватці крові. Отже, розвиток хронічного легеневого серця може бути зумовлений гіпометаболічним статусом за участі хімази, еластази, особливо ендотеліальної, та кальпаїнів.

5) Hb = 143,810 – (0,194 × ЧСС) – (20,224 × × ЕЕл) + (179,736 × Ел) – (1,894 × хімаза)

R = 0,524, R^2 = 0,275, F =4,825, p < 0,02

Рівень коефіцієнта множинної регресії (R = 0,524) показує наявність статистично значущого зв'язку (p < 0,02) між рівнем гемоглобіну та ЧСС (p = 0,02), ЕЕл (p = 0,03), Ел (p = 0,003), хімази (p < 0,05). Коефіцієнт детермінації (R^2 = 0,275) дає можливість стверджувати: зниження рівня гемоглобіну у хворих на БЛД на 27,5 % зумовлений зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії. Ця модель демонструє наявність впливу на рівень гемоглобіну таких чинників, як частота серцевих скорочень, активність протеїназ вазоконстрикторної (хімази крові) та деструктивної (загальна й ендотеліальна еластаза) дій.

Одним із базових функціонально-компенсаторних симптомів ураження бронхолегеневої системи в дітей із БЛД є підвищення ЧДР понад 45–50 на хвилину і ЧСС понад 150 на хвилину. Наявність дихальних розладів і, відповідно, порушень газообміну пояснює високе діагностичне та прогностичне значення тахіпное й тахікардії в генезі ускладненого перебігу БЛД у дітей:

6) ЧДР = – 30,625 + (0,112 × ЧСС) – (0,770 × ЕІА α-1-ІП) + + (1,886 × хімаза) + (7,663 × ТІА α-1-ІП)

R = 0,517, R^2 = 0,268, F =4,656, p < 0,003

За одержаною моделлю ЧСС, активність протеїназ вазоконстрикторної дії та їхніх інгібіторів можна вважати незалежними чинниками, які мають істотний вплив на функціональний стан дихальної системи в пацієнтів із БЛД.

7) ЧСС = 376,267 + (0,703 × ЧДР) – (0,382 × гемоглобін) – (21,947 × ЕЕл) – (94,438 × НТПП) – (24,522 × × ТІА α-1-ІП) – (0,481 × IL-1ß) – (0,00506 × маса тіла при народженні)

R = 0,616, R^2 = 0,379, F = 4,183, p < 0,001

Ця модель показує наявність впливу на функціональний стан серцево-судинної системи таких чинників, як частота дихальних рухів, рівень гемоглобіну, активність протеїназ деструктивної (ЕЕл; p < 0,05) та вазоконстрикторної (НТПП; p = 0,004) дій з їхнім інгібітором (ТІА α-1-ІП; p = 0,004), рівень прозапального цитокіну – IL-1ß (p < 0,05) та маси тіла при народженні (p < 0,05). У патогенезі хронічних захворювань легень, у тому числі при БЛД, залучені в основному макрофаги та нейтрофіли, що пов'язано з розвитком оксидативного стресу, який надає захворюванню системний характер [4]. У результаті пошкоджень макрофаги, які циркулюють, і моноцити мігрують в ушкоджені місця, активуються та виділяють прозапальні цитокіни (насамперед ФНП-α, IL-1ß). Ці медіатори локально підвищують проникність судин, стимулюють ендотеліальну адгезію, активацію, міграцію нейтрофілів.

Нейтрофіли мають набір гідролітичних ферментів, що діють на всі структурні елементи поверхні клітин та екстрацелюлярного матриксу, серед них протеолітичні – еластаза, найбільш здатна до деструкції тканин [10,13–15].

Обговорення

Протягом клініко-біохімічного обстеження дітей із БЛД обрали параметри, що дали змогу оцінювати ступінь індивідуального ризику несприятливого перебігу захворювання: основні показники кислотно-лужного стану крові (парціальний тиск CO_2, pH крові), SaO_2, P ЛА, рівень Hb, частота серцевих скорочень і дихальних рухів. Як з'ясовано в дослідженні, на зазначені показники впливають складові системи протеїназа-інгібітор протеїназ і рівні прозапальних цитокінів, які беруть безпосередню активну участь у патологічному процесі, що врешті призводить до розвитку пневмофіброзу, а змінена активність протеїназ вазоконстрикторної, апоптогенної та деструктивної дії збільшує руйнівний потенціал і зумовлює посилення фібротичних процесів із втратою надалі функції органів і систем.

Висновки

1. Системний аналіз клінічного матеріалу в дітей із різними результатами захворювання в аспекті клініко-

ко-біохімічних взаємовідношень дає змогу виявити відокремлені маркери прогнозу результату захворювання: основні показники кислотно-лужного стану крові (парціальний тиск CO_2, pH крові), сатурація кисню, середній тиск у легеневій артерії, рівень гемоглобіну, частота серцевих скорочень і дихальних рухів, які залежать від компонентів системи протеїназа–інгібітор протеїназ і рівнів прозапальних цитокінів.

2. Оцінювання наведених параметрів дає змогу розробити індивідуальні програми персонального спостереження та тактики клінічного менеджменту, забезпечення персонального діагностичного, терапевтичного підходу, визначення ефективності комплексного лікування та реабілітації дітей із бронхолегеневою дисплазією.

3. Поширеність формування кардіоваскулярних ускладнень у хворих на бронхолегеневу дисплазію супроводжується відмінністю характеру активності чинників, які впливають на деградацію та експансію екстрацелюлярного матриксу, загальної протеолітичної активності, протеїназ вазоконстрикторної та апоптогенної дій, що відбувається на тлі змін кислотно-лужного стану крові.

Перспективи подальших досліджень полягають у необхідності поглибленого обстеження дітей із бронхолегеневою дисплазією для оцінювання стану системи протеїназ різної дії та їхніх інгібіторів у сироватці крові, активності прозапальних цитокінів, кислотно-лужного стану та рівня середнього тиску в легеневій артерії, що дасть змогу запобігти виникненню кардіоваскулярних ускладнень і розробити індивідуальний алгоритм клінічного спостереження за дітьми з бронхолегеневою дисплазією.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.04.2018
Після доопрацювання / Revised: 24.04.2018
Прийнято до друку / Accepted: 13.06.2018

Відомості про автора:
Черненко Л. М., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії № 1 та неонатології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:
Черненко Л. Н., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии № 1 и неонатологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about author:
Chernenko L. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics № 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

[1] Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort / W.S. Lapcharoensap, C. Gage, P. Kan, J. Profit, et al. // JAMA Pediatrics. – 2015. – Vol. 169. – Issue 2. – P. 143–676.
[2] Day C.L. Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again! / C.L. Day, R.M. Ryan // Pediatric Research. – 2017. – Vol. 81. – Issue 1–2. – P. 210–213.
[3] Prevention and management of bronchopulmonary dysplasia: lessons learned from the neonatal research network / K.A. Kennedy, C.M. Cotten, K.L. Watterberg, et al. // Seminars in Perinatology. – 2016. – Vol. 40. – Issue 6. – P. 348–355.
[4] Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.
[5] Baraldi E. Chronic lung disease after premature birth / E. Baraldi, M. Filippone // New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 357. – P. 1946–1955.
[6] Jobe A.H. Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia / A.H. Jobe // American Journal of Perinatology. – 2016. – Vol. 33. – Issue 11. – P. 1076–1078.
[7] Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants: A randomised controlled multicentre trial / U.H. Thome, O. Genzel-Boroviczeny, B. Bohnhorst, et al. // Lancet Respiratory Medicine. – 2015. – Vol. 3. – Issue 7. – P. 534–543.
[8] Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / J. Duan, X. Kong, Q. Li, et al. // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 3. – Issue 6. – P. 227–317.
[9] Hypertonicity contributes to seawater aspiration-induced lung injury: Role of hypoxia-inducible factor 1α / Z. Liu, B. Zhang, X.B. Wang, et al. // Experimental Lung Research. – 2015. – Vol. 41. – Issue 6. – P. 301–315.
[10] The levels of the neutrophil elastase in the amniotic fluid of pregnant women whose infants develop bronchopulmonary dysplasia / S. Ikeda, K. Kihira, A. Yokoi, et al. // Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2015. – Vol. 28. – Issue 4. – P. 479–483.
[11] Berkelhamer S.K. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia / S.K. Berkelhamer, K.K. Mestan, R.H. Steinhorn // Seminars in Perinatology. – 2013. –Vol. 37. – Issue 2. – P. 124–131.
[12] Nakanishi H. Impact of pulmonary hypertension on neurodevelopmental outcome in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: A cohort study / H. Nakanishi, A. Uchiyama, S. Kusuda // Journal of Perinatology. – 2016. – Vol. 36. – Issue 10. – P. 890–896.
[13] D'Angio C.T. Blood cytokine profiles associated with distinct patterns of bronchopulmonary dysplasia among extremely low birth weight infants / C.T. D'Angio, N. Ambalavanan, W.A. Carlo // Journal of Pediatrics. – 2016. – Vol. 174. – P. 45–51.
[14] Berkelhamer S.K. Developmental regulation of antioxidant enzymes and their impact on neonatal lung disease / S.K. Berkelhamer, K.N. Farrow // Antioxidants & Redox Signaling. – 2014. – Vol. 21. – Issue 13. – P. 1837–1848.
[15] Effects of the early administration of sivelestat sodium on bronchopulmonary dysplasia in infants: A retrospective cohort study / R. Ogawa, R. Mori, K. Iida, et al. // Early Human Development. – 2017. – Vol. 115. – P. 71–76.

References

[1] Lapcharoensap, W., Gage, S. C., Kan, P., Profit, J., Shaw, G. M., Gould, J. B., et al. (2015). Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatrics,* 169(2), e143676. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3676
[2] Day, C. L., & Ryan, R. M. (2017). Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again! *Pediatric Research,* 81(1–2), 210–213. doi: 10.1038/pr.2016.201
[3] Kennedy, K. A., Cotton, C. M., Watterberg, K. L., & Carlo, W. A. (2016) Prevention and management of bronchopulmonary dysplasia: Lessons learned from the neonatal research network. *Seminars in Perinatology,* 40(6), 348–355. doi: 10.1053/j.semperi.2016.05.010.
[4] Petrie, A., & Sabin C. (2015) *Naglyadnaya medicinskaya statistika [Medical Statistics at a Glance].* Moscow. [in Russian].
[5] Baraldi, E., & Filippone, M. (2007). Chronic lung disease after premature birth. *New England Journal of Medicine,* 357(19), 1946–1955. doi: 10.1056/NEJMra067279
[6] Jobe, A. H. (2016). Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Perinatology,* 33(11), 1076–1078. doi: 10.1055/s-0036-1586107
[7] Thome, U. H., Genzel-Boroviczeny, O., Bohnhorst, B., Schmid, M., Fuchs, H., Rohde, O., et al. (2015). Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants: A randomised controlled multicentre trial. *Lancet Respiratory Medicine,* 3(7), 534–543. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00204-0
[8] Duan, J., Kong, X., Li, Q., Hua, S., Zhang, S., Zhang, X., & Feng, Z. (2016). Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Scientific Reports,* 3(6), 227–317. doi: 10.1038/srep22717
[9] Liu, Z., Zhang, B., Wang, X. B., Li, Y., Xi, R. G., Han, F., et al. (2015). Hypertonicity contributes to seawater aspiration-induced lung injury: Role of hypoxia-inducible factor 1α. *Experimental Lung Research,* 41(6), 301–15. doi: 10.3109/01902148.2015.1030803
[10] Ikeda, S., Kihira, K., Yokoi, A., Tamakoshi, K., Miyazaki, K., & Furuhashi, M. (2015). The levels of the neutrophil elastase in the amniotic fluid of pregnant women whose infants develop bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine,* 28(4), 479–83. doi: 10.3109/14767058.2014.921674

[11] Berkelhamer, S. K., Mestan, K. K., & Steinhorn, R. H. (2013). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology,* 37(2), 124–131. doi: 10.1053/j.semperi.2013.01.009
[12] Nakanishi, H., Uchiyama, A., & Kusuda, S. (2016). Impact of pulmonary hypertension on neurodevelopmental outcome in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: A cohort study. *Journal of Perinatology,* 36(10), 890–896. doi: 10.1038/jp.2016.108
[13] D'Angio, C. T., Ambalavanan, N., Carlo, W. A., McDonald, S. A., Skogstrand, K., Hougaard, D. M., et al. (2016). Blood cytokine profiles associated with distinct patterns of bronchopulmonary dysplasia among extremely low birth weight infants. *Journal of Pediatrics,* 174, 45–51. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.058
[14] Berkelhamer, S. K., & Farrow, K. N. (2014). Developmental regulation of antioxidant enzymes and their impact on neonatal lung disease. *Antioxidants & Redox Signaling,* 21(13), 1837–1848. doi: 10.1089/ars.2013.5515
[15] Ogawa, R., Mori, R., Iida, K., Uchida, Y., Oshiro, M., Kageyama, M., et al. (2017). Effects of the early administration of sivelestat sodium on bronchopulmonary dysplasia in infants: A retrospective cohort study. *Early Human Development,* 115, 71–76. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.09.016

УДК: 616.233/.24-007.17-008.842.4-053.4

Критерії тривалості проведення протизапальної терапії в дітей, які хворі на бронхолегеневу дисплазію

Т. І. Степаненко*[1], І. М. Христосова[2], Г. В. Рукавиця[2]

[1]ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, [2]КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр здоров'я матері та дитини імені професора М. Ф. Руднєва» ДОР, м. Дніпро, Україна

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, недоношені діти, протизапальна терапія, інгаляційні кортикостероїди.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 214–218

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161494

***E-mail:** pediatria@i.ua

Мета роботи – розроблення критеріїв для визначення тривалості протизапальної терапії та показань для скасування інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) у дітей, які хворі на бронхолегеневу дисплазію.

Матеріали та методи. Обстежили 56 недоношених дітей першого року життя з середньоважкою (1 група) та важкою (2 група) «класичною» бронхолегеневою дисплазією (БЛД), які інгаляційно отримували будесонід. Групи дітей зіставні за гестаційним віком, масою тіла при народженні, статтю.

Ефективність терапії оцінювали за динамікою клінічних проявів, моніторуванням насичення крові киснем (SaO_2) у спокої та при навантаженні, капнографічним моніторингом, змінами на рентгенограмах грудної клітки.

Результати. Щомісячне спостереження протягом року за дітьми з БЛД показало, що під час протизапальної терапії ІКС у всіх дітей спочатку регресували клінічні прояви (в середньому протягом 2,5 місяця в дітей 1 групи та 4,5 місяця в дітей 2 групи), потім нормалізувалася насиченість киснем крові (в середньому протягом 3,0 та 5,5 місяця відповідно). Триваліше зберігалися зміни капнографічних показників (від 3 до 12 міс.). Зміни на рентгенограмах органів грудної клітки зберігалися від 9 до 12 місяців відповідно і не завжди відповідали регресу клінічних проявів.

Факторний аналіз дав змогу виділити критерії для скасування протизапальної терапії. Найбільш значущими були нормалізація частоти дихання та зменшення задишки, зниження SaO_2 при навантаженні не більше ніж на 10 %, зменшення нерівномірності вентиляційно-перфузійних відносин і тривалості часу видиху за даними T_{in}/T_{ex}. Зміни на рентгенограмах органів грудної клітки не мали істотного впливу на тривалість протизапальної терапії у дітей із БЛД.

Висновки. Тривалість терапії ІКС має бути індивідуалізована, враховуючи важкість БЛД, динаміку клінічних проявів, показники пульсоксиметрії у спокої та при навантаженні. Капнографічний моніторинг у дітей із БЛД дає змогу об'єктивно оцінити динаміку регресу обструкції бронхів і визначити індивідуальні терміни скасування ІКС. Постійний рентгенологічний контроль на амбулаторному етапі лікування дітей із БЛД не обов'язковий, оскільки регрес рентгенологічних проявів має повільний перебіг, не впливає на вибір і тривалість протизапальної терапії.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети, противовоспалительная терапия, ингаляционные кортикостероиды.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 214–218

Критерии длительности проведения противовоспалительной терапии у детей, больных бронхолегочной дисплазией

Т. И. Степаненко, И. Н. Христосова, А. В. Рукавица

Цель работы – разработка критериев для определения продолжительности противовоспалительной терапии и показаний для отмены ингаляционных кортикостероидов (ИКС) у детей, больных бронхолегочной дисплазией.

Материалы и методы. Обследовали 56 недоношенных детей первого года жизни со среднетяжелой (1 группа) и тяжелой (2 группа) «классической» бронхолегочной дисплазией (БЛД), которые получали ингаляционно будесонид. Группы детей сопоставимы по гестационному возрасту, массе тела при рождении, полу.

Эффективность терапии оценивали по динамике клинических проявлений, мониторингу насыщения крови кислородом (SaO_2) в покое и при нагрузке, капнографическому мониторингу, изменениям на рентгенограммах грудной клетки.

Результаты. Ежемесячное наблюдение в течение года за детьми с БЛД показало, что при проведении противовоспалительной терапии ИКС у всех детей сначала регрессировали клинические проявления (в среднем в течение 2,5 мес. у детей 1 группы и 4,5 мес. у детей 2 группы), затем нормализовались показатели насыщенности кислородом крови (в среднем в течение 3,0 и 5,5 мес. соответственно). Более длительно сохранялись изменения капнографических показателей (от 3 до 12 мес.). Изменения на рентгенограммах органов грудной клетки сохранялись от 9 до 12 месяцев и не всегда соответствовали регрессу клинических проявлений.

Факторный анализ позволил выделить критерии для отмены противовоспалительной терапии. Наиболее значимыми были нормализация частоты дыхания и уменьшение одышки, падение SaO_2 при нагрузке не более чем на 10 %, уменьшение неравномерности вентиляционно-перфузионных отношений и продолжительности времени выдоха по данным T_{in}/T_{ex}. Изменения на рентгенограммах органов грудной клетки не имели существенного влияния на продолжительность противовоспалительной терапии у детей с БЛД.

Выводы. Продолжительность терапии ИКС должна быть индивидуализирована с учетом тяжести БЛД, динамики клинических проявлений, показателей пульсоксиметрии в покое и при нагрузке. Капнографический мониторинг у детей с БЛД дает возможность объективно оценить динамику регресса обструкции бронхов и определить индивидуальные сроки отмены ИКС. Постоянный рентгенологический контроль на амбулаторном этапе лечения детей с БЛД не обязателен, так как регресс рентгенологических проявлений протекает медленно и не влияет на выбор и продолжительность противовоспалительной терапии.

Criteria for the duration of anti-inflammatory therapy in children with bronchopulmonary dysplasia

T. I. Stepanenko, I. M. Khrystosova, H. V. Rukavytsia

Key words: bronchopulmonary dysplasia, premature infants, therapy, inhalation, corticosteroids.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 214–218

Objective. To develop criteria for determining the duration of anti-inflammatory therapy and indications for withdrawal of inhaled corticosteroids (ICS) in children with bronchopulmonary dysplasia (BPD).

Materials and methods. A total of 56 premature infants with moderate to severe (group 1) and severe (group 2) "classical" bronchopulmonary dysplasia (BPD) who received inhaled budesonide were examined. The groups of children were comparable for gestational age, birth weight and matched for gender. The effectiveness of therapy was evaluated according to the dynamics of clinical manifestations, monitoring of blood oxygen saturation (SaO_2) at rest and during exercise, capnographic monitoring and chest radiography changes.

Results. Monthly observation of children with BPD during the year showed symptoms resolution in all children in the course of anti-inflammatory ICS therapy (on average within 2.5 months in the children of group 1 and within 4.5 months in the children of group 2), and then the parameters of SaO_2 were normalized (on average within 3 and 5.5 months, respectively). Capnographic changes remained longer (from 3 to 12 months). Chest radiographs showed changes within a period from 9 to 12 months and these changes did not always correspond to the symptoms resolution. The conducted factor analysis allowed to identify the criteria for withdrawal of anti-inflammatory therapy. The most significant criteria were the normalization of respiratory rate and reduction in dyspnea, a decrease in SaO_2 less than 10 % during exercise, a decrease in unevenness of ventilation-perfusion relations and expiratory time according to T_{in}/T_{ex} ratio. Changes in the chest radiographs did not have a significant effect on the duration of anti-inflammatory therapy in children with BPD.

Conclusions. Thus, the duration of ICS therapy should be individualized taking into account the severity of BPD, the dynamics of clinical manifestations, and the indicators of pulse oximetry at rest and during exercise. Capnography monitoring in children with BPD provides an opportunity to assess objectively the dynamics of bronchial obstruction resolution and to determine the individual terms for withdrawal of ICS. Constant X-ray control is not necessary at the outpatient stage of treatment for children with BPD, as the signs of radiographic recovery are slow and do not influence the choice and duration of anti-inflammatory therapy.

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) за останні роки перестала бути тільки неонатальною проблемою. Хворі на БЛД діти після виписування з неонатального стаціонара потребують тривалої терапії у зв'язку з персистуючою бронхообструкцією, стійкими фізикальними змінами в легенях, що пов'язані з інтерстиціальним фіброзом, гіперплазією гладких м'язів термінальних дихальних шляхів, запальними змінами слизової бронхів і пошкодженням миготливого епітелію [1,2,7,11]. Саме запальний процес відіграє важливу роль у збереженні персистуючої бронхообструкції. При дослідженні бронхоальвеолярного лаважу, індукованого мокротиння в дітей із БЛД виявляли підвищений вміст нейтрофілів, підвищення концентрації прозапальних цитокінів (IL1, IL6, IL8, TNF-a), а також підвищену активність еластази, фібронектину, що є підґрунтям для призначення протизапальної терапії [4,5,13].

Препаратами, що мають найбільш виражені протизапальні властивості, є кортикостероїди. Механізм протизапальної дії кортикостероїдів пов'язаний з активацією процесів транскрипції генів та утворенням білків, що мають протизапальний ефект (ліпокортин-1, b2-адренорецептори, нейтральна ендопептидаза тощо), взаємодією гормонорецепторного комплексу з факторами транскрипції (протеїн-1, NF-kB тощо), які активуються під впливом медіаторів запалення, оксидантів і вірусів (позагеномний ефект) [3,10,14]. Результатом цього є гальмування транскрипції «запальних» генів і зниження синтезу прозапальних медіаторів (цитокінів, оксиду азоту, молекул адгезії тощо). Такий механізм дії властивий системним та інгаляційним кортикостероїдам (ІКС) [5,6,8]. Численні дослідження, що присвячені застосуванню дексаметазону в лікуванні БЛД, показали його небезпеку щодо віддалених неврологічних наслідків [2,14,15]. Щодо застосування ІКС для лікування БЛД дані суперечливі, їхня ефективність і безпека донині дискутуються [6,8,12]. Однак на етапі амбулаторного лікування дітей, які хворі на БЛД, альтернативи ІКС немає. Відсутність клінічних протоколів лікування хворих на БЛД як у неонатальному, так і в постнеонатальному періодах призводить до того, що хворі часто отримують необґрунтовано тривале лікування ІКС або протизапальну терапію взагалі не призначають. Більшість дослідників рекомендують проводити лікування ІКС від 3 до 12 місяців [2,4]. У деяких джерелах фахової літератури рекомендують скасовувати ІКС, коли дитина при гострих респіраторних захворюваннях не має явищ бронхіальної обструкції [3], але не всі діти з БЛД хворіють на гострі респіраторні інфекції. Показниками, які могли бути покладені в основу визначення тривалості протизапальної терапії, є прозапальні цитокіни, але у клінічній практиці педіатра, сімейного лікаря визначення цих показників обмежене та пов'язане з взяттям крові. Тому потрібно визначити клінічні критерії, функціональні методи контролю терапії ІКС у дітей із БЛД, доступні в повсякденній практиці лікаря.

Мета роботи

Розроблення критеріїв для визначення тривалості протизапальної терапії та показань для скасування ІКС.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 56 дітей першого року життя з «класичною» БЛД, які перебували на диспансерному обліку в катамнестичному кабінеті КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр здоров'я матері та дитини імені професора М. Ф. Руднєва» ДОР. Серед обстежених 34 дитини мали середньоважку (1 група), а 22 – важку форму БЛД (2 група). Діагноз БЛД встановлювали за критеріями

Jobe та Bancalary [9]. У дослідження не залучали дітей із вродженими вадами розвитку легень і серця (крім відкритої артеріальної протоки та відкритого овального вікна), важкими ураженнями ЦНС, а також дітей із «новою» БЛД, оскільки в них провідним фактором ураження легень є не запальний процес, а порушення процесів альвеолізації легень. Дітей із легкою формою БЛД також не залучали в дослідження, бо вони на амбулаторному етапі лікування не мали проявів бронхіальної обструкції та не потребували медикаментозної терапії.

Усі діти народилися недоношеними в терміні гестації від 26 до 32 тижнів, з першої доби життя перебували на штучній вентиляції легень, тривалість якої становила від 7 до 45 днів (у середньому 26 днів), отримували куросурф. Групи дітей зіставні за статтю, масою при народженні. Всі діти з важкою БЛД у відділенні інтенсивної терапії та реанімації отримували короткотривалі курси дексаметазону, серед них 6 (27,3 %) потребували повторного введення дексаметазону з призначенням надалі ІКС. Серед дітей із середньоважкою БЛД тільки 5 (14,7 %) отримували лікування дексаметазоном у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, а ІКС призначали у відділенні другого етапу виходжування недоношених дітей. Показання для призначення ІКС – наявність клінічних проявів обструкції бронхів.

Усі діти, які перебували під спостереженням, отримували препарат будесонід інгаляційно через небулайзерний інгалятор у дозі 0,125 мг двічі на добу. При недостатній ефективності дозу підвищували до 0,25 мг двічі на добу. Тривалість терапії – від 2 до 12 місяців. Ефективність терапії оцінювали кожного місяця до віку 1 рік за регресом клінічних симптомів (зникнення сухих, «свистячих» хрипів, зменшення або зникнення крепитуючих хрипів, зменшення подовженості видиху, зниження частоти дихання у спокої (менше ніж 60 на хвилину), зменшення вираженості западання поступливих місць грудної клітки; за даними моніторингу насиченості крові киснем (SaO_2) у спокої та при навантаженні за даними пульсоксиметрії; капнографічного моніторингу за допомогою портативного апарата «Capnos» фірми Medlab через носові канюлі під час сну з аналізом показників величини концентрації CO_2 в кінці видиху ($EтCO_2$), кута нахилу альвеолярної фази кривої (кут α) та ступеня нахилу альвеолярної фази капнограми $\Delta P_{CO2}/\Delta t$, співвідношення часу вдиху та видиху (Tin\Tex); змін на рентгенограмах органів грудної клітки (зменшення гіперінфляції, тяжистості тощо).

Первинний статистичний матеріал обробили методом багатофакторного аналізу (комп'ютерна програма ELEX, 2010). Статистично значуща відмінність за ознаками оцінювали, використовуючи критерій Стьюдента.

Результати

На початку спостереження всі діти мали клінічні ознаки порушення бронхіальної прохідності: експіраторна чи змішана задишки при фізичному навантаженні, подовження видиху, свистячі хрипи, збільшення передньо-заднього розміру грудної клітки, втягнення грудної клітки, помірне тахіпное. Під час обстеження в цих дітей виявляли зниження SaO_2 при фізичному навантаженні (плач, смоктання) на 15–20 % від SaO_2 у спокої (до 86,2 ± 4,8 % у дітей першої групи та до 78,5 ± 9,6 % у дітей другої групи), рентгенологічно визначили помірні фіброзні тяжі в легенях, гіперінфляцію та підсилення легеневого малюнка. Протягом капнографічного обстеження в дітей обох груп виявляли низьку інтенсивність легеневої вентиляції ($EтCO_2$ у дітей 1 групи становив 27,8 ± 1,7 мм рт. ст., у дітей другої групи – 23,3 ± 1,9 мм рт. ст., $p < 0,05$), нерівномірність вентиляційно-перфузійних відношень (кут α та відношення $\Delta P_{CO2}/\Delta t$ у першій групі становили 52,26 ± 5,20 та 19,60 ± 7,21 проти 58,90 ± 3,80 та 25,80 ± 4,70 у другій групі відповідно, $p < 0,05$), подовження часу видиху за даними T_{in}/T_{ex} у дітей обох груп.

Застосування будесоніду у 29 (85,3 %) дітей першої групи супроводжувалося вірогідною позитивною динамікою всіх клінічних проявів захворювання в перші 2–3 місяці лікування ІКС: відновлювалася нормальна частота дихання, зникали задишка при навантаженні та свистячі хрипи, зменшувалися втягнення грудної клітки (*табл. 1*).

Це супроводжувалося зменшенням ступеня гіперінфляції та фіброзних змін у легенях на рентгенограмах грудної клітки (при незмінно підвищеній прозорості), вірогідним зменшенням гіпоксемії за даними сатурації кисню (*табл. 2*). При фізичному навантаженні SaO_2 знижувалася не більше ніж на 10–12 %.

Найбільш показовими були зміни капнографічних показників (*табл. 2*). Уже на 2 місяці протизапальної терапії в дітей першої групи збільшувалася інтенсивність легеневої вентиляції $EтCO_2$, зменшувалася нерівномірність вентиляційно-перфузійних відношень і нормалізувався показник часу видиху за даними T_{in}/T_{ex}. Така позитивна динаміка хвороби дала змогу скасувати гормональну терапію через 2–3 місяці в більшості дітей. У 5 (14,7 %) дітей регрес клінічних симптомів у перші 3 місяці застосування ІКС був менш швидким, і тривалість лікування в них становила від 4 до 6 міс. Аналіз причин тривалішої протизапальної терапії в цих дітей показав, що у 3 із них був синдром зригування, який супроводжувався мікроаспірацією, 2 дитини часто хворіли на ГРЗ, що зумовлювало загострення БЛД.

Аналіз ефективності протизапальної терапії ІКС у дітей другої групи показав, що тільки 3 (13,6 %) дітей мали позитивну динаміку клініко-функціональних показників у перші 3 місяці лікування (*табл. 1*). Більшість дітей із важкою БЛД потребували тривалої протизапальної терапії (в середньому 5,5 ± 1,2 місяця). Регрес клінічних проявів був дуже повільний, довго зберігалися втягнення грудної клітки (у середньому до 4,5 ± 0,8 місяця), задишка змішаного характеру у спокої та при навантаженні, тахіпное. Моніторинг SaO_2 показав, що діти другої групи мали тривале збереження гіпоксемії (в середньому 4,2 ± 1,3 місяця), особливо посилюючись при фізичному навантаженні – зниження SaO_2 було на понад 20 % (*табл. 3*).

Капнографічний моніторинг дітей другої групи показав дуже повільне підвищення інтенсивності легеневої вентиляції, зменшення нерівномірності вентиляційно-перфузійних відношень і збереження подовженого часу видиху за даними T_{in}/T_{ex}. На рентгенограмах дітей із важкою БЛД утримувалися грубі фіброзні тяжі, сітчастість легеневого малюнка, зменшення прозорості легеневої тканини. У 5 (22,7 %) дітей другої групи

Таблиця 1. Динаміка респіраторних порушень у хворих на бронхолегеневу дисплазію при застосуванні будесоніду

Клінічні прояви	1 група (n = 34)			2 група (n = 22)		
	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Тахіпное у спокої	18 (52,9 %)	2 (5,9 %)*	–	18 (81,8 %)	9 (40,9 %)*	4 (18,2 %)*
Задишка при навантаженні	12 (35,3 %)	3 (8,8 %)*	–	20 (90,1 %)	16 (72,7 %)	8 (36,4 %)*
Ретракції грудної клітки	8 (23,5 %)	–	–	15 (68,1 %)	8 (36,4 %)*	4 (18,2 %)*
Подовження видиху	4 (11,7 %)	–	–	18 (81,8 %)	12 (54,5 %)*	8 (36,4 %)*
Стійкі хрипи над легенями	6 (17,6 %)	3 (8,8 %)*	–	18 (81,8 %)	9 (40,9 %)*	6 (27,3 %)*

*: $p < 0,01$.

Таблиця 2. Динаміка капнографічних показників і сатурації кисню в дітей першої групи при лікуванні будесонідом

Параметри	На початку лікування	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців
SaO_2	89,6 ± 3,4 %	93,6 ±5,2 %*	95,8 ± 6,9	96,2 ± 3,8
$EtCO_2$	27,8 ± 1,7	36,8 ± 2,8*	37,9 ± 3,2	40,8 ± 3,6
Кут α	52,26 ± 5,20	48,7 ± 4,6*	44,5 ± 3,8	42,6 ± 6,2
$\Delta P_{CO2}/\Delta t$	27,9 ± 4,8	23,6 ± 5,6*	21,8 ± 4,6	20,6 ± 6,7
$T_{in}\backslash T_{ex}$	0,67 ± 0,12	0,48 ± 0,03*	0,44 ± 0,13	0,42 ± 0,07

*: $p < 0,05$.

Таблиця 3. Динаміка капнографічних показників і сатурації кисню в дітей другої групи при лікуванні будесонідом

Параметри	На початку лікування	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців
SaO_2	84,5 ± 6,3 %	89,4 ±4,8 %	90,2 ± 5,3*	94,1 ± 4,8
$EtCO_2$	23,3 ± 2,5	25,5 ± 3,4	29,8 ± 3,7*	32,8 ± 4,2
Кут α	58,9 ± 3,8	55,6 ± 5,1	48,4 ± 2,7*	47,7 ± 2,9
$\Delta P_{CO2}/\Delta t$	25,8 ± 4,7	24,8 ± 3,4	23,6 ± 3,9	20,6 ± 6,7*
Tin\Tex	0,69 ± 0,11	0,56 ± 0,17*	0,51 ± 0,08	0,48 ± 0,11

*: $p < 0,05$.

протизапальна терапія ІКС була неефективна в результаті превалювання важких фіброзних змін легеневої паренхіми.

Обговорення

Спостереження за хворими на БЛД показало, що під час протизапальної терапії ІКС у всіх дітей спочатку регресували клінічні прояви (в середньому протягом 2,5 ± 0,9 місяця в дітей 1 групи та 4,5 ± 1,5 місяця в дітей 2 групи), потім нормалізувалася насиченість киснем крові (в середньому протягом 3,0 ± 0,5 та 5,5 ± 1,4 місяця відповідно). Триваліше зберігалися зміни капнографічних показників (від 3,0 ± 0,7 до 9,0 ± 2,8 місяця відповідно). Зміни на рентгенограмах органів грудної клітки зберігалися від 9 до 12 місяців відповідно та не завжди відповідали регресу клінічних проявів. Тривале збереження змін на рентгенограмах органів грудної клітки визначали й інші дослідники [3,4].

Факторний аналіз показав критерії для визначення тривалості протизапальної терапії та показань для скасування ІКС. Серед клінічних критеріїв найбільшу вагу мали нормалізація частоти дихання за одну хвилину (r = 0,69) та зменшення подовженості видиху (r = 0,59). Серед функціональних показників найбільшу вагу мали зниження SaO_2 при навантаженні не більше ніж на 10 % (r = 0,71), зменшення нерівномірності вентиляційно-перфузійних відношень (r = 0,62) і збереження подовженого часу видиху за даними T_{in}/T_{ex} (r = 0,68). Такі клінічні прояви, як ретракції грудної клітки, задишка при навантаженні, стійкі хрипи над легенями, а також зміни на рентгенограмі органів грудної клітки не мали значущого впливу на тривалість протизапальної терапії в дітей із БЛД. Цей факт можна пояснити тим, що ці прояви пов'язані не тільки з наявністю вентиляційних порушень, але і з рестрикцією легень внаслідок інтерстиціального фіброзу [1,2,11].

Висновки

1. Тривалість терапії ІКС має бути індивідуалізована, враховуючи важкість БЛД, динаміку клінічних проявів, показників пульсоксиметрії у спокої та при навантаженні. Нормалізація частоти дихання та зниження SaO_2 при навантаженні не більше ніж на 10 % можуть бути критеріями для скасування протизапальної терапії.

2. Капнографічний моніторинг у дітей із БЛД дає можливість об'єктивно оцінити динаміку регресу обструкції бронхів і визначити індивідуальні терміни скасування ІКС.

3. Постійний рентгенологічний контроль на амбулаторному етапі лікування дітей із БЛД не обов'язковий, оскільки регрес рентгенологічних проявів має повільний перебіг і не впливає на вибір і тривалість протизапальної терапії.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку безпечних засобів лікування бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей для профілактики формування хронічної бронхолегеневої патології.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.04.2018
Після доопрацювання / Revised: 04.06.2018
Прийнято до друку / Accepted: 13.06.2018

Відомості про авторів:
Степаненко Т. І., канд. мед. наук, асистент каф. педіатрії 3 та неонатології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
Христосова І. М., лікар відділення другого етапу виходжування недоношених дітей, КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр здоров'я матері та дитини імені професора М. Ф. Руднєва» ДОР, м. Дніпро, Україна.
Рукавиця Г. В., лікар відділення другого етапу виходжування недоношених дітей, КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр здоров'я матері та дитини імені професора М. Ф. Руднєва» ДОР, м. Дніпро, Україна.

Сведения об авторах:
Степаненко Т. И., канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии 3 и неонатологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», г. Днипро.
Христосова И. Н., врач отделения второго этапа выхаживания недоношенных детей, КУ «Днепропетровский специализированный клинический медицинский центр здоровья матери и ребенка имени профессора М. Ф. Руднева» ДОС, г. Днипро, Украина.
Рукавица А. В., врач отделения второго этапа выхаживания недоношенных детей, КУ «Днепропетровский специализированный клинический медицинский центр здоровья матери и ребенка имени профессора М. Ф. Руднева» ДОС, г. Днипро, Украина.

Information about authors:
Stepanenko T. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, SI "Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.
Khrystosova I. M., MD, Doctor of the Department of the Second Stage of Nursing Preterm Infants, PI "Professor M. F. Rudniev Dnepropetrovsk Specialized Clinical Medical Mather and Child Center, DRC", Dnipro, Ukraine.
Rukavytsia H. V., MD, Doctor of the Department of the Second Stage of Nursing Preterm Infants, PI "Professor M. F. Rudniev Dnepropetrovsk Specialized Clinical Medical Mather and Child Center, DRC", Dnipro, Ukraine.

Список літератури

[1] Биковська О.А. Бронхолегенева дисплазія: патоморфологічні особливості розвитку у глибоко недоношених дітей / О.А. Биковська // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2014. – Т. 4. – №1. – С. 44–48.
[2] Бронхолегенева дисплазія: неонатальний та постнеонатальний моніторинг : навчальний посібник / Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова, В.Ф. Лапшин та ін. – К. : Видавець Заславський О.Ю., 2015. – 244 с.
[3] Бронхолегочная дисплазия у детей: клиника, диагностика, исходы / А.С. Панченко, И.Н. Гаймоленко, О.А. Тихоненко и др. // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – №1. – С. 175–183.
[4] Овсянников Д.Ю. Пульмонологическая реабилитация детей с бронхолегочной дисплазией: проблемы и решения / Д.Ю. Овсянников // Детская и подростковая реабилитация. – 2017. – №1(29). – С. 10–18.
[5] Анализ эффективности противовоспалительной терапии у детей с бронхолегочной дисплазией / А.С. Сенаторова, Л.Н. Черненко, Г.Р. Муратов и др. // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – №1(66). – С. 52–55.
[6] Airway administration of corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a meta-analysis with trial sequential analysis / Z.Q. Zhang, Y. Zhong, X.M. Huang, et al. // BMC Pulm. Med. – 2017. – Vol. 17. – Issue 1. – P. 207.
[7] Bowen P. Management of bronchopulmonary dysplasia / P. Bowen, N. Maxwell // Ped. and Child Health. – 2014. – Vol. 24. – Issue 1. – P. 27–31.
[8] Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia / D. Bassler, R. Plavka, E.S. Shinwell, et al. // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373. – Issue 16. – P. 1497–1506.
[9] Jobe A.H. Bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe, E. Bancalari // Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – Vol. 163. – Issue 7. – P. 1723–9.
[10] Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / L.W. Doyle, J.L. Cheong, R.A. Ehrenkranz, H.L. Halliday // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 10.
[11] Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia / J. Check, N. Gotteiner, X. Liu, et al. // J Perinatology. – 2013. – Vol. 33. – Issue 7. – P. 553–7.
[12] Inhaled Corticosteroids for Bronchopulmonary Dysplasia: A Meta-analysis / E.S. Shinwell, I. Portnov, J.J. Meerpohl, et al. // Pediatrics. December. – 2016. – P. 138. – Issue 6. – pii: e20162511.
[13] Inflammatory mediator patterns in tracheal aspirate and their association with bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight neonates / K.R. Schneibel, A.M. Fitzpatrick, X-D. Ping, et al. // J Perinatology. – 2013. – Vol. 33. – Issue 5. – P. 383–387.
[14] Patra K. Neurodevelopmental impact of hydrocortisone exposure in extremely low birth weight infants: outcomes at 1 and 2 years / K. Patra, M.M. Greene, J.M. Silvestri // J Perinatology. – 2015. – Vol. 35. – Issue 1. – P. 77.
[15] Death or neurodevelopmental impairment at 18 to 22 months in a randomized trial of early dexamethasone to prevent death or chronic lung disease in extremely low birth weight infants / A.R. Stark, W.A. Carlo, B.R. Vohr, et al. // J Pediatr. – 2014. – Vol. 164. – Issue 1. – P. 34–39.

References

[1] Bykovskaya, O. A. (2014). Bronholeheneva dysplaziia: patomorfolohichni osoblyvosti rozvytku u hlyboko nedonoshenykh ditei [Bronchopulmonary dysplasia: pathomorphological peculiarities of development in very preterm infants]. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna*, 4(1), 44–48. [in Ukrainian].
[2] Senatorova, H. S., Lohvinova, O. L., Lapshyn, V. F., Muratov, G. R., & Bashkirova, N. V. (2015). *Bronkholeheneva dysplaziia: neonatalnyi ta postneonatalnyi monitorynh* [*Bronchopulmonary dysplasia: neonatal and post-neonatal monitoring*]. Kyiv. [in Ukrainian].
[3] Panchenko, A. S., Gajmolenko, I. N., Tikhonenko, O. A., & Ignat'eva, A. V. (2013). Bronholegochnaya displaziya u detej: klinika, diagnostika, iskhody [Bronchopulmonary dysplasia in children: clinic, diagnosis, outcomes]. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*, 1, 175–183. [in Russian].
[4] Ovsyannikov, D. Yu. (2017). Pulmonologicheskaya reabilitaciya detej s bronkholegochnoj displaziej: problemy i resheniya [Pulmonologic rehabilitation of children with bronchopulmonary dysplasia: problems and solutions]. *Detskaya i podrostkovaya reacilitatsiya,* 1(29), 10–18 [in Russian].
[5] Senatorova, G. S., Chernenko, L. M., Muratov, G. R., & Bashkirova, N. V. (2015). Analiz e'ffektivnosti protivovospalitel'noj terapii u detej s bronkholegochnoj displaziej [Analyses of efficacy of anti-inflammatory therapy at children with bronchopulmonary dysplasia]. *Medytsyna sogodni i zavtra*, 1(66), 52–55. [in Russian].
[6] Zhang, Z. Q., Zhong, Y., Huang, X. M., & Du, L. Z. (2017) Airway administration of corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Pulm. Med.*, 17(1), 207. doi: 10.1186/s12890-017-0550-z
[7] Bowen, P., & Maxwell, N. (2014). Management of bronchopulmonary dysplasia. *Ped. and Child Health*, 24(1), 27–31. doi: https://doi.org/10.1016/j.paed.2013.06.007
[8] Bassler, D., Plavka, R., Shinwell, E. S., Hallman, M., Jarreau, P. H., Carnielli, V., et al. (2015). Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.*, 373(16), 1497–1506. doi: 10.1056/NEJMoa1501917
[9] Jobe, A. H., & Bancalari, E. (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.*, 163(7), 1723–9.
[10] Doyle, L. W., Cheong, J. L., Ehrenkranz, R. A., & Halliday, H. L. (2017) Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.*, 10.
[11] Check, J., Gotteiner, N., Liu, X., Su, E., Porta, N., Steinhorn, R., & Mestan, K. K. (2013). Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatology,* 33(7), 553–7. doi: 10.1038/jp.2012.164
[12] Shinwell, E. S., Portnov, I., Meerpohl, J. J., Karen, T., & Bassler, D. (2016). Inhaled Corticosteroids for Bronchopulmonary Dysplasia: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 138(6), pii: e20162511
[13] Schneibel, K. R., Fitzpatrick, A. M., Ping, X-D., Brown, L. -A. S., & Gauthier, T. W. (2013). Inflammatory mediator patterns in tracheal aspirate and their association with bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight neonates. *J Perinatology*, 33(5), 383–387. doi: 10.1038/jp.2012.125
[14] Patra, K., Greene, M. M., & Silvestri, J. M. (2015) Neurodevelopmental impact of hydrocortisone exposure in extremely low birth weight infants: outcomes at 1 and 2 years. *J Perinatology*, 35(1), 77–81. doi: 10.1038/jp.2014.133
[15] Stark, A. R., Carlo, W. A., Vohr, B. R., Papile, L. A., Saha, S., Bauer, C. R., et al. (2014). Death or neurodevelopmental impairment at 18 to 22 months in a randomized trial of early dexamethasone to prevent death or chronic lung disease in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.*, 164(1), 34–39. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.027

УДК: 616.89-008.454+159.942.5: 616.62-002

Тривожно-депресивні прояви та їхній зв'язок із соматичною симптоматикою в пацієнтів з інтерстиційним циститом

Б. С. Божук[1], М. С. Степанченко[2], Д. О. Ассонов*[3]

[1]Навчально-науковий інститут медицини, Університет «КРОК», м. Київ, Україна, [2]Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна, [3]Київський міський клінічний госпіталь ветеранів війни, Україна

Інтерстиційний цистит – важлива не тільки медична, але і соціальна проблема, адже може призводити до втрати працездатності, появи невротичних станів, позбавити повноцінного сну, змінити поведінку. Дослідження та оцінювання тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з інтерстиційним циститом дасть змогу краще зрозуміти особливості та структуру психічної складової в симптоматиці цієї патології та розробити найбільш адекватну стратегію лікування із залученням фахівця у сфері психічного здоров'я для роботи в парі з урологом.

Мета роботи – оцінити тривожно-депресивні прояви та їхній зв'язок із соматичною симптоматикою в пацієнтів з інтерстиційним циститом.

Матеріали та методи. Обстежили 44 пацієнти (38 жінок, 6 чоловіків) із діагнозом інтерстиційний цистит/сечоміхуровий больовий синдром. Для оцінювання соматичних проявів і впливу симптомів на якість життя використали опитувальники Genitourinary Pain Index (GUPI), O'Leary-Sant, Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale (PUF). Для оцінювання психічних проявів використали шкалу депресії Бека, тест Спілбергера.

Результати. Виявили, що 5 осіб мали низький ступінь реактивної тривожності, 11 – помірний ступінь, 28 – високу реактивну тривожність; 9 осіб мали низьку особистісну тривожність, 18 – помірну, 17 обстежених – високу особистісну тривожність. Не встановили кореляцію показників реактивної та особистісної тривожності з результатами опитувальника GUPI, шкали PUF, опитувальника O'Leary-Sant. 22 особи мали легкі депресивні прояви, у 22 осіб – відсутні депресивні симптоми. Визначили зворотну кореляцію між ступенем вираженості симптоматики за опитувальником GUPI та ступенем тяжкості депресії ($rs = -0,28$, $p < 0,1$). Виявили пряму кореляцію між негативним впливом на якість життя та ступенем тяжкості депресії ($rs = +0,253$, $p < 0,1$).

Висновки. Інтерстиційний цистит завжди супроводжується тривожно-депресивною симптоматикою, і тривожна симптоматика більш притаманна та виражена, ніж депресивна. Тяжка симптоматика може бути передумовою розвитку тривожно-депресивних розладів у пацієнтів, однак не є прямою причиною їх виникнення. Особистісна тривожність не є фактором ризику для ранньої появи захворювання та подовження його тривалості, як і більш рання чи пізня поява та довша тривалість інтерстиційного циститу не є передумовою посилення реактивної тривожності. Ступінь тяжкості депресії прямо залежить від негативного впливу соматичних симптомів на якість життя. Комплексний підхід із залученням до діагностики та лікування фахівця у сфері психічного здоров'я може суттєво підвищити ефективність терапії інтерстиційного циститу.

Ключові слова: тривога, депресія, інтерстиційний цистит.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 219–224

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161498

***E-mail:** dmitryassonov@gmail.com

Тревожно-депрессивные проявления и их связь с соматической симптоматикой у пациентов с интерстициальным циститом

Б. С. Божук, М. С. Степанченко, Д. А. Ассонов

Интерстициальный цистит – важная не только медицинская, но и социальная проблема, ведь может приводить к потере работоспособности, появлению невротических состояний, лишению полноценного сна и изменению поведения. Исследование и оценка тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с интерстициальным циститом позволит понять особенности и структуру психической составляющей в симптоматике данной патологии и разработать наиболее адекватную стратегию лечения с привлечением специалиста в области психического здоровья для работы в паре с урологом.

Цель работы – оценить тревожно-депрессивные проявления и их связь с соматической симптоматикой у пациентов с интерстициальным циститом.

Материалы и методы. Обследовали 44 пациента (38 женщин, 6 мужчин) с диагнозом интерстициальный цистит/болевой синдром мочевого пузыря. Для оценки соматических проявлений и влияния симптомов на качество жизни использованы опросники Genitourinary Pain Index (GUPI), O'Leary-Sant, Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale (PUF). Для оценки психических проявлений использованы шкала депрессии Бека, тест Спилбергера.

Результаты. Установили, что 5 обследованных имели низкую степень реактивной тревожности, 11 – умеренную степень, 28 – высокую реактивную тревожность; 9 обследованных имели низкую личностную тревожность, 18 – умеренную, 17 обследованных – высокую личностную тревожность. Не установлена корреляция показателей реактивной и личностной тревожности с результатами опросника GUPI, шкалы PUF, опросника O'Leary-Sant. 22 обследованных имели легкие депрессивные проявления, у 22 человек отсутствовали депрессивные симптомы. Отмечена обратная корреляция между степенью выраженности симптоматики по опроснику GUPI и степенью тяжести депрессии ($rs = -0,28$, $p < 0,1$). Установлена прямая корреляция между негативным влиянием на качество жизни и степенью тяжести депрессии ($rs = +0,253$, $p < 0,1$).

Выводы. Интерстициальный цистит всегда сопровождается тревожно-депрессивной симптоматикой, и тревожная симптоматика более присуща и выражена, чем депрессивная. Тяжелая симптоматика может быть предпосылкой развития тревожно-депрессивных расстройств у пациентов, однако не является прямой причиной их возникновения. Личностная тревожность – не фактор риска для раннего появления заболевания и продления его продолжительности, равно как

Ключевые слова: тревога, депрессия, интерстициальный цистит.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 219–224

более раннее или позднее появление и большая продолжительность интерстициального цистита – не предпосылка усиления реактивной тревожности. Степень тяжести депрессии напрямую зависит от негативного влияния соматических симптомов на качество жизни. Комплексный подход с привлечением к диагностике и лечению специалиста в области психического здоровья может существенно повысить эффективность терапии интерстициального цистита.

Key words:
anxiety,
depression,
interstitial cystitis.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 219–224

Anxiety-depressive manifestations and their relationship with somatic symptoms in patients with interstitial cystitis

B. S. Bozhuk, M. S. Stepanchenko, D. O. Assonov

Interstitial cystitis is important not only medical, but also a social problem, because it can lead to productivity loss, neurotic states occurrence, sleep deprivation and behavior change. The study and assessment of anxiety-depressive disorders in patients with interstitial cystitis will allow to learn better the features and structure of the psychic component in the symptomatology of this pathology and to develop the most appropriate treatment strategy with the involvement of a mental health specialist to work with an urologist.

Aim. To assess anxiety-depressive manifestations and their relationship with somatic symptoms in patients with interstitial cystitis.

Materials and methods. A total of 44 patients (38 women and 6 men) diagnosed with interstitial cystitis / bladder pain syndrome were examined. To assess the somatic manifestations and the symptoms effect on the quality of life, the Genitourinary Pain Index (GUPI) questionnaire, the O'Leary-Sant questionnaire, the Pelvic Pain and Urgency/Frequency (PUF) Patient Symptom Scale questionnaire were used. To assess the mental manifestations, the Beck Depression Scale and the Spielberger test were used.

Results. 5 of the examined patients had a low state anxiety, 11 – moderate and 28 – high state anxiety. 9 of the examined patients had a low trait anxiety, 18 – moderate and 17 – high trait anxiety. There was no correlation between state and trait anxiety indicators with the results of the GUPI questionnaire, the PUF scale, the O'Leary-Sant questionnaire. 22 subjects had mild depressive symptoms, 22 subjects had no depressive symptoms. A negative correlation was found between the degree of symptomatology according to the GUPI questionnaire and the severity of depression ($rs = -0.28$, $P < 0.1$). A direct correlation was found between the negative effect on the quality of life and the degree of depression severity ($rs = +0.253$, $P < 0.1$).

Conclusions. Interstitial cystitis is always accompanied by anxiety-depressive symptoms, and anxiety symptoms are more common and expressed than depressive. Severe symptomatology may be a precondition for the development of anxiety and depressive disorders in patients, but is not a direct cause of their occurrence. Trait anxiety is not a risk factor for the early onset of the disease and its course prolongation, as well as earlier or later occurrence and longer duration of interstitial cystitis is not a prerequisite for state anxiety aggravation. Severity of depression depends directly on the negative impact of somatic symptoms on the quality of life. An integrated complex approach to the diagnosis and management involving a mental health specialist can significantly improve the effectiveness of interstitial cystitis therapy.

Проблема тривожно-депресивних розладів в урологічній практиці загалом і в терапії інтерстиційного циститу зокрема нині досліджена недостатньо. Питання щодо її вирішення є актуальним як для урологів, так і для медичних психологів, адже терапія тільки циститу малоефективна без урахування тривожно-депресивних розладів [1]. Інтерстиційний цистит – досі маловивчене захворювання, є однією з найбільш частих причин хронічного тазового болю.

Дослідження поширеності інтерстиційного циститу, або так званого «сечоміхурового больового синдрому» істотно відрізняються за результатами, враховуючи неоднаковість діагностичних критеріїв і відмінності популяцій, котрі вивчали. Останні показники захворюваності варіюють між 0,06 % та 30,00 % [6,14,20]. Ця патологія характерна переважно для жіночої статі, превалюючи зі співвідношенням 10:1 [20], середній вік пацієнток становить майже 45 років [2]. Зв'язку захворюваності з расою чи етнічною приналежністю досі не виявили [4]. Співвідношення класичної та безвиразкової форм захворювання невідоме. Отримані наукові дані констатують від 5 % до 50 % [16]. Є все більше доказів про захворюваність дітей до 18 років, але показники поширеності в цього контингенту низькі, та не варто виключати названу патологію на підставі тільки віку [10].

Хронічний цистит може призводити до втрати працездатності, появи невротичних станів, може позбавити повноцінного нічного сну та звичних моделей поведінки, що робить його важливою не тільки медичною, але і соціальною проблемою [19,23]. Одночасне вивчення тривожно-депресивних симптомів у комплексі є обґрунтованим, адже численні дослідження свідчать про кореляцію симптоматики цих двох типів розладів і про те, що тривожні та депресивні розлади є двоспрямованими факторами ризику один для одного [8,12]. Дослідження та оцінювання тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з інтерстиційним циститом дасть змогу краще зрозуміти особливості та структуру психічної складової в симптоматиці цієї патології, а отримані дані дадуть можливість розробити адекватну стратегію лікування з залученням фахівця у сфері психічного здоров'я для роботи в парі з урологом.

Мета роботи

Оцінити тривожно-депресивні прояви та їхній зв'язок із соматичною симптоматикою в пацієнтів з інтерстиційним циститом.

Завдання дослідження:

1. Виявлення больових симптомів і симптомів порушення сечовипускання, їхнього впливу на якість життя пацієнтів.

2. Виявлення ступеня тривожних і депресивних проявів у пацієнтів з інтерстиційним циститом.

3. Оцінювання характеру і структури тривожно-депресивних проявів у пацієнтів з інтерстиційним циститом.

4. Виявлення взаємозв'язку вираженості тривожно-депресивних проявів і соматичних симптомів у пацієнтів з інтерстиційним циститом.

Матеріали і методи дослідження

За період від жовтня 2016 р. до листопада 2017 р. обстежили 44 пацієнти (38 жінок, 6 чоловіків) із діагнозом інтерстиційний цистит – сечоміхуровий больовий синдром. Відповідно до класифікації ESSIC (European Society for the Study of Interstitial Cystitis – Європейська спільнота з вивчення інтерстиційного циститу) [22], серед обстежених пацієнтів 12 осіб відповідали підтипу XX (цистоскопію не робили), 15 – 1X (цистоскопія без особливостей), 11 – 2X (наявність гломеруляцій), 5 – 3X (наявність виразок Ганнера). Середній вік пацієнтів на момент появи перших симптомів – 49,20 ± 10,41 року, середня тривалість симптоматики – 23,52 ± 7,29 місяця.

Для оцінювання соматичних проявів і впливу симптомів на якість життя використали опитувальники Genitourinary Pain Index (GUPI), O'Leary-Sant, Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale (PUF).

Опитувальник GUPI (Genitourinary Pain Index) складається з 4 субшкал: біль/дискомфорт, сечовипускання, вплив симптомів на життя та якість життя. Перша субшкала містить 4 запитання, що оцінюють характер больових відчуттів. Перше та друге запитання містять по 4 підпункти, кожен із них оцінюється від 0 до 1 бала, третє запитання – від 0 до 5 балів, четверте – 0–10 балів. Субшкала сечовипускання містить 2 запитання, кожне з них оцінюється від 0 до 5 балів. Третя субшкала містить 2 запитання, кожне з них оцінюється від 0 до 3 балів, що разом із 4 субшкалою (одне запитання, 0–6 балів) оцінюють вплив симптомів на життя пацієнта. Сума балів перших двох доменів характеризує ступінь вираженості симптомів, де 0–9 балів – незначно виражені симптоми; 10–18 балів – середньо виражені симптоми; 19–33 – тяжка симптоматика. Сума чотирьох субшкал (0–45 балів) комплексно оцінює симптоми пацієнта [7].

Шкала PUF складається з 8 запитань, сім із них оцінюють симптоматику (4 запитання про характер сечовипускання, 3 запитання про больові відчуття) та запитання про сексуальну активність. Крім того, опитувальник включає 4 додаткові запитання, що стосуються впливу конкретних симптомів на життя пацієнта. Отже, визначається вираженість симптомів, ступінь обтяження останніх і сумарний показник [15].

Опитувальник O'Leary-Sant оцінює ступінь тяжкості симптомів і те, наскільки симптоми є проблемою для пацієнта. Має дві субшкали: симптомів інтерстиційного циститу (interstitial cystitis symptom index) і проблем, що викликані інтерстиційним циститом (interstitial cystitis problem index). Загальна кількість балів може бути від 0 до 20 для субшкали симптомів і від 0 до 16 для субшкали проблем. Для обох субшкал загальна сума балів понад 6 свідчить про наявність інтерстиційного циститу [9].

Для оцінювання психічних проявів використали шкалу депресії Бека, тест Спілбергера в модифікації Ю. Л. Ханіна.

Тест Спілбергера в модифікації Ю. Л. Ханіна застосовували для оцінювання рівня реактивної та особистісної тривоги. Опитувальник складається з 40 тверджень, перші 20 з них спрямовані на виявлення ступеня реактивної тривоги, інші 20 – на виявлення особистісної тривоги. Результат менше ніж 30 балів відповідає низькому рівню тривоги, 31–44 бали – помірному рівню, понад 45 балів – високому рівню тривоги [3].

Опитувальник Бека застосовували для визначення рівня депресії. Тест складається з 21 групи тверджень, у кожній із них потрібно вибрати одне, відповідне певному балу. Результат оцінюється за сумою балів. Нормальне значення дорівнює від 0 до 9 балів, м'який ступінь депресії – 10–15 балів, помірний ступінь – 16–19 балів, сильний ступінь – 20–29 балів, украй виражена депресія – 30 балів і більше [5].

Математична та статистична обробка даних. Визначення кореляції виконали шляхом обрахування коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Критичні значення для цієї вибірки: rs кр = 0,384 ($p \leq 0,01$); rs кр = 0,297 ($p \leq 0,05$) rs кр = 0,251 ($p \leq 0,1$).

Результати

Соматична симптоматика. Оцінювання ступеня вираженості соматичних симптомів за допомогою опитувальника GUPI: середній бал дорівнював 17,77 ± 3,71, що відповідає середньому ступеню вираженості симптомів, мінімальний результат – 9 балів, максимальний – 35 балів. Незначно виражені симптоми спостерігали у 2 пацієнтів (4,54 %), помірно виражені симптоми – у 21 пацієнта (47,73%), тяжка симптоматика – у 21 хворого (47,73 %).

Під час оцінювання соматичних симптомів за допомогою шкали PUF отримали такі результати: середнє значення – 18,84 ± 5,14 бала (що відповідає 76 % ризику позитивного результату калієвого тесту), мінімальний результат – 7 балів, максимальний – 28 балів. Відсоткове співвідношення: 2 пацієнти (4,54 %) мали результат у межах 5–9 балів, що відповідало 55 % ризику позитивного результату калієвого тесту; 6 пацієнтів (13,64 %) мали результати в межах 10–14 балів, що відповідало 74 % ризику отримати позитивний результат калієвого тесту; 13 пацієнтів (29,55 %) мали результати в межах 15–19 балів, що відповідало 76 % ризику позитивного результату калієвого тесту, а 23 пацієнти (52,27 %) мали результати в межах >20 балів, що відповідало 91 % ризику отримати позитивний результат калієвого тесту. Осіб із ризиком <2 % у вибірці не було.

За кожною із субшкал опитувальника O'Leary-Sant усі учасники мали суму балів понад 6, що засвідчувало наявність інтерстиційного циститу, а також вказувало на валідність цієї методики у його діагностиці. Середній бал субшкали симптомів становив 13,16 ± 3,01, мінімальне значення – 7, максимальне – 19. Середній бал субшкали проблем 11,57 ± 2,37. Мінімальне значення – 8, максимальне – 16.

У жодного з обстежених не зареєстрували легкий ступінь (0–5 балів) впливу симптоматики на якість життя, у 16 (36,4 %) осіб виявили середній ступінь проблемності (6–10 балів), у 28 (63,6 %) – значне (11–16 балів) порушення якості життя через хворобу.

Ситуативна тривожність. Під час дослідження ситуативної (реактивної) тривожності за допомогою методики Ч. Д. Спілбергера в модифікації Ю. Л. Ханіна

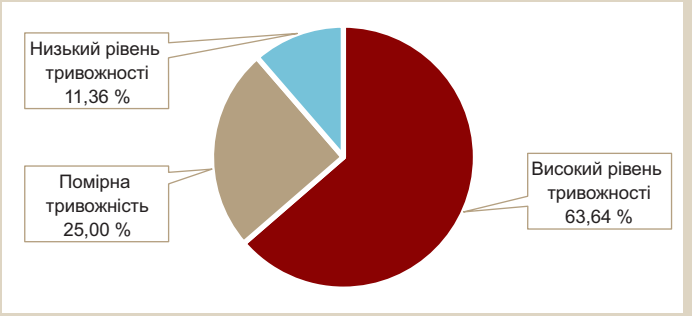


Рис. 1. Оцінювання рівня реактивної тривоги в пацієнтів з інтерстиційним циститом за допомогою тесту Спілбергера (у % обстежених).

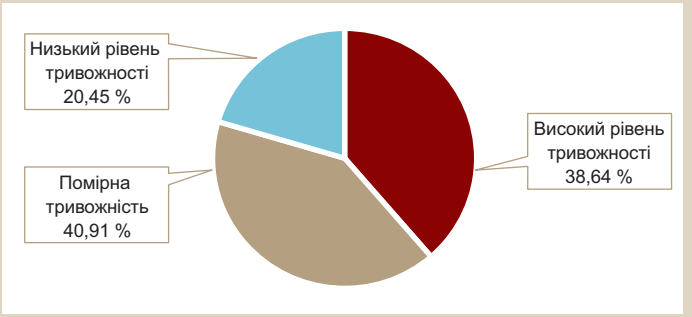


Рис. 2. Оцінювання рівня особистісної тривоги в пацієнтів з інтерстиційним циститом за допомогою тесту Спілбергера (у % обстежених).

отримали такі дані: середній бал – 47,59 ± 10,89 (що відповідає високому рівню реактивної тривожності, мінімальний – 26, максимальний – 62). Відсоткове співвідношення: 5 (11,36 %) осіб мали низький ступінь реактивної тривожності, 11 (25,00 %) – помірний ступінь, 28 (63,64 %) – високу реактивну тривожність (*рис. 1*).

Не виявили вірогідну кореляцію показників ситуативної тривожності з результатами за субшкалою болю та субшкалою сечовипускання (rs = -0,00539), за субшкалами впливу симптомів на якість життя (rs = -0,064) опитувальника GUPI. Не визначили вірогідну кореляцію ситуативної тривожності та ступеня тяжкості симптоматики (rs = +0,153) і впливом симптоматики на якість життя (rs = +0,167) за шкалою PUF. Відсутня кореляція з результатами за субшкалою симптомів і субшкалою проблем опитувальника O'Leary-Sant (rs = +0,134 для обох шкал).

Особистісна тривожність. Оцінювання показників особистісної тривожності, що отримані за допомогою методики Ч. Д. Спілбергера в модифікації Ю. Л. Ханіна: середній бал – 40,48 ± 8,95, що відповідає помірній особистісній тривожності, де мінімальний – 25, максимальний – 54 бали. У відсотковому співвідношенні отримали такі показники: 20,45 % опитаних (9 осіб) мали низьку особистісну тривожність, 40,91 % (18 осіб) – помірну, 38,64 % (17 осіб) – високу особистісну тривожність (*рис. 2*).

Не виявили кореляцію показників особистісної тривожності з результатами опитувальника GUPI, шкали PUF, опитувальника O'Leary-Sant.

Депресивна симптоматика. Після тестування пацієнтів за допомогою шкали депресії Бека з'ясували, що 22 (50 %) особи мали легкі депресивні прояви, а в інших 22 (50 %) осіб відсутні депресивні симптоми. Середній бал становив 9,39 ± 3,04, що відповідає межі між відсутністю симптоматики та легкою депресією. Мінімальний результат серед опитаних – 5 балів, максимальний – 15 балів. Осіб із помірною, вираженою та тяжкою депресією серед обстежених не було.

Визначили зворотну кореляцію між ступенем вираженості симптоматики за опитувальником GUPI та ступенем тяжкості депресії за шкалою Бека (rs = -0,28, p < 0,1). Такий результат неможливо пояснити припущенням про те, що менш серйозна симптоматика через більш дратівливий, ніж лякаючий пацієнта характер, більше впливає на якість життя, адже кореляцію між субшкалою впливу на якість життя та субкшкалою вираженості симптоматики опитувальника GUPI в дослідженні не виявили (rs = +0,0081). Можливими поясненнями того, чому чим більш виражена симптоматика, тим менший ступінь тяжкості депресії, на нашу думку, є версії:

1. слабко виражена симптоматика лякає пацієнта можливістю прогресування, спричиняючи більші депресивні прояви;

2. менш виражена симптоматика більше впливає на ті показники якості життя, які неможливо оцінити за допомогою шкали GUPI;

3. вплив певних психічних компонентів чи особливостей, що не був охоплений здійсненим дослідженням.

Також виявили очікувану пряму кореляцію між негативним впливом на якість життя (встановленого за допомогою опитувальника GUPI) та ступенем тяжкості депресії за шкалою Бека (rs = +0,253, p < 0,1). Очевидно, чим більший дискомфорт, обмеження в діях і постійне відволікання та думки про симптоматику, тим більше в пацієнта виникає негативних думок і песимізму.

Не визначили вірогідну кореляцію результатів за шкалою Спілбергера та шкалою Бека з віком появи симптомів (для реактивної тривоги – rs = -0,024, для особистісної тривоги – rs = 0,066, для депресії – rs = 0,088).

Обговорення

Майже всі пацієнти (95,46 %) мали помірно виражену або тяжку соматичну симптоматику, що підтверджує сильний вплив інтерстиційного циститу на психосоціальне функціонування [11]. Доволі тяжка симптоматика може бути передумовою розвитку тривожно-депресивних розладів у пацієнтів, адже дослідження показало, що інтерстиційний цистит завжди супроводжувався тривожно-депресивними проявами. Тривожна симптоматика притаманна більше, що підтверджується її наявністю у 100 % обстежених, а також є більш вираженою (63,4 % особи мали високий рівень ситуативної тривожності, а 39,0 % – високий рівень особистісної тривожності); депресивна симптоматика була менш характерною для інтерстиційного циститу – легкі депресивні прояви мали 50 % осіб, половина зовсім не відзначала появи депресивних симптомів.

На основі відсутності вірогідної кореляції реактивної та особистісної тривожності зі ступенем тяжкості симптоматики, віком появи симптомів та їхньою тривалістю, впливом на якість життя можна припустити, що особистісна тривожність не є фактором ризику для ранньої

появи захворювання та подовження його тривалості, як і більш рання чи пізня поява та довша тривалість не є передумовою посилення реактивної тривожності. Ймовірно, причина виникнення та поглиблення тривожно-депресивної симптоматики при інтерстиційному циститі полягає в біологічних, психічних, соціальних та інших властивостях людини, які не вивчали протягом цього дослідження.

Пряма кореляція між негативним впливом на якість життя та ступенем тяжкості депресії є очікуваним результатом [17,21] і свідчить: чим більший дискомфорт для пацієнта, тим більша ймовірність виникнення відповідної реакції.

Виявлена зворотна кореляція між ступенем вираженості симптоматики за опитувальником GUPI та ступенем тяжкості депресії за шкалою Бека не збігається з даними, які отримали деякі дослідники [13,18]. Одне з можливих тлумачень – така кореляція може бути викликана страхом перед імовірним прогресуванням незначної на момент обстеження симптоматики. У дослідженні не виявили кореляцію між двома субшкалами GUPI, яка могла б свідчити, що менш серйозна симптоматика через свій більше дратівливий, ніж лякаючий пацієнта характер більше впливає на якість життя. Однак інше можливе пояснення наявності такої кореляції – менш виражена симптоматика більше впливає на показники якості життя, які неможливо оцінити за допомогою шкали GUPI. Ще одна можлива причина – дія певних психічних особливостей чи законів сприймання та обробки інформації, які пояснюють таку реакцію, однак не були об'єктом дослідження. Наприклад, певні види копінгу пов'язані з меншою депресивною симптоматикою в пацієнтів з інтерстиційним циститом [18].

Комплексний біопсихосоціальний підхід із залученням фахівця у сфері психічного здоров'я для діагностики та спостереження за психічним станом пацієнтів з інтерстиційним циститом дасть змогу вчасно простежувати момент, коли пацієнту необхідна консультація чи психотерапія. На нашу думку, серед фахівців сфери охорони психічного здоров'я лікар-психолог найкраще підходить для роботи в парі з урологом. Злагоджена робота уролога та медичного психолога може підвищити ефективність лікування інтерстиційного циститу та поліпшити його результати.

Висновки

1. Інтерстиційний цистит завжди супроводжується тривожно-депресивною симптоматикою, і тривожна симптоматика більш притаманна та більш виражена, ніж депресивна.

2. Тяжка симптоматика може бути передумовою розвитку тривожно-депресивних розладів у пацієнтів, але не є прямою причиною їх виникнення.

3. Особистісна тривожність не є фактором ризику для ранньої появи захворювання та подовження його тривалості, як і більш рання чи пізня поява та довша тривалість інтерстиційного циститу не є передумовою посилення реактивної тривожності.

4. Ступінь тяжкості депресії прямо залежить від негативного впливу соматичних симптомів інтерстиційного циститу на якість життя.

5. Виявили зворотну кореляцію між ступенем вираженості симптоматики за опитувальником GUPI та ступенем тяжкості депресії за шкалою Бека, що потребує дослідження надалі для з'ясування ймовірної причини.

6. Комплексний біопсихосоціальний підхід із залученням до діагностики та лікування фахівця у сфері психічного здоров'я (на нашу думку, це має бути лікар-психолог) може суттєво підвищити ефективність терапії інтерстиційного циститу.

Перспективи подальших досліджень стосуються вивчення взаємозв'язку ступеня вираженості симптоматики та ступеня тяжкості депресії, дослідження біологічних, психічних, соціальних та інших факторів, що впливають на виникнення та поглиблення тривожно-депресивної симптоматики при інтерстиційному циститі, а також психологічних і соціальних факторів розроблення методів усунення негативного впливу таких факторів.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.06.2018
Після доопрацювання / Revised: 22.06.2018
Прийнято до друку / Accepted: 02.07.2018

Відомості про авторів:
Божук Б. С., канд. мед. наук, доцент каф. прикладної медицини, Навчально-науковий інститут медицини, Університет «КРОК», м. Київ, Україна.
Степанченко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
Ассонов Д. О., лікар-інтерн, Київський міський клінічний госпіталь ветеранів війни, Україна.

Сведения об авторах:
Божук Б. С., канд. мед. наук, доцент каф. прикладной медицины, Учебно-научный институт медицины, Университет «КРОК», г. Киев, Украина.
Степанченко М. С., канд. мед. наук, ассистент каф. урологии и нейрохирургии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.
Ассонов Д. А., врач-интерн, Киевский городской клинический госпиталь ветеранов войны, Украина.

Information about authors:
Bozhuk B. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Applied Medicine, Educational and Scientific Institute for Medicine, KROK University, Kyiv, Ukraine.
Stepanchenko M. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Urology and Neurosurgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
Assonov D. O., MD, Intern, Kyiv City Clinical Hospital for War Veterans, Ukraine.

Список літератури

[1] Тревожно-депрессивные расстройства у больных с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения [Электронный ресурс] / Т.А. Гяургиев, А.В. Кузьменко, В.В. Кузьменко и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – №1. – С. Электронное издание. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/trevozhno-depressivnye-rasstroystva-u-bolnyh-s-hronicheskim-retsidiviruyuschim-bakterialnym-tsistitom-v-stadii-obostreniya.

[2] Интерстициальный цистит или синдром болезненного мочевого пузыря: современный взгляд на проблему / В.Ф. Онопко, Е.А. Кириленко, Е.О. Баранова, В.С. Голубева // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – №1. – С. 65–69.

[3] Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика / Д.Я. Райгородский. – М. : Бахрах-М, 2004. – 672 с.
[4] Barry M. Overlap of different urological symptom complexes in a racially and ethnically diverse, community-based population of men and women / M. Barry, C. Link, M. McNaughton-Collins, J. McKinlay // BJU International. – 2007. – Vol. 101. – P. 45–51.
[5] An Inventory for Measuring Depression / A. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson, et al. // Archives Of General Psychiatry. – 1961. – Vol. 4. – P. 561–571.
[6] Burkman R.T. Chronic pelvic pain of bladder origin: epidemiology, pathogenesis and quality of life / R.T. Burkman // The Journal of reproductive medicine. – 2004. – Vol. 49. – P. 225–229.
[7] Validation of a Modified National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index to Assess Genitourinary Pain in Both Men and Women / J. Clemens, E. Calhoun, M. Litwin, et al. // Urology. – 2009. – Vol. 74. – P. 983–987.e3.
[8] Jacobson N. Anxiety and depression as bidirectional risk factors for one another: A meta-analysis of longitudinal studies / N. Jacobson, M. Newman // Psychological Bulletin. – 2017. – Vol. 143. – P. 1155–1200.
[9] Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium / D. Lubeck, K. Whitmore, G. Sant, et al. // Urology. – 2001. – Vol. 57. – P. 62–66.
[10] Mattox T. Interstitial cystitis in adolescents and children: A review / T. Mattox // Journal of Pediatric And Adolescent Gynecology. – 2004. – Vol. 17. – P. 7–11.
[11] Psychosocial co-morbidities in Interstitial Cystitis/Bladder Pain syndrome (IC/BPS): A systematic review / L. McKernan, C. Walsh, W. Reynolds, et al. // Neurourology And Urodynamics. – 2017.
[12] Trauma and Posttraumatic Stress Disorder in Women With Chronic Pelvic Pain / S. Meltzer-Brody, J. Leserman, D. Zolnoun, et al. // Obstetrics & Gynecology. – 2007. – Vol. 109. – P. 902–908.
[13] Psychosocial Phenotyping in Women With Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: A Case Control Study / J. Nickel, D. Tripp, M. Pontari, et al. // The Journal of Urology. – 2010. – Vol. 183. – P. 167–172.
[14] Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity / C. Parsons, J. Dell, E. Stanford, et al. // Urology. – 2002. – Vol. 60. – P. 573–578.
[15] Parsons C. Prevalence of interstitial cystitis in young women / C. Parsons, V. Tatsis. // Urology. – 2004. – Vol. 64. – P. 866–870.
[16] Peeker R. Toward a Precise Definition of Interstitial Cystitis: Further Evidence of Differences in Classic and Nonulcer Disease / R. Peeker, M. Fall. // The Journal of Urology. – 2002. – Vol. 167. – P. 2470–2472.
[17] Rothrock N. Coping Strategies in Patients with Interstitial Cystitis: Relationships with Quality of Life and Depression / N. Rothrock, S. Lutgendorf, K. Kreder. // The Journal of Urology. – 2003. – Vol. 169. – P. 233–236.
[18] Depressive Symptoms And Quality Of Life In Patients With Interstitial Cystitis / N. Rothrock, S. Lutgendorf, A. Hoffman, K. Kreder // The Journal Of Urology. – 2002. – Vol. 167. – P. 1763–1767.
[19] Savidge C. Psychological aspects of chronic pelvic pain / C. Savidge, P. Slade // Journal of Psychosomatic Research. – 1997. – Vol. 42. – P. 433–444.
[20] Prevalence and Correlates for Interstitial Cystitis Symptoms in Women Participating in a Health Screening Project / C. Temml, C. Wehrberger, C. Riedl, et al. // European Urology. – 2007. – Vol. 51. – P. 803–809.
[21] Sexual Functioning, Catastrophizing, Depression, and Pain, as Predictors of Quality of Life in Women With Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome / D. Tripp, J. Nickel, M. FitzGerald, et al. // Urology. – 2009. – Vol. 73. – P. 987–992.
[22] Diagnostic Criteria, Classification, and Nomenclature for Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis: An ESSIC Proposal / J. Van de Merwe, J. Nordling, P. Bouchelouche, et al. // European Urology. – 2008. – Vol. 53. – P. 60–67.
[23] The community prevalence of chronic pelvic pain in women and associated illness behaviour / K.T. Zondervan, P.L. Yudkin, M.P. Vessey, et al. // Br J Gen Pract. – 2001. – Vol. 51. – P. 541–547.

References

[1] Gyaurgiev, T., Kuzmenko, A., Kuzmenko, V., Kurnosova, N., Kutashov, V., & Popov, D. (2013). Trevozhno-depressivnye rasstroystva u bolnyh s hronicheskim recidiviruyuschim bakterialnym cistitom v stadiyi obostreniya [Anxiety-depressive disorders in patients with chronic recurrent bacterial cystitis in the acute stage]. *Vestnik Novyh Meditsinskih Tehnologiy – Bulletin of New Medical Technologies. Digital Edition,* 1. Retrieved from: https://cyberleninka.ru/article/n/trevozhno-depressivnye-rasstroystva-u-bolnyh-s-hronicheskim-retsidiviruyuschim-bakterialnym-tsistitom-v-stadii-obostreniya [in Russian].
[2] Onopko, V. F., Kirilenko, E. A., Baranova, E. O., & Golubeva, V. S. (2016). Interstitsialnyy tsistit ili sindrom boleznennogo mochevogo puzyrya: sovremennyy vzglyad na problemu [Interstitial cystitis or painful bladder syndrome: a modern view of the problem]. *Acta Biomedica Scientifica*, 1, 65-69. [in Russian].
[3] Raygorodskiy, D. Ya. (2004). *Prakticheskaya psihodiagnostika [Practical psychodiagnosis].* Moscow: Bakhrakh-M [in Russian].
[4] Barry, M., Link, C., McNaughton-Collins, M., & McKinlay, J. (2007). Overlap of different urological symptom complexes in a racially and ethnically diverse, community-based population of men and women. *BJU International*, 101(1), 45-51. doi:10.1111/j.1464-410x.2007.07191.x
[5] Beck, A. Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives Of General Psychiatry*, 4(6), 561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
[6] Burkman, R. T. (2004). Chronic pelvic pain of bladder origin: epidemiology, pathogenesis and quality of life. *The Journal of reproductive medicine*, *49*(3 Suppl), 225-229.
[7] Clemens, J., Calhoun, E., Litwin, M., McNaughton-Collins, M., Kusek, J., Crowley, E., & Landis, J. (2009). Validation of a Modified National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index to Assess Genitourinary Pain in Both Men and Women. *Urology*, 74(5), 983-987.e3. doi:10.1016/j.urology.2009.06.078
[8] Jacobson, N., & Newman, M. (2017). Anxiety and depression as bidirectional risk factors for one another: A meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological Bulletin*, 143(11), 1155-1200. doi:10.1037/bul0000111
[9] Lubeck, D., Whitmore, K., Sant, G., Alvarez-Horine, S., & Lai, C. (2001). Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. *Urology*, 57(6), 62-66. doi:10.1016/s0090-4295(01)01126-8
[10] Mattox, T. (2004). Interstitial cystitis in adolescents and children: A review. *Journal Of Pediatric And Adolescent Gynecology*, *17*(1), 7-11. doi:10.1016/j.jpag.2003.11.003
[11] McKernan, L., Walsh, C., Reynolds, W., Crofford, L., Dmochowski, R., & Williams, D. (2017). Psychosocial co-morbidities in Interstitial Cystitis/Bladder Pain syndrome (IC/BPS): A systematic review. *Neurourology And Urodynamics*. doi:doi.org/10.1002/nau.23421
[12] Meltzer-Brody, S., Leserman, J., Zolnoun, D., Steege, J., Green, E., & Teich, A. (2007). Trauma and Posttraumatic Stress Disorder in Women With Chronic Pelvic Pain. *Obstetrics & Gynecology*, 109(4), 902-908. doi:10.1097/01.aog.0000258296.35538.88
[13] Nickel, J., Tripp, D., Pontari, M., Moldwin, R., Mayer, R., & Carr, L. et al. (2010). Psychosocial Phenotyping in Women With Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: A Case Control Study. *The Journal Of Urology*, 183(1), 167-172. doi:10.1016/j.juro.2009.08.133
[14] Parsons, C., & Tatsis, V. (2004). Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology*, 64(5), 866-870. doi:10.1016/j.urology.2004.06.044
[15] Parsons, C., Dell, J., Stanford, E., Bullen, M., Kahn, B., Waxell, T., & Koziol, J. (2002). Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology*, 60(4), 573-578. doi:10.1016/s0090-4295(02)01829-0
[16] Peeker, R., & Fall, M. (2002). Toward a Precise Definition of Interstitial Cystitis: Further Evidence of Differences in Classic and Nonulcer Disease. *The Journal Of Urology*, *167*(6), 2470-2472. doi:10.1016/s0022-5347(05)65006-9
[17] Rothrock, N., Lutgendorf, S., & Kreder, K. (2003). Coping Strategies in Patients with Interstitial Cystitis: Relationships with Quality of Life and Depression. *The Journal Of Urology*, 169(1), 233-236. doi:10.1016/s0022-5347(05)64075-x
[18] Rothrock, N., Lutgendorf, S., Hoffman, A., & Kreder, K. (2002). Depressive Symptoms And Quality Of Life In Patients With Interstitial Cystitis. *The Journal Of Urology*, 167(4), 1763-1767. doi:10.1016/s0022-5347(05)65195-6
[19] Savidge, C., & Slade, P. (1997). Psychological aspects of chronic pelvic pain. *Journal Of Psychosomatic Research*, 42(5), 433-444. doi:10.1016/s0022-3999(96)00300-5
[20] Temml, C., Wehrberger, C., Riedl, C., Ponholzer, A., Marszalek, M., & Madersbacher, S. (2007). Prevalence and Correlates for Interstitial Cystitis Symptoms in Women Participating in a Health Screening Project. *European Urology*, *51*(3), 803-809. doi:10.1016/j.eururo.2006.08.028
[21] Tripp, D., Nickel, J., FitzGerald, M., Mayer, R., Stechyson, N., & Hsieh, A. (2009). Sexual Functioning, Catastrophizing, Depression, and Pain, as Predictors of Quality of Life in Women With Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Urology*, 73(5), 987-992. doi:10.1016/j.urology.2008.11.049
[22] van de Merwe, J., Nordling, J., Bouchelouche, P., Bouchelouche, K., Cervigni, M., & Daha, L. et al. (2008). Diagnostic Criteria, Classification, and Nomenclature for Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis: An ESSIC Proposal. *European Urology*, 53(1), 60– doi:10.1016/j.eururo.2007.09.019
[23] Zondervan, K. T., Yudkin, P. L., Vessey, M. P., Jenkinson, C. P., Dawes, M. G., Barlow, D. H., & Kennedy, S. H. (2001). The community prevalence of chronic pelvic pain in women and associated illness behaviour. *Br J Gen Pract*, *51*(468), 541-547.

УДК: 616-018.74:[616.72-002.78-06:616.61-008.6]-055.1

Функціональний стан ендотелію в чоловіків, які хворі на первинну подагру, з початковими ознаками ниркової дисфункції

І. О. Данюк*, С. Я. Доценко, Д. Г. Рекалов

Запорізький державний медичний університет, Україна

Серед причин смертності у хворих на подагру переважають серцево-судинні ускладнення та хронічна ниркова недостатність (ХНН). Тому для ранньої діагностики уражень органів-мішеней актуальним є пошук маркерів початкових ознак ендотеліальної та ниркової дисфункції.

Мета роботи – дослідити показники ендотеліальної дисфункції в чоловіків, які хворі на первинну подагру, з нормальною ШКФ та ознаками ХНН 1 стадії.

Матеріали та методи. Дослідили 30 чоловіків із первинною подагрою та ШКФ > 90 мл/хв, 30 чоловіків із первинною подагрою та ШКФ = 89–60 мл/хв і 30 здорових чоловіків. Визначали вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1), васкулярної молекули клітинної адгезії-1 (VCAM-1), сумарних метаболітів оксиду азоту (NO), цистатину С (ЦС) у сироватці; досліджували рівень альбумінурії та ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД).

Результати. У осіб, які хворі на подагру, зі ШКФ >90 мл/хв встановлено збільшення вмісту NO, ЕТ-1, VCAM-1, ЦС і нормальні показники ЕЗВД та альбумінурії порівняно з контролем. У хворих на подагру з ХНН 1 стадії виявили збільшення ЕТ-1, VCAM-1, ЦС та альбумінурії, а також зменшення вмісту NO й показника ЕЗВД порівняно з хворими на подагру зі ШКФ >90 мл/хв.

Висновки. У хворих на первинну подагру без ознак ХНН спостерігали збільшення синтезу NO, що забезпечує збереження вазомоторної функції ендотелію. У хворих цієї категорії збільшення вмісту ЦС порівняно зі здоровими свідчить про початок погіршення фільтраційної здатності нирок. Для хворих на подагру з ХНН 1 стадії характерними є вірогідне погіршення вазомоторної функції ендотелію, збільшення синтезу прозапальних маркерів, зменшення продукції NO.

Ключові слова: подагра, ендотеліальна дисфункція, хронічна ниркова недостатність.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 225–228

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161500

***E-mail:** daniuk.inna.alex@gmail.com

Функциональное состояние эндотелия у мужчин, больных первичной подагрой, с начальными признаками почечной дисфункции

И. А. Данюк, С. Я. Доценко, Д. Г. Рекалов

Среди причин смертности у больных подагрой преобладают сердечно-сосудистые осложнения и хроническая почечная недостаточность (ХПН). Поэтому для ранней диагностики поражений органов-мишеней актуальным является поиск маркеров начальных признаков эндотелиальной и почечной дисфункции.

Цель работы – исследовать показатели эндотелиальной дисфункции у мужчин, больных первичной подагрой с нормальной СКФ и признаками ХПН 1 стадии.

Материалы и методы. Исследовано 30 мужчин с первичной подагрой и СКФ >90 мл /мин, 30 мужчин с первичной подагрой и СКФ = 89–60 мл /мин и 30 здоровых мужчин. Определяли содержание эндотелина-1 (ЭТ-1), васкулярной молекулы клеточной адгезии-1 (VCAM-1), суммарных метаболитов оксида азота (NO), цистатина С (ЦС) в сыворотке; исследовали уровень альбуминурии и эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Результаты. У больных подагрой со СКФ >90 мл/мин установлено увеличение содержания NO, ЭТ-1, VCAM-1, ЦС и нормальные показатели ЭЗВД и альбуминурии по сравнению с контролем. У больных подагрой с ХПН 1 стадии отмечено увеличение ЭТ-1, VCAM-1, ЦС и альбуминурии, а также уменьшение содержания NO и показателя ЭЗВД по сравнению с больными подагрой без признаков ХПН.

Выводы. У больных первичной подагрой без признаков ХПН наблюдали увеличение синтеза NO, что обеспечивает сохранение вазомоторной функции эндотелия. У больных данной категории увеличение содержания ЦС по сравнению со здоровыми свидетельствует о начале ухудшения фильтрационной способности почек. Для больных подагрой с ХПН 1 стадии характерны достоверное ухудшение вазомоторной функции эндотелия, увеличение синтеза провоспалительных маркеров и уменьшение продукции NO.

Ключевые слова: подагра, эндотелий, хроническая почечная недостаточность.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 225–228

Functional condition of the endothelium in men with primary gout and initial signs of renal dysfunction

I. O. Daniuk, S. Ya. Dotsenko, D. H. Rekalov

Background. Among the causes of mortality in patients with gout, cardiovascular complications and chronic renal failure are prevailed. The searching for the markers of the initial signs of endothelial and renal dysfunction is relevant for the early diagnosis of target organs damage.

Objective. To determine the indicators of endothelial dysfunction in men with primary gout with normal glomerular filtration rate (GFR) and men with stage 1 chronic renal failure (CRF).

Materials and methods. 30 men with primary gout and GFR >90 ml/min, 30 men with primary gout and GFR = 89–60 ml/min and 30 healthy men were examined. We determined the concentration of endothelin-1 (ET-1), vascular cell adhesion molecule-1

Key words: gout, endothelium, chronic renal failure.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 225–228

(VCAM-1), total nitric oxide metabolites (NO), serum cystatin C, level of albuminuria and endothelium-dependent vasodilatation (EDVD).

Results. An increase in NO, ET-1, VCAM-1, cystatin C and normal values of EDVD and albuminuria were found in men with primary gout and normal GFR in comparison to the control. In patients with gout and CRF (stage 1), a significant increase in ET-1, VCAM-1, cystatin C, albuminuria and a decrease in NO and EDVD were detected compared to the men with primary gout and GFR >90 ml / min.

Conclusions. Patients with primary gout and normal GFR are characterized by NO hyperproduction providing the vasomotor endothelial function preservation. An increase in the level of cystatin C in these patients compared to the healthy men indicates the beginning of renal filtration function deterioration. Patients with gout and CRF (stage 1) are characterized by significant impairment of vasomotor endothelial function, an increased synthesis of pro-inflammatory markers and a decreased NO production.

Відомо, що гіперурикемія (ГУК) – фактор розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) та ураження нирок [1,2]. ЕД є однією з основних патогенетичних ланок у розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та їхніх ускладнень. Саме тому більшість хворих на подагру помирають від серцево-судинних ускладнень, що асоційовані з атеросклерозом [3].

Основою розвитку ЕД при подагрі є оксидативний стрес [4]. Посилена продукція прозапальних цитокінів відзначається не тільки при суглобовому запаленні, але і на стадії безсимптомної ГУК. У результаті на поверхні ендотеліальних клітин експресуються молекули адгезії, що зумовлюють ролінг моноцитів, лейкоцитів на поверхні ендотеліальних клітин із дальшою їх адгезією. У нормальному стані ендотелій судин являє собою неадгезивну поверхню для формених елементів крові. Порушуючи його функції, активуються фібринолітичні фактори, що призводить до тромбоутворення [5–7]. У ряді експериментів на тваринних моделях індукція ГУК призводила до порушення продукції оксиду азоту ендотелієм і збільшення синтезу ендотеліну-1 (ЕТ-1), що є одним із найбільш потужних вазоконстрикторів [8–10].

На другому місці смертності серед хворих цієї категорії – хронічна ниркова недостатність (ХНН), адже нирки є одними з основних органів-мішеней при подагрі. Серед механізмів, що зумовлюють ураження нирок, крім прямого нефротоксичного ефекту уратів, активно обговорюють активацію комплементу, взаємодію кристалів моноурату натрію з поліморфноядерними лейкоцитами, що призводить до виникнення запалення [11,12]. Згідно з даними О. В. Синяченка, морфологічні зміни клубочків і строми нирок виявляють у 100 %, канальців – у 90 %, судин – у 70 % випадків. Зміни у 80 % мають схожість із мезангіопроліферативним гломерулонефритом, в інших – із мезангіокапілярним [12]. Враховуючи, що нирки при подагрі вражаються майже в 100 % випадків, стає зрозумілим, що проблема профілактики ХНН у цієї категорії хворих є вкрай необхідною. Також актуальним є пошук маркерів початкових ознак ниркової дисфункції та доповнення критеріїв діагностики хронічної хвороби нирок (ХХН).

Мета роботи

Дослідити показники ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну подагру чоловіків із нормальною швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) та ознаками ХНН 1 стадії.

Матеріали і методи дослідження

До першої групи дослідження увійшли 30 чоловіків, які хворі на первинну подагру, зі ШКФ >90 мл/хв (середній вік – 52,3 ± 8,7 року). Друга група – 30 чоловіків, які хворі на первинну подагру зі ШКФ = 89–60 мл/хв (середній вік 54,3 ± 7,7 року). Третя група (контрольна) – 30 здорових чоловіків. ШКФ розраховували за формулою CKD-epi. Усі хворі добровільно дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Проводили дослідження вмісту сечової кислоти (СК), ЕТ-1, васкулярної молекули клітинної адгезії-1 (VCAM-1), сумарних метаболітів оксиду азоту (NO), цистатину С (ЦС) у сироватці крові. Розраховували показник альбумін/креатинін у ранішній порції сечі. Здійснили дослідження ендотелій-залежної вазодилатації у пробі з реактивною гіперемією реографічним методом.

Результати статистично опрацювали з використання програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Аналіз нормальності розподілу показників визначали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. Результати представлені у вигляді середнього арифметичного (M) і стандартного відхилення (m) при нормальному розподілі ознак та у вигляді медіани (Me) та нижнього й верхнього квартилів [Q25; Q75] при розподілі, що відмінний від нормального. Для порівняння груп використовували t-тест Стьюдента (у випадку нормального розподілу ознаки) та критерій Манна–Уітні (при асиметричному розподілові). Для встановлення зв'язку між показниками використовували кореляційний аналіз із використанням коефіцієнта Пірсона (r) при нормальному розподілу ознаки, Спірмена (R) – при ненормальному. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію значущості $p < 0,05$.

Результати

Результати представлені в *таблиці 1*.

Встановили, що у хворих на подагру зі ШКФ = 89–60 мл/хв/1,73 м^2 концентрація СК була вірогідно більшою, ніж у хворих на подагру з нормальною ШКФ. Також виявили зв'язок між вмістом СК та основними показниками функції ендотелію. Так, у першій групі дослідження виявили кореляцію між вмістом СК і концентрацією ЕТ-1 ($r = 0,32$, $p < 0,05$) і VCAM-1 ($r = 0,27$, $p < 0,05$). У другій групі дослідження рівень СК корелював із концентрацією ЕТ-1 ($r = 0,38$, $p < 0,05$), VCAM-1 ($r = 0,25$, $p < 0,05$) та NO ($r = -0,28$, $p < 0,05$).

Виявили вірогідне збільшення концентрації сумарних метаболітів оксиду азоту на 26,16 % ($p < 0,001$) у хворих першої групи порівняно з контрольною. Також встановили, що показник ЕЗВД у пробі з реактивною гіперемією у хворих на подагру без ознак ХНН порівняно зі здоровими не мав вірогідних відмінностей. Оскільки встановили кореляційний зв'язок між концентрацією

сумарних метаболітів оксиду азоту й показником ЕЗВД r = 0,48, p < 0,05) у хворих на подагру з нормальною ШКФ, можна припустити, що збереження вазомоторної функції ендотелію забезпечується внаслідок компенсаторної гіперпродукції оксиду азоту.

У хворих на подагру зі ШКФ = 89–60 мл/хв виявили зменшення вмісту сумарних метаболітів оксиду азоту на 30,76 % (p < 0,001) порівняно з контролем і вірогідне зниження ЕЗВД у пробі з реактивною гіперемією (p < 0,001) порівняно з контролем і хворими на подагру зі ШКФ >90 мл/хв (p < 0,001).

Встановили вірогідне збільшення концентрації ЕТ-1 і VCAM-1 у хворих першої та другої груп порівняно з контрольною. У хворих на подагру зі ШКФ = 89–60 мл/хв концентрація ЕТ-1 і VCAM-1 були на 18,3 % (p = 0,003) та 12,25 % (p = 0,01) відповідно більшими, ніж у хворих першої групи.

Досліджуючи маркери ниркової функції, виявили, що у хворих першої групи концентрація ЦС у крові була на 34,34 % (p < 0,001) вірогідно більшою, ніж у групі контролю, водночас за рівнем альбумінурії вказані групи не мали статистичних розбіжностей. У хворих другої групи встановили збільшення як концентрації ЦС на 69,70 % (p < 0,001), так і рівня альбумінурії (p < 0,001) порівняно з контрольною групою. Також у хворих другої групи виявили вірогідне збільшення ЦС на 26,31 % (p = 0,001) та альбумінурії (p = 0,001) порівняно з хворими першої групи.

У хворих на подагру зі збереженою ШКФ виявили кореляцію між концентрацією ЦС і рівнем ЕТ-1 (r = 0,40, p < 0,05) і VCAM-1 (r = 0,38, p < 0,05). Показник альбумінурії вірогідно корелював із показником вмісту ЕТ-1 (r = -0,37, p < 0,05).

У хворих на подагру зі ШКФ = 89–60 мл/хв також встановили вірогідний зв'язок між функціональним станом нирок і показниками функції ендотелію. Концентрація ЦС корелювала з рівнем ЕТ-1 (r = 0,54, p < 0,05), VCAM-1 (r = 0,43, p < 0,05), NO (r = -0,35, p < 0,05) і ЕЗВД (r = -0,42, p < 0,05). Показник альбумінурії у хворих цієї категорії мав кореляцію зі значенням ЕТ-1 (r = 0,48, p < 0,05), VCAM-1 (r = 0,35, p < 0,05), NO (r = -0,45, p < 0,05), та ЕЗВД (r = -0,33, p < 0,05).

Обговорення

Результати показують зв'язок між функціональним станом ендотелію та роботою нирок. Показали, що в осіб, які хворі на первинну подагру без ознак ХНН, спостерігається вірогідне збільшення концентрації ЕТ-1 і VCAM-1 порівняно зі здоровими, а нормальна вазомоторна функція ендотелію забезпечується шляхом компенсаторної гіперпродукції оксиду азоту. Результати, що одержали, узгоджуються з рядом робіт щодо дослідження стану функції ендотелію у хворих на первинну подагру. Так, у роботі Н. М. Кушнаренко показано, що у 64,6 % чоловіків, які хворі на первинну подагру, виявлено ЕД, що характеризувалась активацією нітроксипродукуючої здатності ендотелію та збільшенням концентрації ЕТ-1 [13]. Аналогічні результати отримала А. М. Шангіна, дослідження якої продемонструвало зв'язок між збільшенням синтезу оксиду азоту, ЕТ-1 і вазомоторними властивостями ендотелію у хворих на подагру [14].

Згідно з результатами нашої роботи, у хворих на подагру зі ШКФ >90 мл/хв рівень альбумінурії вірогідно не відрізнявся від рівня альбумінурії у здорових, а вміст ЦС був вірогідно більшим. Дані, що отримали, збігаються з результатами досліджень, в яких показано: концентрація цистатину С у крові починає збільшуватись до початку підвищення сироваткового рівню креатиніну та появи альбумінурії [15,16].

Таблиця 1. Маркери ендотеліальної та ниркової функції обстежених (M ± m), (Me (Q25; Q75))

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n = 30)	2 група (n = 30)	3 група (n = 30)
СК, мкмоль/л	489,43 ± 70,67	543,37 ± 59,43*	314,97 ± 64,99**∞
Ендотелін-1, пг/мл	8,03 ± 1,48	9,50 ± 2,16*	7,11 ± 1,59**∞
VCAM-1, нг/мл	910,91 ± 150,82	1022,47 ± 187,78*	806,60 ± 84,25**∞
NO, ммоль/л	31,83 ± 7,80	17,47 ± 5,47*	25,23 ± 4,70**∞
Цистатин С, мг/л	1,33 ± 0,35	1,68 ± 0,40*	0,99 ± 0,12**∞
Альбумін/креатинін, мг/г	19 [12; 23]	31,5 [25; 35]*	15 [10; 19,5]∞
ЕЗВД, %	21,13 [10,2; 32,94]	13,37 [5,36; 26,24]**	24,05 [12,8; 33,38]∞

*: вірогідна різниця між 1 та 2 групами; **: вірогідна різниця між 1 та 3 групами; ∞: вірогідна різниця між 2 та 3 групами.

Встановили, що хворі на первинну подагру з першою стадією ХНН мають погіршену вазомоторну, нітроксипродукуючу функції ендотелію, вірогідне збільшення ЕТ-1, VCAM-1 та альбумінурію порівняно з особами, які хворі на подагру без ознак ХНН. Результати збігаються з результатами робіт із дослідження маркерів ЕД у хворих із початковими ознаками ХНН і порушеннями пуринового обміну [1,9]. Курапова М. В., досліджуючи хворих із ХХН 1 стадії, встановила, що у хворих цієї категорії спостерігається вірогідне наростання вазоконстрикторних маркерів (передусім ЕТ-1), що є причиною системної зміни мікроциркуляторного річища та розвитку ішемії [17].

Висновки

1. Чоловіки, які хворі на первинну подагру без ознак ХНН, мають вірогідне збільшення ендотеліну-1, VCAM-1 порівняно зі здоровими чоловіками і компенсаторну гіперпродукцію оксиду азоту, що забезпечує збереження вазомоторної функції ендотелію.

2. У хворих на первинну подагру зі ШКФ >90 мл/хв спостерігається вірогідне збільшення вмісту цистатину С у крові порівняно зі здоровими, що свідчить про субклінічне порушення фільтраційної здатності нирок на етапі прогресування ХНН.

3. У хворих на первинну подагру з ознаками ХНН 1 стадії спостерігається вірогідне погіршення вазомоторної функції ендотелію, падіння синтезу оксиду азоту та збільшення концентрації ЕТ-1 і VCAM-1 порівно з хворими на подагру зі збереженою нирковою функцією.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні динаміки показників ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну подагру з початковими ознаками ниркової дисфункції на тлі гіпоурикемічної терапії.

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

Відомості про авторів:
Данюк І. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Доценко С. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Рекалов Д. Г., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:
Данюк И. А., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Доценко С. Я., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Рекалов Д. Г., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:
Daniuk I. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Dotsenko S. Ya., MD, PhD, DSc, Professor,
Head of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Rekalov D. H., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

[1] Wang Yu. Effects of uric acid endothelial dysfunction early chronic kidney disease and its mechanisms / YuWang, BaoXiaorong // Eur. J. Med. Res. – 2013. –Vol. 18. – Issue 1. – P. 26.
[2] Uric Acid And Chronic kidney disease: which is chasing which? / R.J. Johnson, T. Nakagawa, D. Jalal // Nephrol.Dial.Transplant. – 2013. – Vol. 28. – Issue 9. – P. 2221–2228.
[3] Lottmann K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review / K. Lottmann, X. Chen, P.K. Schadlich // Curr. Rheumatol. Rep. – 2012. – Vol. 14. – Issue 2. – P. 195–203.
[4] Пристром А.М. Оксидативный стресс и сердечно-сосудистые заболевания. Часть I / А.М. Пристром, М. Бенхамед // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2012. – №1(23). – С. 21–28.
[5] Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications / A.S. Storch, J.D. de Mattos, R. Alves, et al. // International Journal of Cardiovascular Sciences. – 2017. – Vol. 30. – Issue 3. – P. 262–273.
[6] Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases / C.M. Steyers, F.J.Jr. Miller // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15. – Issue 7. – P. 11324–11349.
[7] The Vascular Endothelium and Human Diseases / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel, et al. // Int. J.Biol.Sci. – 2013. – Vol. 9. – Issue 10. – P. 1057–1069.
[8] Zhen H. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction / H. Zhen, F. Gui // Biomed.Rep. – 2017. – Vol. 7. – Issue 4. – P. 325–330.
[9] Uric Acid Causes Kidney Injury Through inducing fibroblast expansion, Endothelin-1 expression, and inflammation / M.M. Romi, N. Arfian, U. Tranggono, et al. // B.M.C Nephrol. – 2017. – Vol. 18. – Issue 1. – P. 326.
[10] Clinical value of the determination of markers forendothelial dysfunction (endothelin-1, microalbuminuria) and tubulointerstitialtissuelesion (β2-microglobulin, monocytechemotactic protein-1) in hypertensive patients with uric acid metabolic disorders / T.I. Stakhova, A.V. Shcherbak, L.V. Kozlovskaia, et al. // Ter Arkh. – 2014. – Vol. 86. – Issue 6. – P. 45–51.
[11] Gout Risk Of Chronic Kidney Disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies / M.J. Roughley, J. Belcher, C.D. Mallen, et al. // Arthritis Res. Ther. – 2015. – Vol. 17. – P. 90.
[12] Синяченко О.В. Подагрическая нефропатия / О.В. Синяченко. – Донецк : Юго-Восток, 2006. – 221 с.
[13] Кушнаренко Н.Н. Сердечно-сосудистые нарушения у мужчин с подагрой: клинические особенности, механизмы развития, прогнозирование : автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.н.: спец. 14.01.04 – «Внутренние болезни» / Н.Н. Кушнаренко. – Чита, 2012. – 53 с.
[14] Шангина А.М. Клинико-патогенетическое значение нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и показателей микроциркуляции у больных первичной подагрой : автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.н.: спец. 14.01.04 – «Внутренние болезни» / А.М. Шангина. – Чита, 2012. – 24 с.
[15] Cystatin C Versus Creatinine In Determining risk based on Kidney function / M.G. Shlipak, K. Matsushita, J. Arnlov, et al. // N.Engl. J.Med. – 2013. – Vol. 369. – Issue 10. – P. 932–43.
[16] Cystatin C Identifies cardiovascular risk better than Creatinine-based estimates glomerular filtration in middle-aged individual without a history of cardiovascular disease / P. Svensson-Färbom, M. Ohlson Andersson, P. Almgrenetal // J. Intern. Med. – 2014. – Vol. 275. – Issue 5. – P. 506–21.
[17] Курапова М.В. Клинико-диагностическое значение эндотелиальной дисфункции у больных хронической болезнью почек : дис. на соискание ученой степени д.мед.н. : спец. 14.01.04 – «Внутренние болезни» / М.В. Курапова. – Самара, 2015. – 145 с.

References

[1] Wang,Yu., & Xiaorong, Bao (2013). Effects of uric acid endothelial dysfunction early chronic kidney disease and its mechanisms. *Eur. J. Med. Res.*, 18(1), 26. doi: 10.1186/2047-783X-18-26
[2] Johnson, R. J., Nakagawa, T., Jalal, D., Sánchez-Lozada, L. G., Kang, D. H., & Ritz, E. (2013). Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 28(9), 2221–2228. doi: 10.1093/ndt/gft029
[3] Lottmann, K., Chen, X., & Schadlich, P. K. (2012). Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 14(2), 195–203. doi: 10.1007/s11926-011-0234-2
[4] Pristrom, A. M., & Benhamed, M. (2012). Oksidativnyj stress i serdechno-sosudistye zabolevaniya. Chast' I [Oxidative stress and cardiovascular diseases. Part I]. *Lechebnoe delo: nauchno-prakticheskij terapevticheskij zhurnal*, 1(23), 21–28. [in Russian].
[5] Storch, A. S., de Mattos, J. D., Alves, R., dos Santos Galdino, I., & Rocha, H. N. M. (2017). Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 30(3), 262–273. http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20170034
[6] Steyers, C. M., & Miller, F. J. Jr. (2014) Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 15(7), 11324–49. doi: 10.3390/ijms150711324
[7] Rajendran, P., Rengarajan, T., Thangavel, J., Nishigaki, Y., Sakthisekaran, D., Sethi, G., & Nishigaki, I. (2013). The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int. J.Biol.Sci.*, 9(10), 1057–69. doi: 10.7150/ijbs.7502
[8] Zhen, H., & Gui, F. (2017). The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction. *Biomed. Rep.*,7(4), 325–330. doi:10.3892/br.2017.966
[9] Romi, M. M., Arfian, N., Tranggono, U., Setyaningsih, W. A. W., & Sari, D. C. R. (2017). Uric Acid Causes Kidney Injury Through inducing fibroblast expansion, Endothelin-1 expression, and inflammation. *B.M.C Nephrol.*, 18(1), 326. doi: 10.1186/s12882-017-0736-x
[10] Stakhova, T. Iu., Shcherbak, A. V., Kozlovskaia, L. V., Taranova, M. V., & Balkarov, I. M. (2014). Clinical value of the determination of markers forendothelial dysfunction (endothelin-1, microalbuminuria) and tubulointerstitialtissuelesion (β2-microglobulin, monocytechemotactic protein-1) in hypertensive patients with uric acid metabolic disorders. *TerArkh.*, 86(6), 45–51.
[11] Roughley, M. J., Belcher, J., Mallen, C. D., & Roddy, E. (2015) Gout Risk Of Chronic Kidney Disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther*, 17, 90. doi: 10.1186/s13075-015-0610-9
[12] Sinyachenko, O. V. (2006). *Podagricheskaya nefropatiya [Gouty nephropathy].* Doneck: Yugo-Vostok. [in Russian].
[13] Kushnarenko, N. N. (2012). *Serdechno-sosudistye narusheniya u muzhchin s podagroj: klinicheskie osobennosti, mekhanizmy razvitiya, prognozirovanie* (Avtoref. dis… dokt. med. nauk) [Clinical and pathogenetic significance of the violation of vascular-platelet hemostasis and microcirculation indices in patients with primary gout Dr. med. sci. diss.]. Chita. [in Russian].
[14] Shangina, A. M. (2012). *Kliniko-patogeneticheskoe znachenie narusheniya sosudisto-trombocitarnogo gemostaza i pokazatelej mikrocirkulyacii u bol'nykh pervichnoj podagroj* (Avtoref. dis… dokt. med. nauk) [Clinical and pathogenetic significance of the violation of vascular-platelet hemostasis and microcirculation indices in patients with primary gout Dr. med. sci. diss.]. Chita [in Russian].
[15] Shlipak, M. G., Matsushita, K., Arnlov, J., Inker, L. A., Katz, R., Polkinghorne, K. R., et al. (2013). Cystatin C Versus Creatinine In Determining risk based on Kidney function. *N.Engl. J.Med.*, 369(10), 932–43. doi: 10.1056/NEJMoa1214234
[16] Svensson-Färbom, P., Ohlson Andersson, M., Almgren, P., Hedblad, B., Engström, G., Persson, M., et al. (2014). Cystatin C Identifies cardiovascular risk better than Creatinine-based estimates glomerular filtration in middle-aged individual without a history of cardiovascular disease. *J.Intern.Med.*, 275(5), 506–21. doi: 10.1111/joim.12169
[17] Kurapova, M. V. (2015). *Kliniko-diagnosticheskoe znachenie e'ndotelial'noj disfunkcii u bol'nykh khronicheskoj bolezn'yu pochek* (Dis… dokt. med. nauk). [Clinical and diagnostic value of endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. Dr. med. sci. diss.]. Samara. [in Russian].

UDC: 616.61-07-092.19

Clinical significance of the abnormal Doppler spectrum of renal blood flow in patients with long-term transplant dysfunction

V. V. Yakymenko

State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine"

Relevance. One of the main causes of graft loss in a recipient after kidney transplantation is acute rejection.

The purpose of the work – to study the Doppler ultrasound measurements of renal transplant blood flow in patients with efficient depuration function and renal graft dysfunction in the late postoperative period following KT.

Materials and methods. As an initial step, an ultrasound examination of renal transplants was performed in 26 patients with creatinine levels within the normative values (group 1) during the period 2014–2015. The second study was based on the ultrasound examination results of the renal transplants in 26 patients with creatinine levels exceeding the standard values (group 2) during the period 2015–2016.

Results. The first group of recipients included 15 male (57.7 %) and 11 (42.3 %) female (the mean age was 31.40 ± 1.67 years). A living related kidney transplantation (LRKT) was performed in 61.54 % of patients, in 38.46 % – a cadaveric kidney transplantation (CKT). In all the patients, plasma creatinine level was within normative values or not exceeding them more than 25 %, on average, ranging from 94 to 130 μmol/L and its mean value was 114.5 ± 3.85 μmol/L. The second group of recipients consisted of 14 (53,84%) male and 12 (46,16%) female (the mean age was 38.99 ± 2.32 years). LRKT was performed in 6 patients, and CKT in 20 patients. In all the patients plasma creatinine level was above the normal range, on average, ranging from 155 to 629 μmol/L and its mean value was 259.46 ± 35,33 μmol/L.

Conclusions. The obtained data reliably indicate that if TAMX of interlobar arteries less than 15 cm/s, the probability to reveal the clinical signs of renal allograft dysfunction is more than 90 %, regardless of the renal segment evaluation in recipients in the long-term period after organ transplantation.

Key words: disease resistance, delayed graft function, kidney transplantation.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 229–233

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161501

E-mail: diagnostica@mail.ua

Клінічна значущість порушень доплерівського спектра ренального кровотоку в пацієнтів із дисфункцією трансплантата у віддалені терміни після операції

В. В. Якименко

Одна з головних причин, що викликає загибель функціонуючої тканини нирки в реципієнта після трансплантації, – гостре відторгнення.

Мета роботи – вивчити ультразвукові характеристики, доплерографічні показники кровотоку по судинах трансплантованої нирки (ТН) у пацієнтів зі збереженою депураційною функцією та дисфункцією ниркового трансплантата у віддалені терміни після ТН.

Матеріали та методи. У період 2014–2015 рр. виконали ультразвукове дослідження (УЗД) ниркових трансплантатів 26 пацієнтам із рівнями креатиніну в межах нормативних значень (група 1). Друге дослідження базується на результатах УЗД ниркових трансплантатів у 26 пацієнтів із рівнями креатиніну, що перевищують нормативні значення (група 2), у період 2015–2016 рр.

Результати. Середній вік реципієнтів першої групи становив 31,40 ± 1,67 року. Чоловіків серед реципієнтів – 15 осіб (57,7 %), жінок – 11 (42,3 %). Проведена споріднена ТН (СТН) у 61,54 % пацієнтів, у 38,46 % – трупна ТН (ТТН). У всіх пацієнтів рівень креатиніну плазми відповідав нормативним значенням або перевищував їх не більше ніж на 25 %, коливаючись у середньому від 94 до 130 мкмоль/л, становлячи в середньому 114,50 ± 3,85 мкмоль/л. Середній вік реципієнтів другої групи становив 38,99 ± 2,32 (34,35–43,62) року. Чоловіків серед реципієнтів – 14 осіб (53,84 %), жінок – 12 (46,16 %). Здійснена СТН у 6 пацієнтів, у 20 – ТТН. У всіх пацієнтів рівень креатиніну плазми був вищим за нормальні значення, коливаючись у середньому від 155 до 629 мкмоль/л, становлячи в середньому 259,46 ± 35,33 мкмоль/л. Групи зіставні за основними клініко-демографічними параметрами.

Висновки. Дані вірогідно показують, що при ТАМХ інтерлобарних артерій менше ніж 15 см/с вірогідність виявлення клінічних ознак формування порушення функціонального статусу реального алогенного трансплантата (незалежно від оцінки сегмента нирки) становить понад 90 % у реципієнтів у віддаленому періоді після хірургічного втручання з приводу пересадки органа.

Ключові слова: індекс резистентності, пізня дисфункція ниркового трансплантату, нирковий трансплантат.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 229–233

Клиническая значимость нарушений допплеровского спектра ренального кровотока у пациентов с дисфункцией трансплантата в отдаленные сроки после операции

В. В. Якименко

Одной из главных причин, которая вызывает гибель функционирующей ткани почки у реципиента после трансплантации, является острое отторжение.

Цель работы – изучить ультразвуковые характеристики и допплерографические показатели кровотока по сосудам трансплантированной почки (ТП) у пациентов с сохраненной и нарушенной депурационной функцией и дисфункцией почечного трансплантата в отдаленные сроки после ТП.

Ключевые слова: индекс резистентности, поздняя дисфункция трансплантата, почечный трансплантат.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 229–233

Материалы и методы. За период 2014–2015 гг. выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) почечных трансплантатов у 26 пациентов с уровнями креатинина в пределах нормативных значений (группа 1). Второе исследование основано на результатах УЗИ почечных трансплантатов у 26 пациентов с уровнями креатинина, превышающими нормативные значения (группа 2) за период 2015–2016 гг.

Результаты. Средний возраст реципиентов первой группы составил 31,40 ± 1,67 года. Мужчин среди реципиентов было 15 человек (57,7 %), женщин – 11 (42,3 %). Проведена родственная ТП (РТП) у 61,54 % пациентов, у 38,46 % – трупная ТП (ТТП). У всех пациентов уровень креатинина плазмы соответствовал нормативным значениям или превышал их не более чем на 25 %, колеблясь в среднем от 94 до 130 мкмоль/л и составляя в среднем 114,50 ± 3,85 мкмоль/л.

Средний возраст реципиентов второй группы составил 38,99 ± 2,32 (34,35–43,62) года. Мужчин среди реципиентов было 14 человек (53,84 %), женщин – 12 (46,16 %). Проведена РТП у 6 пациентов, у 20 – ТТП. У всех пациентов уровень креатинина плазмы был выше нормальных значений, колеблясь в среднем от 155 до 629 мкмоль/л, составляя в среднем 259,46 ± 35,33 мкмоль/л. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим параметрам.

Выводы. Данные достоверно свидетельствуют, что при TAMX интерлобарных артерий менее чем 15 см/с вероятность выявления клинических признаков формирования нарушения функционального статуса ренального аллогенного трансплантата, независимо от оценки сегмента почки, составляет более 90 % у реципиентов в отдаленном периоде после хирургического вмешательства по поводу пересадки органа.

Relevance

In comparison with transplantation of other organs, such line as kidney transplantation (KT) has a history stretching back more than half a century. For this period, tremendous experience concerning surgical techniques modernization, organ preservation, improvement and optimization of immunosuppression protocols and postoperative management of patients has been accumulated and current survival rates of recipients and renal grafts have been achieved. On the contrary, the advances in KT have led to the fact that a waiting lists for the operation are steadily increasing around the world [1].

In addition to low indicators of quality of life, dialysis patients have much shorter life expectancies. Thus, patients receiving hemodialysis at the age of 40–59 years, live on average 11 years less compared to those who underwent KT. For patients whose age group is 20–39 years, this difference already reaches 17 years [2].

KT today is the method of choice in the treatment of patients with end-stage chronic renal failure, which can significantly improve the quality of life, contributes to a more complete social rehabilitation in this category of patients. One of the main causes of graft loss in a recipient after kidney transplantation is acute rejection. The number and severity of acute rejection cases directly correlate with loss of active nephrons and the duration of graft survival [3].

It is known that the half-life of cadaveric grafts, according to different authors, varies between 8–10 and 10–14 years, depending on the degree of compatibility and quality of organs. For kidneys obtained from living related donors, this figure is 17 years with compatibility beyond the haplotype and exceeds 30 years in main histocompatibility complex antigen-identical donor and recipient [4].

Rejection is defined as general inflammatory process of the graft, caused by a specific immune response of the recipient to the donor's transplant antigens [5]. Almost all mechanisms of cellular and humoral responses are involved in the interaction between the recipient's immune system and the antigens of the donor kidney transplant. The interaction between the antigen-specific T-cell receptor and allogeneic HLA antigens is the central event of this reaction. The main manifestation of the immunological conflict is the loss of excretory function of the donor organ or the lack of regeneration [6].

Diagnosis of acute rejection is based on clinical and instrumental studies, laboratory and immunological parameters. At the same time, punch biopsy remains the "gold standard" for assessing the pathological states in transplant nephrology. Although it is known that punch biopsy can lead to a number of complications such as hematoma, renal infarction, urinoma, etc. [7].

Ultrasound examination is often the primary diagnostic method, which is characterized by non-invasiveness, relative cheapness, imaging at patient's bed-side, there is no need for intravenous contrast, and it allows rapid and accurate detecting a number of common complications [8].

The purpose of the work

To study the Doppler ultrasound measurements of renal transplant blood flow in patients with efficient depuration function and renal graft dysfunction in the late postoperative period following KT.

Materials and methods

An ultrasound examination of renal transplants was performed in 26 patients with creatinine levels within the normative values (group 1) during the period 2014–2015. This group of recipients included 15 male (57.7 %) and 11 (42.3 %) female, mean age was 31.40 ± 1.67 years. A living related kidney transplantation (LRKT) was performed in 61.54% of patients, in 38.46 % – a cadaveric kidney transplantation (CKT). In all the patients, plasma creatinine level was within normative values or not exceeding them more than 25 %, on average, ranging from 94 to 130 μmol/L and its mean value was 114.50 ± 3.85 μmol/L.

The second study was based on the ultrasound examination results of the renal transplants in 26 patients with creatinine levels exceeding the standard values (group 2) during the period 2015–2016. The second group of recipients consisted of 14 (53,84 %) male and 12 (46.16 %) female, the mean age was 38.99 ± 2.32 years. LRKT was performed in 6 patients, and CKT in 20 patients. In all the patients plasma creatinine level was above the normal range, on average, ranging from 155 to 629 μmol/L and its mean value was 259.46 ± 35.33 μmol/L. The patients of both groups had comparable main clinical and demographic parameters.

The ultrasound examination was performed with a Toshiba (Xario) device using a convex multi-frequency transducer at 3–5 MHz and included the state assessment and topometry of kidney transplant, the state of perirenal space assessment, color Doppler and spectral Doppler. To assess the kidney transplant state, we determined the kidney contour, homogeneity and echogenicity of the parenchyma, the clarity of cortical-medullary differentiation, the renal pelvis system and ureter state. Length and front-rear sizes of kidney transplant were dimensioned by topometry. The parenchyma and cortical layer thickness was calculated as the average value of the three measurements in the middle segment of kidney transplant.

The renal arteries blood flow was measured at the renal artery trunk and the interlobar branches of the renal artery (IBRA) levels by the spectral Doppler ultrasound evaluating the linear velocity indices. In addition, "almost angle-independent" indicators of peripheral vascular resistance (resistivity) were used. The renal vessels vascular resistivity was calculated by processing the Doppler waveforms using standard formulas.

The Doppler spectral waveform shape was evaluated and the following parameters were determined: peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), resistance index (RI) and pulsatility index (PI) of the blood flow, systolic-diastolic ratio (SDR), acceleration time (AT), time-averaged maximum velocity (TAMX) both in the renal and interlobar arteries. The angle of insonation was in the range from 30˚ to 60˚. The average indicators of blood flow were analyzed throughout 3–6 cardiac cycles by Dopple spectrum. In addition, the linear blood flow velocity (LFV) in the renal vein was also evaluated.

Serum creatinine concentration was measured using the Jaffe color reaction (Popper method). All biochemical studies were performed at the Central Clinical and Express Biochemical Laboratories of the Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital.

The data were fist examined for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Parametric and non-parametric methods of data analysis were used. The results were presented as mean and standard error of representativeness of the sample standard value. The study results were processed using the statistical package of the licensed program Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., NAXXR712D833214FAN5), SPSS 17.0 and Microsoft Excel 2010. Separate statistical procedures and algorithms were implemented as specially written macros in the corresponding programs. Statistical significance was defined as $P < 0.05$ for all types of differences.

Results

For the kidney transplant evaluation in patients with normal plasma creatinine levels (group 1), the following results were obtained by B-mode imaging and topometry: parenchyma thickness was 17.23 ± 0.35 mm, cortical substance – 7.15 ± 0.20 mm, cortical-medullary differentiation were defined as clear in the vast majority – 92.31 %, fuzzy – in 7.69 % of the examined patients, the echogenicity of kidney transplant parenchyma was isoechoic in all the patients (100 %). LFV in the renal vein averaged about 34.06 ± 3.18 (27.69–40.43) cm/s. For the renal transplants evaluation in patients with plasma creatinine levels exceeding standard values (with impaired depuration function, group 2), the following results were obtained by B-mode imaging and topometry: parenchyma thickness was 17.35 ± 0.45 (16.45–18, 25) mm, cortical substance – 7.8 ± 0.28 (7.25–8.35) mm. The cortical-medullary differentiation was defined as clear in the majority of the examined patients – in 73.01 %; the echogenicity of parenchyma was increased in 23.1% of patients. LFV in the renal vein averaged about 23.98 ± 2.22 (19.54–28.43) cm/s.

The results of spectral Doppler indicators of renal graft hemodynamics (renal artery trunk) in patients without signs and with signs of renal graft dysfunction in the long-term period following KT are presented in *Table 1*.

As can be clearly seen from the presented data, the parameters of renal artery resistance and marked velocity gradient in patients with relatively normal serum creatinine levels (group 1) in the long-term period following KT, despite the differences from the reference values, did not reach statistical significance, which was not the case for acceleration time dynamics and TAMX, as statistically significant differences were noted in the CKT recipients: 23.08 % ($P < 0.05$) and 13.5 % ($P < 0.05$), respectively.

According to the obtained results, in patients with efficient kidney transplant function after LRKT (group 1), the PSV in the renal artery was 32.89 % higher than in those with renal dysfunction (group 2) after LRKT. After CKT, the differences between groups of patients with and without renal dysfunction (group 1 and 2) were 2.08 %, not being clinically significant. However, the greatest differences were revealed in such indicators as EDV in the renal artery and TAMX. EDV in the renal artery was 76.77 % higher in patients with efficient renal function (group 1) after LRKT than in those with impaired kidney transplant function (group 2). The same indicator was 44.83 % higher in patients with efficient kidney transplant function (group 1) compared to those with kidney transplant dysfunction (group 2) after CKT. Regarding such an indicator

Table 1. The Doppler spectrum parameters of the renal transplant blood flow in patients with efficient and impaired depuration function (renal artery trunk) in the long-term period following KT

Indicators, units	Efficient function of depuration (group 1)		Impaired function of depuration (group 2)	
	Living related kidney transplants (n = 16), M ± m	Cadaveric kidney transplants (n = 10), M ± m	Living related kidney transplants (n = 10), M ± m	Cadaveric kidney transplants (n = 16), M ± m
Peak systolic velocity (PSV), renal artery trunk, cm/s	94.75 ± 8.06	79.5 ± 5.04	71.30 ± 6.65*	77.88 ± 5.43*
End-diastolic velocity (EDV), renal artery trunk, cm/s	35.00 ± 2.94	31.95 ± 1.97	19.80 ± 1.58*	22.06 ± 1.77*
Systolic/diastolic ratio (SDR), relative units	2.76 ± 0.17	2.51 ± 0.10	3.69 ± 0.34*	3.60 ± 0.12*
Pulsatility index (PI), renal artery trunk, relative units	1.08 ± 0.07	1.0 ± 0.05	1.44 ± 0.12*	1.44 ± 0.04*
Resistance index (RI), renal artery trunk, relative units	0.62 ± 0.02	0.6 ± 0.02	0.71 ± 0.02*	0.72 ± 0.01*
Acceleration time (AT), sec	0.13 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.14 ± 0.01*	0.12 ± 0.01*
TAMX, cm / sec	54.87 ± 4.63	47.46 ± 2.76*	35.48 ± 2.38*	39.02 ± 2.77*

*: the statistical significance of differences in comparison to the group with efficient depuration function is less than 0.05.

Table 2. The Doppler spectrum parameters of the renal transplant blood flow in patients with efficient and impaired depuration function (interlobar arteries) in the long-term period following KT

Indicators, units	Efficient function of depuration (group 1)		Impaired function of depuration (group 2)	
	Living related kidney transplants (n = 16), M ± m	Cadaveric kidney transplants (n = 10), M ± m	Living related kidney transplants (n = 10), M ± m	Cadaveric kidney transplants (n = 16), M ± m
Upper segment				
Peak systolic velocity (PSV), interlobar branches of the renal arteries cm/s	32.13 ± 2.23	30.1 ± 1.04	24.1 ± 1.52*	20.94 ± 1.32*
End-diastolic velocity (EDV), interlobar branches of the renal arteries, cm/s	13.38 ± 1.03	12.9 ± 0.64	8.7 ± 0.78*	7.69 ± 0.41*
Systolic/diastolic ratio (SDR), relative units	2.44 ± 0.08	2.43 ± 0.11	2.93 ± 0.33*	2.73 ± 0.11*
Pulsatility index (PI), interlobar branches of the renal arteries, relative units	0.94 ± 0.03	0.92 ± 0.04	1.19 ± 0.11*	1.09 ± 0.04*
Resistance index (RI), interlobar branches of the renal arteries, relative units	0.58 ± 0.01	0.58 ± 0.02	0.63 ± 0.03	0.62 ± 0.01
Acceleration time (AT), s	0.14 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.14 ± 0.01
TAMX, cm/s	19.99 ± 1.38	19.05 ± 0.63	13.18 ± 0.88*	11.99 ± 0.67*
Middle segment				
Peak systolic velocity (PSV), interlobar branches of the renal arteries cm/s	33.0 ± 2.8	30.9 ± 1.82	25.7 ± 1.78*	24.81±1.78*
End-diastolic velocity (EDV), interlobar branches of the renal arteries, cm/s	12.38 ± 0.96	13.0 ± 0.82	8.3 ± 0.79*	8.01 ± 0.7*
Systolic/diastolic ratio (SDR), relative units	2.7 ± 0.1	2.41 ± 0.12	3.42 ± 0.4*	3.21 ± 0.16*
Pulsatility index (PI), interlobar branches of the renal arteries, relative units	1.02 ± 0.04	0.93 ± 0.04*	1.29 ± 0.12*	1.26 ± 0.06*
Resistance index (RI), interlobar branches of the renal arteries, relative units	0.62 ± 0.01	0.58 ± 0.02*	0.68 ± 0.03	0.68 ± 0.02
Acceleration time (AT), s	0.13 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.13 ± 0.01
TAMX, cm/s	19.63 ± 1.47	19.4 ± 1.15	14.05 ± 1.06*	13.41 ± 1.02*
Lower segment				
Peak systolic velocity (PSV), interlobar branches of the renal arteries cm/s	32.06 ± 1.73	31.3 ± 1.24	20.4 ± 1.23*	21.25 ± 1.55
End-diastolic velocity (EDV), interlobar branches of the renal arteries, cm/s	13.31 ± 0.78	12.9 ± 0.46	7.6 ± 0.6*	6.78 ± 0.46*
Systolic/diastolic ratio (SDR), relative units	2.43 ± 0.09	2.42 ± 0.12	2.8 ± 0.2	3.26 ± 0.27*
Pulsatility index (PI), interlobar branches of the renal arteries, relative units	0.94 ± 0.04	0.93 ± 0.05	1.14 ± 0.08*	1.26 ± 0.07*
Resistance index (RI), interlobar branches of the renal arteries, relative units	0.58 ± 0.01	0.58 ± 0.02	0.63 ± 0.02	0.67 ± 0.02*
Acceleration time (AT), s	0.13 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.01
TAMX, cm/s	19.89 ± 0.95	19.38 ± 0.65	11.48 ± 0.79*	10.78 ± 0.97*

*: the statistical significance of differences in comparison to the group with efficient depuration function is less than 0.05.

of renal hemodynamics as TAMX, the difference was 54.65 % between patients with efficient renal function (group 1) and patients with kidney transplant dysfunction (group 2) after LRKT. The difference related to TAMX was determined at the level of 21.63 % between the patients of CKT group with efficient and impaired renal function (group 1 and 2), which has significant clinical and prognostic significance.

An assessment of spectral Doppler parameters of renal transplant hemodynamics (interlobar arteries) in patients without signs and with signs of renal transplant dysfunction in the long-term period following KT are presented in *Table 2*.

In the upper segment, the EDV in the interlobar branches of the renal arteries in the LRKT group with efficient renal function (group 1) exceeded that in the LRKT group with impaired renal function by 53.79 %, and related to the group of patients after CKT the difference was 67.75 %, also in favor of patients with efficient depurative function. TAMX of interlobar branches of the renal arteries of the upper segment in the LRKT group with efficient function (group 1) exceeded the same indicator in the group with impaired function (group 2) by 51.67 % and in the group after CKT – by 58.88 %.

The difference in EDV values in the interlobar branches of the renal arteries of the middle segment was verified at the level of 49.16 % after LRKT and 62.30 % after CKT, with higher indicators in patients of the group with the efficient depuration function (group 1). The TAMX index of interlobar branches of the renal arteries of the middle segment differed between groups with efficient and impaired renal function (group 1 and 2) after LRKT by 39.72 % in favor of the group 1, and after CKT – by 44.67 % also in favor of the group 1 without kidney transplant dysfunction.

EDV in the interlobar branches of the renal arteries in the lower segment with renal dysfunction (group 2) after LRKT was 75.13 % less compared to the group with normal renal function (group 1), and in the case of CKT the difference was 90.27 % also in favor of kidney transplant with efficient function (group 1). SDR was higher in the groups with impaired depurative function (group 2): by 13.21 % after LRKT and by 25.77 % after CKT. The TAMX in the LRKT group with normal renal function (group 1) was 73.26 % higher compared to the group with renal dysfunction (group 2), and after CKT was 79.78 % higher also in favor of the group with normal depuration function of kidney transplant (group 1). That is, in the lower segment interlobar branches of the renal arteries, differences in indicators for groups with different renal function were more significant.

Discussion

Summing up the data obtained, it can be concluded that TAMX is not only an important parameter and a key marker of dysfunction at the initial stage of renal failure development, but it also adequately reflects the transplanted kidney functional status in recipients without transplant dysfunction.

Clinical manifestations of rejection are less pronounced and, as a rule, become evident only due to an increase in serum creatinine level or even occur subclinically. In recent years, studies have shown that rejection is the main cause of transplanted kidney failure in the long-term period following KT, and late rejection occurs with the humoral immunity activation in most cases.

Activation of the humoral immunity in the late rejection episodes development more determines its resistance to therapy and poor prognosis regardless of the morphological variant of the latter. Traditionally, acute and chronic humoral rejection are distinguished; however, in essence, these variants of rejection are stages of the same process, that begins with anti-donor antibodies production which form complexes with antigens on the surface of endothelium, that leads to the classical pathway of complement system activation resulting in inflammation development (acute rejection) and further vascular repair in the smallest blood vessels (chronic rejection) [9].

Despite the development of new, more powerful immunosuppressive agents, it has not yet been possible to completely overcome the problem of renal transplant rejection. At the same time, late rejection episodes, which despite the treatment are the most serious for prognosis, are manifested in further progression of kidney transplant dysfunction in most cases.

For a long time, the nature of such differences in the rejection course depending on the time of occurrence remained unclear, and only in recent years, it was possible to prove that humoral immunity activation plays an important role in the development of late rejection episodes. According to the data from the DeKAF study, more than 50 % of patients with late dysfunction showed signs of acute or chronic kidney transplant rejection, and 57 % of these patients showed signs of the humoral immunity activation [10].

Today, clinical diagnosis of graft rejection is based on histological examination of kidney transplant biopsies. Since a biopsy is usually performed only in increased creatinine levels, the beginning of rejection treatment is delayed for several days or even weeks. Such a delay contributes to tissue damage reducing graft survival. In addition, a biopsy is an invasive procedure, which cannot be performed as often as necessary for careful monitoring, so it is not an ideal method for the diagnosis of rejection.

It is important to note that the Doppler evaluation of transplant vessels to detect complications of kidney transplantation and the specifity of kidney transplant pathology has turned out to be a promising method of examination. Color mapping and pulsed dopplerography are considered as the most accurate in demonstrating a kidney transplant state and are the gold standard for monitoring the kidney transplant state and hemodynamic changes both in the early and long-term postoperative periods.

Conclusions

1. We conducted a comparative analysis of complex ultrasound indicators (grayscale with color and spectral Doppler ultrasonography) of blood flow that did not reveal significant differences between the patients with efficient depuration function after LRKT and CKT in the late postoperative period.

2. In patients after LRKT and CKT with impaired depurative function, lower TAMX values were recorded in comparison to patients without renal dysfunction, which can be a reliable diagnostic criterion and an important prognostic predictor for renal transplant dysfunction development.

3. The obtained data reliably indicate that if TAMX of interlobar arteries less than 15 cm/s, the probability to reveal the clinical signs of renal allograft dysfunction is more than 90 %, regardless of the renal segment evaluation in recipients in the long-term period after KT.

Prospects for further research. This study would provide a perspective basis for proposed Doppler sonographic parameters using as possible criteria for impaired graft perfusion. These data will allow for a comparative analysis of Doppler indices in recipients with graft dysfunction, to define ultrasound criteria for kidney transplant dysfunction, and thereby to improve diagnosis and prolong graft survival.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.10.2018
Після доопрацювання / Revised: 18.10.2018
Прийнято до друку / Accepted: 30.10.2018

Information about author:
Yakymenko V. V., MD, Assistant of the Department of Radiation Diagnosis, SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Відомості про автора:
Якименко В. В., асистент каф. променевої діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Сведения об авторе:
Якименко В. В., ассистент каф. лучевой диагностики, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

References

[1] Delmonico, F. L., Gunderson, S., Iyer, K. R., Danovitch, G. M., Pruett, T. L., Reyes, J. D., & Ascher, N. L. (2018). Deceased Donor Organ Transplantation Performed in the United States for Non-Citizens and Non-Residents. *Transplantation*, 102(7), 1124–1131. doi: 10.1097/TP.0000000000002086

[2] Molina-Ortega, A., Martín-Gandul, C., Mena-Romo, J. D., Rodríguez-Hernández, M. J., Suñer, M., Bernal, C., et al. (2018). Impact of Pretransplant CMV-Specific T-cell Immune Response in the Control of CMV Infection after Solid Organ Transplantation: a prospective cohort study. *ClinMicrobiol Infect*, pii: S1198-743X(18)30657-8. doi: 10.1016/j.cmi.2018.09.019

[3] Nishimura, H., Yamada, Y., Hisano, S., Mitsuke, A., Tatarano, S., Gotanda, T., et al. (2018). Long-term desensitization for ABO-incompatible living related kidney transplantation recipients with high refractory and rebound anti-blood type antibody: case report. *BMC Nephrol*, 19(1), 254. doi: 10.1186/s12882-018-1053-8

[4] Ravindranath, M. H., Jucaud, V., Banuelos, N., Everly, M. J., Cai, J., Nguyen, A., & Terasaki, P. I. (2017). Nature and Clonality of the Fluoresceinated Secondary Antibody in Luminex Multiplex Bead Assays Are Critical Factors for Reliable Monitoring of Serum HLA Antibody Levels in Patients for Donor Organ Selection, Desensitization Therapy, and Assessment of the Risk for Graft Loss. *J Immunol*, 198(11), 4524–4538. doi: 10.4049/jimmunol.1700050

[5] Solid, C. A., Peter, S. A., Natwick, T., Guo, H., Collins, A. J., & Arduino, J. M. (2017). Impact of Renal Disease on Patients with Hepatitis C: A Retrospective Analysis of Disease Burden, Clinical Outcomes, and Health Care Utilization and Cost. *Nephron*, 136(2), 54–61. doi: 10.1159/000454684

[6] Lees, J. S., McQuarrie, E. P., & Mackinnon, B. (2018). Renal biopsy: it is time for pragmatism and consensus. *Clin Kidney J*, 11(5), 605–609. doi: 10.1093/ckj/sfy075

[7] Incerti, D., Summers, N., Ton, T. G. N., Boscoe, A., Chandraker, A., & Stevens, W. (2018). The Lifetime Health Burden of Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients in the United States. *MDM Policy Pract*, 3(1), 2381. doi: 10.1177/2381468318781811

[8] Apel, H., Putz, J., Fornara, P., Friedersdorff, F., Dreikorn, K., & Stöckle, M. (2017). Report of the 24th annual conference of the Working Group Kidney Transplantation of the German Society of Urology in Erlangen. *Urologe A*, 56(9), 1182–1184. doi: 10.1007/s00120-017-0452-y

[9] Lim, E., Kim, Y., Jeong, J. C., Park, I., Kim, H., Lee, S. H., et al. (2017). Clinical analysis of single filtration plasmapheresis using continuous renal replacement therapy machines in kidney transplantation. *Kidney Res ClinPract*, 36(2), 192–199. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.2.192

[10] Kezić, A., Stajic, N., & Thaiss, F. (2017). Innate Immune Response in Kidney Ischemia/Reperfusion Injury: Potential Target for Therapy. *J Immunol Res*, 2017, 6305439. doi: 10.1155/2017/6305439

УДК: 615.281;547.436.3

Дослідження протимікробної активності амінометансульфокислот щодо штамів *Staphylococcus aureus* із різним рівнем чутливості до антибіотиків

Т. Л. Гридіна*[1], Р. Є. Хома[2,3], А. А-А. Еннан[2], А. С. Федчук[2,4], О. А. Грузевський[1]

[1]Одеський національний медичний університет, Україна, [2]Фізико-хімічний інститут захисту навколишнього середовища і людини МОН та НАН України, м. Одеса, [3]Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Україна, [4]Науково-дослідний центр «Біомедична перевірка продуктів та препаратів», м. Одеса, Україна

Ключові слова: аміносульфокислоти, протимікробна активність, *Staphylococcus aureus*.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 234–239

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161502

***E-mail:** tatyanagridina1207@gmail.com

Одним із завдань стратегії ВООЗ щодо запобігання формуванню резистентності до антибіотиків у мікроорганізмів є пошук нових сполук із протимікробною активністю для створення надалі нових антимікробних препаратів.

Мета роботи – виявлення пригнічувального впливу амінометансульфокислоти (AMSA) та її похідних: N-метил- (MeAMSA), N-(2-гідроксиетил)- (HEAMSA), N-бензил- (BnAMSA), N-(*трет*-бутил)- (*t*-BuAMSA), 4-(N-феніламінометил)феніл- (PhAMPhAMSA) на ріст штамів *Staphylococcus aureus ATCC 2592, Staphylococcus aureus 2781* та *Staphylococcus aureus Кунда* з різним рівнем чутливості до антибіотиків.

Матеріали та методи. Під час досліджень використовували метод серійних розведень на рідкому поживному середовищі. Для цього розчиняли хімічні сполуки у ДМСО (до кінцевої концентрації 1 %) і готували розведення препаратів на бульйоні Мюллера–Хінтона в кінцевій концентрації 5 ммоль/л, 10 ммоль/л. Облік результатів виконували через 18–20 годин інкубації при 37 °С за допомогою приладу Densi-La-Meter. Як референс-препарат використовували сульфаніламід.

Результати. Препарат AMSA пригнічував ріст усіх досліджуваних штамів стафілококів незалежно від рівня стійкості до антибіотиків більше, ніж сульфаніламід. Препарат MeAMSA також пригнічував ріст досліджуваних штамів *S. aureus ATCC 25923* та *S. aureus 2781* більше, ніж референс-препарат, але показники пригнічення були менше, ніж у AMSA. Щодо стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus Кунда* не зареєстрували гальмівну дію. Препарати HEAMSA, *t*-BuAMSA, BnAMSA стабільно гальмували ріст усіх досліджуваних штамів. Рівень гальмування росту штамів *S. aureus ATCC 25923* та *S. aureus Кунда* цими препаратами був вищим, ніж сульфаніламідом. Однак референс-препарат проявляв інгібування росту більше, ніж досліджувані препарати щодо штаму *S. aureus 2781*. Сполука PhAMPhAMSA не виявила протимікробну активність.

Висновки. Похідні амінометансульфокислоти проявили певний рівень протимікробної активності щодо штамів *Staphylococcus aureus* із різним рівнем чутливості до антибіотиків, вищий за сульфаніламід. Перспективним можна вважати дослідження впливу цих речовин на різні види мікроорганізмів (грампозитивних і грамнегативних) для створення нових протимікробних препаратів. Доцільним буде також вивчення поєднаного застосування цих речовин у комплексі з антибіотиками.

Ключевые слова: аминосульфокислоты, противомикробная активность, *Staphylococcus aureus*.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 234–239

Изучение противомикробной активности аминометансульфокислот в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* с разным уровнем чувствительности к антибиотикам

Т. Л. Гридина, Р. Е. Хома, А. А-А. Эннан, А. С. Федчук, А. А. Грузевский

Одна из задач в стратегии ВОЗ по предупреждению формирования антибиотикорезистентности у микроорганизмов – поиск новых соединений с противомикробной активностью для создания новых антимикробных препаратов.

Цель работы – установление ингибирующего действия новых соединений аминосульфокислоты (AMSA) и ее производных: N-метил- (MeAMSA), N-(2-гидроксиэтил)- (HEAMSA), N-бензил- (BnAMSA), N-(*трет*-бутил)- (*t*-BuAMSA), 4-(N-фениламинометил)фенил- (PhAMPhAMSA) на рост штаммов *Staphylococcus aureus ATCC 2592, Staphylococcus aureus 2781* и *Staphylococcus aureus Кунда* с разным уровнем чувствительности к антибиотикам.

Материалы и методы. В ходе исследований использовали метод серийных разведений на жидкой питательной среде. Для этого растворяли химические соединения в ДМСО (в конечной концентрации 1 %) и готовили разведения препаратов на бульоне Мюллера–Хинтона в конечной концентрации 5 ммоль/л, 10 ммоль/л. Учет результатов проводили через 18–20 часов инкубирования при 37 °С с помощью прибора Densi-La-Meter. В качестве референс-препарата использовали сульфаниламид.

Результаты. Препарат AMSA подавлял рост всех исследуемых штаммов стафилококков независимо от уровня их устойчивости к антибиотикам в большей степени, чем сульфаниламид. Препарат MeAMSA также подавлял рост исследуемых штаммов *S. aureus ATCC 25923* и *S. aureus 2781* больше, чем референс-препарат, но показатели подавления были ниже, чем у AMSA. В отношении антибиотикоустойчивого штамма *S. aureus Кунда* подавляющее действие не зарегистрировали. Препараты HEAMSA, *t*-BuAMSA, BnAMSA стабильно тормозили рост всех исследуемых штаммов. Уровень торможения роста штаммов *S. aureus ATCC 25923* и *S. aureus Кунда* этими препаратами был выше, чем у сульфаниламида. Однако референс-препарат проявлял ингибирование роста в большей мере, чем исследуемые препараты в отношении штамма *S. aureus 2781*. Соединение PhAMPhAMSA не проявило противомикробную активность.

Выводы. Производные аминометансульфокислоты проявили определенный уровень противомикробной активности в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* с разным уровнем чувствительности к антибиотикам, который был выше, чем у сульфаниламида. Перспективным можно считать изучение влияния этих соединений на разные виды микроорганизмов для создания новых противомикробных препаратов. Целесообразным будет также изучение совместного применения этих веществ в комплексе с антибиотиками.

Investigations of the antimicrobial activity of aminomethanesulfonic acids against strains of *Staphylococcus aureus* with different antimicrobial susceptibility

T. L. Hrydina, R. Ye. Khoma, A. A-A. Ennan, A. S. Fedchuk, O. A. Hruzevskyi

Key words: aminomethanesulfonic acids, antimicrobial activity, *Staphylococcus aureus*.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 234–239

One of the tasks of the WHO strategy against development of antibiotic resistance in microorganisms is the searching for new compounds with antimicrobial activity to develop new antimicrobial medicines.

The aim of this study was to determine the inhibitory effect of aminosulfonic acid (AMSA) and its new derivatives such as N-methyl-(MeAMSA), N-(2-hydroxyethyl)-(HEAMSA), N-benzyl-(BnAMSA), N-(tert-butyl)-(t-BuAMSA), 4-(N-phenylaminomethyl) phenyl (PhAMPhAMSA) on the growth of *Staphylococcus aureus* strains with different antimicrobial susceptibility.

Materials and methods. The method of serial dilution was used in the study. The chemical compounds were dissolved in DMSO (a final concentration of 1%). Then dilutions of the compounds were performed using liquid Mueller-Hinton medium to final concentrations of 5 mM and 10 mM. The results were assessed using a Densi-La-Meter after 18-20 hours of incubation at 37 °C. Sulfanilamide was used as a reference preparation.

Results. AMSA suppressed the growth of all tested strains regardless of their antibiotic resistance profiles even more than sulfanilamide. MeAMSA inhibited the growth of *S. aureus ATCC 25923* and *S. aureus 2781* strains more than the reference preparation, but less than AMSA. No inhibitory effect was observed on the antibiotic resistant *S. aureus Kunda* strain. Compounds of HEAMSA, t-BuAMSA, BnAMSA stably inhibited the growth of all strains tested. These compounds suppressed the growth of *S. aureus ATCC 25923* and *S. aureus Kunda* strains more than sulfanilamide. However, the reference preparation exhibited greater *S. aureus 2781* growth inhibition than investigated preparations. Compound PhAMPhAMSA did not show antimicrobial activity.

Conclusions. Aminomethanesulfonic acid derivatives suppressed the growth of Staphylococcus aureus strains with different antimicrobial susceptibility and their antimicrobial activity was higher than that of sulfanilamide. Further study of these compounds efficacy on different types of microorganisms can be considered promising for the development of new antimicrobial agents. It would also be appropriate to study the combined use of these substances with antibiotics.

Нині у світі збільшується кількість антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів [1]. Тому ВООЗ розроблено Глобальну стратегію щодо запобігання формування резистентності до антибіотиків у мікроорганізмів. Одне з завдань цієї програми – розроблення нових лікарських засобів із протимікробною активністю [2]. Суттєве значення має проблема поширення госпітальних інфекцій, зокрема викликаних стійкими до антибіотиків штамами *Staphylococcus aureus* [3]. Резистентність штамів поширюється не тільки на традиційні групи антибіотиків – спостерігають швидке набуття стійкості до нових груп антибіотиків [4]. Відомі численні механізми, за допомогою яких мікроорганізми набувають резистентність до антибіотиків. Деякі мікроорганізми, як-от стафілококи виробляють спеціальні ферменти, що можуть ушкоджувати або сам антибіотик, або перешкоджати його дії. Це зумовлює потребу в розробленні нових стратегічних підходів до протимікробної терапії. Пошук нових класів хімічних сполук із протистафілококовою активністю може стати перспективним шляхом протимікробної терапії [5,6]. Крім того, застосування антибіотиків із препаратами іншої природи, що дають змогу зменшити антибіотикорезистентність штамів, підвищити чутливість збудника до антибіотиків, також є перспективним шляхом [7].

Аміноалкансульфокислоти – важливий клас N-, S-вмісних органічних сполук, інтерес до них зумовлений їхніми фізико-хімічними властивостями, зокрема значенням pK_a, яке в цих кислот перебуває в межах фізіологічних pH 6–8 [8]. До сполук цієї групи належить 2-аміноетансульфокислота (таурин) – амінокислота, яка має певні біологічні властивості. Як антиоксидант її застосовують при цукровому діабеті [9]. 2-аміноетансульфокислота (таурин) відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу кальцію, осморегуляції та стабілізації мембран, впливаючи на процеси запалення, що пов'язані з окислювальним стресом [10]. Вона може чинити нейропротекторну дію при глютаматіндукованій нейротоксичності [11]. У фаховій літературі є дані щодо антимікробних властивостей похідних таурину [12]. Логічно припустити, що аміноалкансульфокислоти можуть впливати на ріст і розвиток мікроорганізмів, а саме пригнічувати їх.

Мета роботи

Виявлення пригнічувального впливу аміометансульфокислоти (AMSA) та її похідних: N-метил- (MeAMSA), N-(2-гідроксиетил)- (HEAMSA), N-бензил- (BnAMSA), N-(*трет*-бутил)- (*t*-BuAMSA), 4-(N-феніламінометил) феніл- (PhAMPhAMSA) на ріст штамів *Staphylococcus aureus ATCC 2592, Staphylococcus aureus 2781* та *Staphylococcus aureus Кунда* з різним рівнем чутливості до антибіотиків.

Матеріали і методи дослідження

Для дослідження рівня протимікробної активності використовували AMSA, що синтезована за оригінальною методикою [13], та її N-похідні (MeAMSA, HEAMSA, BnAMSA, *t*-BuAMSA і PhAMPhAMSA), що отримані згідно з [14].

Використали штам *Staphylococcus aureus ATCC 25923*, який характеризується генетичною стабільністю та чутливістю до антибіотиків і застосовується для контролю якості під час визначення чутливості мікроорганізмів до препаратів згідно з наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Крім того, використали виділені від хворих штами *Staphylococcus aureus 2781, Staphylococcus aureus Кунда*. Штам *Staphylococcus aureus 2781* виділили від хворої на кон'юнктивіт, помірно стійкий до антибіотиків. Штам *Staphylococcus aureus Кун-*

да виділили від хворого на післятравмовий остеомієліт, мультирезистентний.

Під час досліджень використовували метод серійних розведень на рідкому середовищі [15]. Для цього спочатку розчиняли хімічні сполуки у ДМСО (кінцева концентрація якого дорівнювала 1 %), потім готували розведення препаратів на бульйоні Мюллера–Хінтона в кінцевій концентрації 5 ммоль/л, 10 ммоль/л. До 2,0 мл кожного розведення того чи іншого препарату додавали 0,1 мл добової культури мікроорганізмів у концентрації 10^9 мікробних клітин/мл (КУО/мл) згідно з наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007. Під час досліджень ставили 2 контролі: препарату та досліджуваного штаму. Облік результатів виконали через 18–20 годин інкубації при 37 ºС за допомогою приладу Densi-La-Meter.

Досліди проводили у 3–5 повтореннях. Результати обробляли статистично за допомогою Microsoft Excel 2007. Розраховували середні показники оптичної щільності дослідних і контрольних зразків, а також показник пригнічення росту в дослідних зразках порівняно з контрольними в одиницях оптичної щільності за шкалою McFarland (ООЩ). За середніми показниками ООЩ розраховували показники пригнічення росту кількості мікроорганізмів в одиницях об'єму (колоній утворювальних одиниць в 1 мл середовища – КУО/мл) у дослідних зразках порівняно з контрольними, а також % відносного пригнічення росту. Як референс-препарат використовували сульфаніламід.

Результати

Результати середніх показників пригнічення росту стафілококів із різним рівнем чутливості до антибіотиків (*табл. 1–3*) свідчать, що препарат AMSA в концентрації 10 ммоль/л значно пригнічував розмноження всіх штамів стафілококів, які досліджували. Визначили залежність цього показника від ступеня антибіотикочутливості штаму. Так, ріст найбільш чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus ATCC 25923* пригнічувався на 1,27 ООЩ (*табл. 1*). Більше пригнічувався ріст помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus 2781* – на 1,60 ООЩ (*табл. 2*), а також ріст стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus Кунда* – на 1,66 ООЩ (*табл. 3*). Це дорівнювало 5,33 × 10^8 КУО/мл або 69,4 % для штаму *S. aureus ATCC 25923*; 6,72 × 10^8 КУО/мл або 78,82 % для штаму *S. aureus ATCC 2781*; 6,97 × 10^8 КУО/мл або 80,58 % для штаму *S. aureus Кунда*.

Слід відзначити, що AMSA в меншій концентрації – 5 ммоль/л – також пригнічував розмноження всіх штамів. Так, для чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus ATCC 25923* показник пригнічення росту становив 1,23 ООЩ, що відповідає 5,17 × 10^8 КУО/мл або 67,21 % (*табл. 1*). Ріст помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus 2781* пригнічувався на 0,9 ООЩ, що відповідає 4,77 × 10^8 КУО/мл або 44,33 % (*табл. 2*). Ріст стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus Кунда* гальмувався на 1,46 ООЩ, що відповідає 6,13 ×10^8 КУО/мл або 70,87 % (*табл. 3*).

HEAMSA більше пригнічував ріст чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus ATCC* 25923. Так, у концентрації 10 ммоль/л препарат пригнічував його ріст на 1,53 ООЩ за шкалою McFarland, що дорівнювало відповідно 6,43 × 10^8 КУО/мл або 83,61 %, а в концентрації 5 ммоль/л препарат пригнічував ріст мікроорганізмів на 1,73 ООЩ (7,27 × 10^8 КУО/мл або 94,54 %) (*табл. 1*).

Щодо помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus 2781* і стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus Кунда* не спостерігали суттєву бактерицидну дію. Так, HEAMSA в концентрації 10 ммоль/л пригнічував ріст штаму *S. aureus 2781* на 0,3 ООЩ за шкалою McFarland, що дорівнювало відповідно 2,28 × 10^8 КУО/мл або 14,78 %, а в концентрації 5 ммоль/л дію не визначили (*табл. 2*).

Пригнічення росту стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus Кунда* майже не залежало від концентрації HEAMSA. Препарат у концентрації 10 ммоль/л пригнічував ріст цього штаму на 0,43 ООЩ (3,27 × 10^8 КУО/мл або 20,87 %), а в концентрації 5 ммоль/л – на 0,6 ООЩ (4,56 × 10^8 КУО/мл або 29,13 %) (*табл. 3*).

Спостерігали аналогічні тенденції до пригнічення росту стафілококів сполуками BnAMSA, *t*-BuAMSA та MeAMSA. Так, BnAMSA в концентрації 10 ммоль/л пригнічував ріст найбільш чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus ATCC 25923* на 0,9 одиниці оптичної щільності за шкалою McFarland, що становило 4,77 × 10^8 КУО/мл або 49,18 % (*табл. 1*). Аналогічною була його дія щодо помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus 2781*. Визначили пригнічення росту цих мікроорганізмів на 0,43 ООЩ, що дорівнювало 3,27 × 10^8 КУО/мл або 21,18 % (*табл. 2*). Ріст стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus Кунда* пригнічувався на 0,53 ООЩ, що становило 4,03 × 10^8 КУО/мл або 25,73% (*табл. 3*).

У концентрації 5 ммоль/л BnAMSA мав аналогічну дію, але слабшу. Так, ріст штаму *S. aureus ATCC 25923* пригнічувався на 0,56 ООЩ (4,26 × 10^8 КУО/мл або 30,6 %), штаму *S. aureus 2781* – на 0,26 ООЩ (1,98 × 10^8 КУО/мл або 12,81 %), а штаму *S. aureus Кунда* – на 0,39 ООЩ (2,96 × 10^8 КУО/мл або 18,93 %).

t-BuAMSA в концентрації 10 ммоль/л пригнічував ріст найбільш чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus ATCC 25923* на 0,83 ООЩ за шкалою McFarland, що дорівнювало відповідно 4,4 × 10^8 КУО/мл або 45,36 % (*табл. 1*). Аналогічною була його дія щодо помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus 2781*. Спостерігали пригнічення росту мікроорганізмів на 0,46 ООЩ, що становило відповідно 3,5 × 10^8 КУО/мл або 22,66 % (*табл. 2*). Щодо стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus Кунда* зареєстровано пригнічення росту на 0,56 ООЩ, що становило 4,26 × 10^8 КУО/мл або 27,18 % (*табл. 3*).

У концентрації 5 ммоль/л *t*-BuAMSA мав аналогічну дію, але слабшу порівняно з вищою концентрацією. Так, ріст штаму *S. aureus ATCC 25923* пригнічувався на 0,33 ООЩ (2,51 × 10^8 КУО/мл або 18,03 %) (*табл. 1*), штаму *S. aureus 2781* – на 0,26 ООЩ (1,98 × 10^8 КУО/мл або 12,81 %) (*табл. 2*), а штаму *S. aureus Кунда* – на 0,36 ООЩ (2,74 × 10^8 КУО/мл або 17,48 %) (*табл. 3*).

Препарат MeAMSA в концентрації 10 ммоль/л пригнічував ріст найбільш чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus ATCC 25923* на 0,86 ООЩ (4,56 × 10^8 КУО/мл або 47,0 % відповідно) (*табл.* 1). Щодо помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus 2781* спостерігали підвищення цих показників відповідно на 1,5 ООЩ (6,3 × 10^8 КУО/мл або 73,89 %) (*табл. 2*). Ріст стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus Кунда* пригнічувався на

Таблиця 1. Пригнічення росту штаму *S.aureus ATCC 25923*

Концентрації сполуки	Молекулярна маса	10 ммоль/л			5 ммоль/л		
		ООЩ	КУО/мл, ×10^{-8}	%	ООЩ	КУО/мл, ×10^{-8}	%
AMSA	111,12	1,27	5,33	69,40	1,23	5,17	67,21
MeAMSA	125,15	0,86	4,56	47,0	0,5	3,8	27,32
HEAMSA	255,17	1,53	6,43	83,61	1,73	7,27	94,54
t-BuAMSA	167,23	0,83	4,40	45,36	0,33	2,51	18,03
BnAMSA	201,25	0,9	4,77	49,18	0,56	4,26	30,60
PhAMPhAMSA	187,22	0,73	3,87	39,89	1,1	5,83	60,11
Сульфаніламід	172,2	0,43	3,27	24,50	0,53	4,03	28,96

Таблиця 2. Пригнічення росту штаму *S. aureus 2781*

Концентрації Сполуки	Молекулярна маса	10 ммоль/л			5 ммоль/л		
		ООЩ	КУО/мл, ×10^{-8}	%	ООЩ	КУО/мл, ×10^{-8}	%
AMSA	111,12	1,6	6,72	78,82	0,9	4,77	44,33
MeAMSA	125,15	1,5	6,3	73,89	0,3	2,28	14,78
HEAMSA	255,17	0,3	2,28	14,78	0	0	0
t-BuAMSA	167,23	0,46	3,5	22,66	0,26	1,98	12,81
BnAMSA	201,25	0,43	3,27	21,18	0,26	1,98	12,81
PhAMPhAMSA	187,22	0	0	0	0,13	0,99	6,4
Сульфаніламід	172,2	1,0	5,3	53,74	0,06	0,46	2,96

Таблиця 3. Пригнічення росту штаму *S.aureus Кунда*

Концентрації Сполуки	Молекулярна маса	10 ммоль/л			5 ммоль/л		
		ООЩ	КУО/мл, ×10^{-8}	%	ООЩ	КУО/мл, ×10^{-8}	%
AMSA	111,12	1,66	6,97	80,58	1,46	6,13	70,87
MeAMSA	125,15	0,46	3,5	22,33	0,26	1,98	12,62
HEAMSA	255,17	0,43	4,27	20,87	0,6	4,56	29,13
t-BuAMSA	167,23	0,56	4,26	27,18	0,36	2,74	17,48
BnAMSA	201,25	0,53	4,03	25,73	0,39	2,96	18,93
PhAMPhAMSA	187,22	0	0	0	0	0	0
Сульфаніламід	172,2	0	0	0	0	0	0

0,46 ООЩ, що відповідає 3,5 × 10^8 КУО/мл або 22,33 % (*табл. 1*).

У концентрації 5 ммоль/л MeAMSA також пригнічував ріст досліджуваних штамів стафілококів, але меншою мірою, ніж у більшій концентрації. Так, ріст штаму *S. aureus ATCC 25923* пригнічувався на 0,5 ООЩ (3,8 ×10^8 КУО/мл або 27,32 %) (*табл. 1*), штаму *S. aureus 2781* – на 0,3 ООЩ (2,28 × 10^8 КУО/мл або 14,78 %) (*табл. 2*), штаму *S. aureus Кунда* – на 0,26 ООЩ (1,98 × 10^8 КУО/мл або 12,81 %) (*табл. 3*).

Препарат PhAMPhAMSA погано розчинявся у досліджуваних концентраціях і проявляв часткову забарвленість поживного середовища, в якому вирощували досліджувані штами стафілококів. PhAMPhAMSA чинив бактерицидну дію лише щодо чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus ATCC 25923*. Він у концентрації 10 ммоль/л пригнічував ріст цього штаму на 0,73 ООЩ (3,87 × 10^8 КУО/мл або 39,89 % відповідно), а в концентрації 5 ммоль/л – на 1,1 ООЩ (5,83 × 10^8 КУО/мл або 60,11 % відповідно) (*табл. 1*). Щодо штамів із різним ступенем антибіотикорезистентності бактерицидної пригнічувальної дії PhAMPhAMSA не реєстрували.

Як референс-препарат використовували білий стрептоцид – сульфаніламід в аналогічних концентраціях (10 ммоль/л і 5 ммоль/л). Щодо чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus ATCC 25923* препарат мав незначну пригнічувальну дію. В концентрації 10 ммоль/л він пригнічував ріст на 0,43 ООЩ за шкалою McFarland, що становило відповідно 3,27 × 10^8 КУО/мл або 24,5 %, а в концентрації 5 ммоль/л – на 0,53 ООЩ (4,03 × 10^8 КУО/мл або 28,96 %) (*табл. 1*). Референс-препарат чинив значну дію тільки в концентрації 10 ммоль/л щодо помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus 2781*, гальмуючи його ріст на 1,0 ООЩ, що відповідає 5,3 × 10^8 КУО/мл або 53,74 % (*табл. 2*). Щодо антибіотикостійкого штаму *S. aureus Кунда* бактерицидну дію не виявили.

Обговорення

Результати свідчать, що амінометансульфокислота, а також N-метил-, N-(2-гідроксиетил)- , N-бензил- і N-(*трет*-бутил)- її похідні мали певний рівень протимікробної активності щодо штамів *S. aureus* із різним рівнем чутливості до антибіотиків, пригнічуючи їхній ріст на поживному середовищі в кінцевій концентрації 5–10 ммоль/л. Слід відзначити, що ця дія була сильнішою, ніж дія референс-препарату (сульфаніламіду).

Механізм бактеріостатичної дії сульфаніламідів відомий і полягає в порушенні синтезу фолієвих кислот,

які мікроорганізми надалі використовують для синтезу власних нуклеїнових кислот [16]. Оскільки досліджувані препарати показали більшу активність, не можна однозначно розглядати механізм їх дії як аналогічний до сульфаніламідів. Тому можна припустити, що їхня протимікробна дія пов'язана ще й із впливом на клітинну стінку бактеріальної клітини. Це питання потребує додаткових досліджень. Крім того, можна припустити, що ці сполуки в комплексі з антибактеріальними препаратами можуть підвищувати активність антибіотиків. Одночасне застосування цих сполук з антибіотиками, можливо, сприятиме зниженню резистентності мікроорганізмів до низки антибіотиків і дасть змогу знизити дози останніх.

Висновки

1. Амінометансульфокислота та її похідні: N-метил-, N-(2-гідроксиетил)-, N-бензил- та N-(*трет*-бутил)- виявили певний рівень протимікробної активності щодо штамів *Staphylococcus aureus* з різним рівнем чутливості до антибіотиків.

2. Рівень пригнічення росту мікроорганізмів амінометансульфокислотою та її похідними був вищим за дію референс-препарату (сульфаніламіду).

3. Сполука 4-(N-феніламінометил) феніламіносульфокислота не мала бактерицидної пригнічувальної дії щодо штамів стафілококів, що дослідили.

Перспективи подальших досліджень. Перспективне дослідження впливу амінометансульфокислоти та її похідних, що проявили антистафілококову активність, на інші види мікроорганізмів (грампозитивних і грамнегативних). Доцільним є вивчення поєднаного застосування цих речовин у комплексі з антибіотиками. Можливо, ці сполуки в комплексі з антибактеріальними препаратами будуть підвищувати активність антибіотиків, що дасть змогу знизити дози останніх.

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

Надійшла до редакції / Received: 13.04.2018
Після доопрацювання / Revised: 11.05.2018
Прийнято до друку / Accepted: 14.06.2018

Відомості про авторів:
Гридіна Т. Л., канд. біол. наук, асистент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Одеський національний медичний університет, Україна.
Хома Р. Є., канд. хім. наук, доцент каф. аналітичної хімії, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, провідний науковий співробітник, Фізико-хімічний інститут захисту навколишнього середовища і людини МОН та НАН України, м. Одеса.
Еннан А. А.-А., д-р хім. наук, професор, директор Фізико-хімічного інституту захисту навколишнього середовища і людини МОН України та НАН України, м. Одеса.
Федчук А. С., канд. біол. наук, старший науковий співробітник, зав. науково-дослідної лабораторії, Науково-дослідний центр «Біомедична перевірка продуктів та препаратів», старший науковий співробітник, Фізико-хімічний інститут захисту навколишнього середовища і людини МОН України та НАН України, м. Одеса.
Грузевський О. А., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Одеський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:
Гридина Т. Л., канд. биол. наук, ассистент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Одесский национальный медицинский университет, Украина.
Хома Р. Е., канд. хим. наук, доцент каф. аналитической химии, Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, ведущий научный сотрудник Физико-химического института защиты окружающей среды и человека МОН Украины и НАН Украины, г. Одесса.
Эннан А. А.-А., д-р хим. наук, директор Физико-химического института защиты окружающей среды и человека МОН Украины и НАН Украины, г. Одесса.
Федчук А. С., канд. биол. наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией, Научно-исследовательский центр «Биомедицинская проверка продуктов и препаратов», старший научный сотрудник, Физико-химический институт защиты окружающей среды и человека МОН Украины и НАН Украины, г. Одесса.
Грузевский А. А., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Information about authors:
Hrydina T. L., PhD, Assistant of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Odesa National Medical University, Ukraine.
Khoma R. Ye., PhD, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry, Odesa I. I. Mechnikov National University; Leading Researcher of Physical-Chemical Institute for Environment and Human Protection of MES of Ukraine and NAS of Ukraine, Odesa.
Ennan A. A.-A., PhD, Dr.hab., Professor, Director of Physical-Chemical Institute for Environment and Human Protection of MES of Ukraine and NAS of Ukraine, Odesa.
Fedchuk A. S., PhD, Senior Researcher, Head of the Laboratory, Odesa Research Center "Biomedical Testing Food and Drugs"; Senior Researcher, Physical-Chemical Institute for Environment and Human Protection of MES of Ukraine and NAS of Ukraine, Odesa.
Hruzevskyi O. A., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Odesa National Medical University, Ukraine.

Список літератури

[1] Antimicrobial resistance // WHO Informational bulletin. Fact sheet Updated January 2018 / WHO. – Retrieved from http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/
[2] Global action plan on antimicrobial resistance / WHO. – Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254884/1/9789244509760-rus.pdf?ua=1
[3] Microbial etiology in hospitalized North Indian adults with community-acquired pneumonia / R.A. Para, B.A. Fomda, R.A. Jan, et al. // Lung India. – 2018. – Vol. 35. – Issue 2. – P. 108-115.
[4] In vitro activity of ivermectin against *Staphylococcus aureus* clinical isolates / S. Ashraf, U. Chaudhry, A. Raza, et al. // Antimicrob Resist Infect Control. – 2018. – Vol. 7. – Issue 1. – P. 27.
[5] Tomatidine and analog FC04-100 possess bactericidal activities against *Listeria*, *Bacillus* and *Staphylococcus spp* / I. Guay, S. Boulanger, C. Isabelle, et al. // BMC Pharmacol Toxicol. – 2018. – Vol. 19. – Issue 1. – P. 7.
[6] Wilson T.J. Resensitization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by amoxapine, an FDA-approved antidepressant / T.J. Wilson, M.S. Blackledge, P.A. Vigueira // Heliyon. – 2018. – Vol. 4. – Issue 1. – P. e00501.
[7] Evaluation of synergistic antimicrobial effect of vitamins (A, B1, B2, B6, B12, C, D, E and K) with antibiotics against resistant bacterial strains / S. Shahzad, M.A. Ashraf, M. Sajid, et al. // J. Glob Antimicrob. Resist. – 2018. – Vol. 13. – P. 231–236.
[8] (Un)suitability of the use of pH buffers in biological, biochemical and environmental studies and their interaction with metal ions – a review / C.M.H. Ferreira, I.S.S. Pinto, E.V. Soaresbc, H.M.V.M. Soares // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5. – Issue 39. – P. 30989–31003.

[9] Стаценко М.Е. Таурин в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: влияние на микроциркуляцию и эластические свойства магистральных сосудов / М.Е. Стаценко, А.А. Винникова, А.М. Ронская, Н.Н. Шилина // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14. – №6(80). – С. 347–353.
[10] Marcinkiewicz J. Taurine and inflammatory diseases / J. Marcinkiewicz, E. Kontny // Amino Acids. – 2012. – Vol. 46. – Issue 1. – P. 7–20.
[11] Ye H.-B. Mechanisms Underlying Taurine Protection Against Glutamate-Induced Neurotoxicity / H.-B. Ye, H.-B. Shi, S.-K. Yin // Can. J. Neurological Sci. – 2013. – Vol. 40. – Issue 5. – P. 628–634.
[12] Taurine Haloamines and Biofilm. Part I: Antimicrobial Activity of Taurine Bromamine and Chlorhexidine Against Biofilm Forming *Pseudomonas aeruginosa* / M. Strus, M. Walczewska, A. Machul, et al. // Taurine 9. Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2015. – Vol. 803. – P. 121–132.
[13] Features of interaction in the sulfur(IV) oxide-hexamethylenetetramine-water system: A first example of identification of the product with a sulfur-carbon bond / R.E. Khoma, A.A. Shestaka, O.V. Shishkin, et al. // Russ. J. Gen. Chem. – 2011. – Vol. 81. – Issue 3. – P. 620–621.
[14] Synthesis, crystal structure, and spectral characteristics of N-(Hydroxyethyl)aminomethanesulfonic acid / R.E. Khoma, V.O. Gemboldt, O.V. Shishkin, et al. // Russ. J. Gen. Chem. – 2013. – Vol. 83. – Issue 5. – P. 969–971.
[15] Balouiri M. Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review / M. Balouiri, M. Sadiki, S.K. Ibnsouda // J. Pharm. Anal. – 2016. – Vol. 6. – Issue 2. – P. 71–79.
[16] Antibacterial activity of four sulfonamide derivatives against multidrug-resistant Staphylococcus aureus / I. Becheker, H. Berredjem, N. Boutefnouchet, et al. // J. Chem. Pharm. Res. – 2014. – Vol. 6. – Issue 11. – P. 893–899.

References

[1] (2018) Antimicrobial resistance. *WHO Informational bulletin. Fact sheet Updated* Retrieved from http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/
[2] WHO (2016) Global action plan on antimicrobial resistance. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254884/1/9789244509760-rus.pdf?ua=1
[3] Para, R. A., Fomda, B. A., Jan, R. A., Shah, S., & Koul, P. A. (2018). Microbial etiology in hospitalized North Indian adults with community-acquired pneumonia. *Lung India*, 35(2), 108–115. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_288_17
[4] Ashraf S., Chaudhry U., Raza A., Ghosh D., Zhao X. (2018). In vitro activity of ivermectin against Staphylococcus aureus clinical isolates. *Antimicrob Resist Infect Control.*, 7(1), 27. doi: 10.1186/s13756-018-0314-4
[5] Guay, I., Boulanger, S., Isabelle, C., Brouillette, E., Chagnon, F., Bouarab, K., et al. (2018). Tomatidine and analog FC04-100 possess bactericidal activities against Listeria, Bacillus and Staphylococcus spp. *BMC Pharmacol Toxicol.*, 19(1), 7. doi: 10.1186/s40360-018-0197-2
[6] Wilson, T. J., Blackledge, M. S., & Vigueira, P. A. (2018). Resensitization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus by amoxapine, an FDA-approved antidepressant. *Heliyon*, 4(1), e00501. doi: 10.1016/j.heliyon.2017.e00501
[7] Shahzad, S., Ashraf, M. A., Sajid, M., Shahzad, A., Rafique, A., & Mahmood, M. S. (2018). Evaluation of synergistic antimicrobial effect of vitamins (A, B1, B2, B6, B12, C, D, E and K) with antibiotics against resistant bacterial strains. *J. Glob Antimicrob. Resist.,* 13, 231–236. doi: 10.1016/j.jgar.2018.01.005
[8] Ferreira, C. M. H., Pinto, I. S. S., Soares, E. V., & Soares, H. M. V. M. (2015). (Un)suitability of the use of pH buffers in biological, biochemical and environmental studies and their interaction with metal ions – a review. *RSC Adv.*, 5(3), 30989–31003. doi: 10.1039/C4RA15453C
[9] Stacenko, M. E., Vinnikova, A. A., Ronskaya, A. M., & Shilina, N. N. (2013). Taurin v terapii khronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti i sakharnogo diabeta 2 tipa: vliyanie na mikrocerkulyaciyu i e'lasticheskie svojstva magistral'nykh sosudov [Taurine in the therapy of chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: the effect on microcirculation and elastic properties of the main vessels]. *Serdechnaya nedostatochnost'*, 14, 6(80), 347–353. [in Russian].
[10] Marcinkiewicz, J., & Kontny, E. (2014). Taurine and inflammatory diseases. *Amino Acids*, 46(1), 7–20. doi: 10.1007/s00726-012-1361-4.
[11] Ye, H. -B., Shi, H. -B., & Yin, S. -K. (2013). Mechanisms Underlying Taurine Protection Against Glutamate-Induced. Neurotoxicity. *Can. J. Neurological Sci.*, 40(5), 628–634. doi: 10.1017/S0317167100014840
[12] Strus, M., Walczewska, M., Machul, A., Mikołajczyk, D., & Marcinkiewicz, J. (2015) Taurine Haloamines and Biofilm. Part I: Antimicrobial Activity of Taurine Bromamine and Chlorhexidine Against Biofilm Forming Pseudomonas aeruginosa. *Taurine 9. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 803, 121–132. doi: 10.1007/978-3-319-15126-7_11
[13] Khoma, R. E., Shestaka, A. A., Shishkin, O. V., Baumer, V. N., Brusilovskii, Yu. E., Koroeva, L. V., et al. (2011) Features of interaction in the sulfur(IV) oxide-hexamethylenetetramine-water system: A first example of identification of the product with a sulfur-carbon bond. *Russ. J. Gen. Chem.*, 81(3), 620–621. doi: 10.1134/S1070363211030352
[14] Khoma, R. E., Gemboldt, V. O., Shishkin, O. V., Baumer, V. N., & Koroeva, L. V. (2013) Synthesis, crystal structure, and spectral characteristics of N-(Hydroxyethyl)aminomethanesulfonic acid. *Russ. J. Gen. Chem.*, 83(5), 969–971. doi: 10.1134/S1070363213050149
[15] Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibnsouda, S. K. (2016). Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review. *J. Pharm. Anal.*, 6(2), 71–79. doi: 10.1016/j.jpha.2015.11.005
[16] Becheker, I., Berredjem, H., Boutefnouchet, N., Berredjem, M., & Ladjama, A. (2014) Antibacterial activity of four sulfonamide derivatives against multidrug-resistant Staphylococcus aureus. *J. Chem. Pharm. Res.*, 6(11), 893–899.

УДК: 579.861.29:616.21/.22-002-018.25:615.33.015.8

Особливості антибіотикорезистентності штамів *S. aureus*, що виділені зі слизової носа та горла амбулаторних пацієнтів м. Чернівці

О. О. Бліндер*[1], О. В. Бліндер[2], Д. В. Ротар[1], А. В. Гуменна[1]

[1]ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна, [2]ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя МОЗ України», м. Київ

Ключові слова: резистентність мікроорганізмів, R-фактори, β-лактамази, пеніцилін-зв'язувальний білок.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 240–245

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161504

***E-mail:** olenablinder@gmail.com

Мета роботи – встановити особливості чутливості антибіотиків штамів *S. aureus*, що виділені зі слизової носа та мигдаликів, і виявити у них фактори антибіотикорезистентності.

Матеріали та методи. Бактеріологічним методом дослідили матеріал зі слизової піднебінних мигдаликів, носа та виділення зовнішнього слухового проходу – відповідно 561, 56 та 15 висівів. Ідентифікацію культур виділених мікроорганізмів виконали за морфологічними, тинкторіальними та фізіолого-біохімічними ознаками. Вивчили та проаналізували чутливість до антибіотиків штамів *S. aureus*, 211 з них виділені зі слизової піднебінних мигдаликів, 18 – зі слизової носових ходів. У всіх виділених штамів *S. aureus* визначали наявність факторів антибіотикорезистентності (ФА) – ß-лактамаз (БЛ) і пеніцилін-зв'язувального білка (ПЗБ).

Результати. Високі відсотки стійких до ß-лактамних атибіотиків і макролідів штамів встановлено в обох групах культур, які вивчали. Однак кількість резистентних форм до цих антибіотиків була більшою серед назальних штамів. Водночас серед них не виявили жодного стійкого штаму до аміноглікозидів, фторхінолонів, лінкозамідів, тетрациклінів, як і до ванкоміцину. До останнього виявилися стійкими 9,57 % штамів, що виділені зі слизової мигдаликів. Фактори антибіотикорезистентності БЛ і ПЗБ у виділених штамів *S. aureus* частіше траплялися в назальних ізолятів (БЛ – 83,3 %, ПЗБ – 66,7 %), ніж у штамів, що виділені з піднебінних мигдаликів (БЛ – 66,3 %, ПЗБ – 38,6 %), $p < 0,05$. Чутливість до антибіотиків штамів *S. aureus*, які мали обидва ФА одночасно (30 штамів), і штамів, які не мали жодного з них (26 штамів), виявилась різною. Серед штамів з ФА 100 % були резистентними до бензилпеніциліну, 93,3 % – до оксациліну, 36,7 % – до ванкоміцину. Серед штамів без ФА резистентними до цих антибіотиків були 3,9 %, 0,0 % та 7,7 % відповідно. Стійких до азитроміцину штамів було більше у групі з ФА – 26,7 % проти 7,7 % у групі без ФА. До інших вивчених антибіотиків (аміноглікозидів, фторхінолонів, макролідів, лінкозамідів та тетрациклінів) штами обох груп виявились високочутливими з незначною різницею.

Висновки. Штами *S. aureus,* виділені зі слизових оболонок носа та мигдаликів, відрізняються за чутливістю до антибіотиків та наявністю ФА. Серед назальних штамів *S. aureus* більше стійких до ß-лактамних атибіотиків і макролідів. Ванкоміцинрезистентні штами *S. aureus* частіше виявляють серед штамів із ФА.

Ключевые слова: лекарственная устойчивость у микроорганизмов, R-факторы, β-лактамазы, пенициллин-связывающий белок.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 240–245

Особенности антибиотикорезистентности штаммов *S. aureus*, выделенных со слизистой носа и горла амбулаторных пациентов г. Черновцы

Е. А. Блиндер, А. В. Блиндер, Д. В. Ротар, А. В. Гуменная

Цель работы – установить особенности чувствительности к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных со слизистой носа и миндалин, а также установить у них факторы антибиотикорезистентности.

Материалы и методы. Бактериологическим методом исследованы мазки со слизистой небных миндалин, носа и выделения наружного слухового прохода – соответственно 561, 56 и 15 посевов. Идентификацию культур выделенных микроорганизмов проводили по морфологическим, тинкториальным и физиолого-биохимическим признакам. Изучены и проанализированы чувствительность к антибиотикам штаммов *S. aureus*, 211 из которых выделены со слизистой небных миндалин, 18 – из слизистой носовых ходов. У всех выделенных штаммов *S. aureus* определяли наличие факторов антибиотикорезистентности (ФА) – ß-лактамаз (БЛ) и пенициллинсвязывающего белка (ПСБ).

Результаты. Высокие проценты штаммов, устойчивых к ß-лактамным атибиотикам и макролидам, установлены в обеих группах изученных культур. Однако количество резистентных форм к указанным антибиотикам была выше среди назальных штаммов. Но среди них не обнаружили ни одного устойчивого штамма к аминогликозидам, фторхинолонам, линкозамидам, тетрациклинам, как и к ванкомицину. К последнему оказались устойчивыми 9,57 % штаммов, выделенных со слизистой миндалин. Факторы антибиотикорезистентности БЛ и ПСБ у выделенных штаммов *S. aureus* чаще установлены среди назальных изолятов (БЛ – 83,3 %, ПСБ – 66,7 %), чем у штаммов, выделенных из небных миндалин (БЛ – 66,3 %, ПСБ – 38,6 %), $p < 0,05$. Чувствительность к антибиотикам штаммов *S. aureus*, обладающих обоими ФА одновременно (30 штаммов), и штаммов, не имеющих ни одного из них (26 штаммов), оказалась разной. Из штаммов, имеющих оба ФА, 100 % обладали устойчивостью к пенициллину, 93,3 % – к оксациллину, 36,7 % – к ванкомицину. Среди штаммов без ФА резистентными к этим антибиотикам были 3,9 %, 0,0 % и 7,7 % соответственно. В группе с ФА было больше штаммов, устойчивых к азитромицину, – 26,7 % против 7,7 % в группе без ФА. К другим изученным антибиотикам (аминогликозидам, фторхинолонам, макролидам, линкозамидам и тетрациклинам) штаммы обеих групп оказались высокочувствительными с незначительной разницей.

Выводы. Штаммы *S. aureus*, выделенные из слизистых оболочек носа и миндалин, отличаются по чувствительности к антибиотикам и наличию ФА. Среди назальных штаммов *S. aureus* больше устойчивых к ß-лактамным атибиотикам и макролидам. Ванкомицинрезистентные штаммы *S. aureus* значительно чаще обнаружены среди штаммов с ФА.

Antibiotic resistance peculiarities of *S. aureus* isolates, obtained from nasal and throat mucosa of outpatients, Chernivtsi city

O. O. Blinder, O. V. Blinder, D. V. Rotar, A. V. Humenna

Key words: microbial drug resistance, resistance factors, β-lactamase, penicillin-binding protein.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 240–245

The purpose of this study was to determine the specificity of sensitivity to antibiotics of *S. aureus* strains isolated from nasal mucous membranes and tonsils, as well as to identify the factors of antibiotic resistance.

Materials and methods. The pure culture method was used to study smears of the palatine tonsils, the nose and the secret of the external auditory canal of 561, 56 and 15 cultures, respectively. Identification of isolated cultures was carried out according to morphological, tinctorial, physiological and biochemical characteristics. The sensitivity of *S. aureus* strains to antibiotics was studied and analyzed, 211 of which were isolated from the mucous of the palatine tonsils and 18 – from the nasal mucous. All the isolated strains of *S. aureus* were determined for the presence of antibiotic resistance factors (FA) -ß-lactamases (BL) and penicillin-binding protein (PBPs).

Results. High percentage of strains resistant to ß-lactam antibiotics and macrolides was found in both groups of studied cultures. However, the number of resistant forms to these antibiotics was higher among nasal strains. At the same time, none of the resistant strain to aminoglycosides, fluoroquinolones, lincosamides, tetracyclines, and vancomycin was detected among them. 9.57 % of the strains isolated from the tonsillar mucosa were resistant to the last one. BL and PBPs antibiotic resistance factors of isolated *S. aureus* strains were more frequent among nasal isolates (BL – 83.3 %, PBPs – 66.7 %) than in strains isolated from the palatine tonsils (BL – 66.3 %, PBPs – 38.6 %), $P < 0.05$. Sensitivity to antibiotics of *S. aureus* strains having both FA simultaneously (30 strains) and strains having none of them (26 strains) turned out to be different. Among the strains having both FA, 100 % were resistant to penicillin, 93.3 % to oxacillin, and 36.7 % to vancomycin. Whereas there were 3.9 %, 0.0 %, and 7.7 % strains without FA resistant to these antibiotics, respectively. Resistance to azithromycin was greater in the group of strains with FA: 26.7 % versus 7.7 % in the group without FA. The strains of both groups were highly sensitive with an insignificant difference to other studied antibiotics (aminoglycosides, fluoroquinolones, macrolides, lincosamides and tetracyclines).

Conclusions. *S. aureus* strains isolated from the mucous membranes of the nose and tonsils differ in sensitivity to antibiotics and the presence of FA. The nasal strains of *S. aureus* are more likely to be resistant to ß-lactam antibiotics and macrolides. Vancomycin resistant strains of *S. aureus* are significantly more common among strains with FA.

Інфекційно-запальні захворювання респіраторного тракту та вуха – найбільш поширена патологія в людській популяції, трапляється повсюдно та в різних вікових групах. Гнійно-запальні захворювання переважають у структурі ЛОР-патології, становлячи приблизно 40 % [1]. Незважаючи на значний прогрес у вивченні етіології та патогенезу інфекційної патології ЛОР-органів, ця проблема залишається актуальною у зв'язку з неухильним збільшенням кількості хворих. Саме при запальних процесах ЛОР-органів чи не найчастіше трапляється неконтрольоване застосування антибіотиків самими хворими [2,3]. Це призводить до збільшення кількості антибіотикорезистентних збудників і створює додаткові труднощі під час лікування таких випадків [4–6].

Протягом проведення антибіотикотерапії гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів необхідно враховувати природу збудника, його чутливість до антибіотиків. Етіологічний спектр збудників та їхня чутливість до антибіотиків мають тенденцію до змін залежно від ряду факторів [1,7,8]. Серед них найважливішими є клімато-географічні особливості регіону, тактика застосування антибіотиків, що прийнята в цьому регіоні. Отже, актуальним є постійний моніторинг як етіологічних чинників, так і антибіотикочутливості виділених збудників гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів [4,8].

Мета роботи

Вивчити особливості чутливості до антибіотиків штамів *S. aureus*, що виділені зі слизової носа та мигдаликів, і виявити в них фактори антибіотикорезистентності.

Матеріали і методи дослідження

Матеріал ґрунтується на результатах досліджень, що здійснені мікробіологічною лабораторією «Наукового центру превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя» (м. Чернівці, Україна) у 2015–2016 рр. Проаналізували результати бактеріологічного дослідження матеріалу, відібраного у 632 амбулаторних хворих із патологією ЛОР-органів м. Чернівці. Дослідили 561 висів зі слизової піднебінних мигдаликів, 56 висівів зі слизової носа та 15 висівів із виділень зовнішнього слухового проходу. Виділені культури ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними та фізіолого-біохімічними ознаками [9]. Визначення чутливості виділених штамів до антибіотиків (диско-дифузійним методом) і наявність у них таких факторів антибіотикорезистентності (ФА), як ß-лактамази (БЛ) і пеніцилінзв'язувальний білок (ПЗБ) виконали згідно з МВ 9.9.5-143-2007 «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [10].

Порівняння отриманих середніх значень проведено з використанням параметричного t-критерію Фішера (оскільки вибірки суттєво відрізняються за чисельністю та отримані середні значення здебільшого виходять за межі інтервалу 25–75 %). Для обчислення вірогідності різниці між відносними показниками (відсотками чутливих або резистентних штамів бактерій) використовували спосіб кутової трансформації (φ-перетворення Фішера) як такий, що не залежить від величини відносних показників. Обчислення виконали з використанням електронної таблиці Excel, в яку вносили обрані формули.

Результати

Дані, що одержали, вказують: етіологія запальних захворювань ЛОР-органів залежить від мікроекологічних умов, характерних для кожної локалізації. Встановлений спектр етіологічно значущої мікрофлори виявився доволі широким і включав штами бактерій і грибків, які належали до грампозитивних коків (*S. aureus, S. epidermidis, E. faecalis, S. pyogenes*), ентеробактерій (*E. coli, K. pneumoniae, P. rettgeri*), грамнегативних неферментуючих бактерій (*P. aeruginosa, A. calcoaceticus, A. lwoffii*), мікроскопічних грибів (*C. albicans, A. niger*). За нашими даними, частка *S. aureus* серед інших етіологічно значущих мікроорганізмів, виділених із мигдаликів становила 55,8 %, серед культур, ізольованих зі слизової носа, – 72,0 %; 33,3 % від усієї кількості ідентифікованих патогенів – у виділеннях із зовнішнього слухового проходу. Отже, золотистий стафілокок як один із провідних етіологічних агентів запальних захворювань ЛОР-патології виділяється при захворюваннях усіх трьох локалізацій, але зовнішнього слухового проходу майже втричі рідше, ніж зі слизової оболонки носових ходів і слизової піднебінних мигдаликів.

Вивчили й порівняли антибіотикочутливість штамів *S. aureus*, що виділені зі слизової піднебінних мигдаликів (211 штамів) і слизової носових ходів (18 штамів). В обох групах культур виявили високі відсотки штамів, стійких до ß-лактамних атибіотиків і макролідів (*рис. 1, 2*).

Серед назальних штамів *S. aureus* відсотки резистентних до названих антибіотиків були вищими, ніж серед штамів, що виділені зі слизової піднебінних мигдаликів. Серед штамів, що виділені зі слизової носа, не виявили жодного резистентного до фторхінолонів і тетрациклінів.

Майже 10,0 % ізолятів *S. aureus* зі слизової мигдаликів виявилися ванкоміцинрезистентними, що вказує на потенційну небезпеку поширення гнійно-запальних захворювань різної локалізації, які складно піддаються навіть сучасній антибіотикотерапії.

У всіх виділених штамів стафілококів визначали БЛ і ПЗБ, які є важливими ФА. Згідно з отриманими даними, в назальних штамів *S. aureus* ці ФА траплялися частіше, ніж у штамів, котрі виділені зі слизової піднебінних мигдаликів, різниця не була статистично вірогідною ($p < 0,05$) (*табл. 1*).

Антибіотикочутливість штамів *S. aureus*, які мали обидва ФА одночасно (30 штамів), і штамів, котрі не мали жодного з них (26 штамів), виявилась різною. Серед штамів, що мали ФА, виявилось 100 % резистентних до бензилпеніциліну, 93,3 % – до оксациліну, 36,7 % – до ванкоміцину (*рис. 3*). Серед штамів, які не мали ФА, резистентними до цих антибіотиків були 3,9 %, 0,0 % та 7,7 % відповідно. До аміноглікозидів, фторхінолонів, макролідів, лінкозамідів і тетрациклінів штами обох груп виявилися високочутливими, і різниця між групами у відносній кількості антибіотикорезистентних штамів була незначною, за винятком азитроміцину (*рис. 3*). Резистентних до азитроміцину штамів було більше у групі з ФА – 26,7 % проти 7,7 % у групі без ФА.

Таблиця 1. Частота поширеності факторів антибіотикорезистентності у штамів *S. aureus*, що виділені зі слизової носових ходів і піднебінних мигдаликів (%)

Фактор антибіотико-резистентності	Назальні штами (n = 18)	Штами з піднебінних мигдаликів (n = 211)	t-критерій Фішера
ß-лактамази	83,3 ± 15,21	66,3 ± 4,70	1,07
Пеніцилінзв'язувальний білок	66,7 ± 19,25	38,6 ± 4,84	1,41
Два фактори одночасно	66,7 ± 19,25	28,7 ± 4,50	1,92

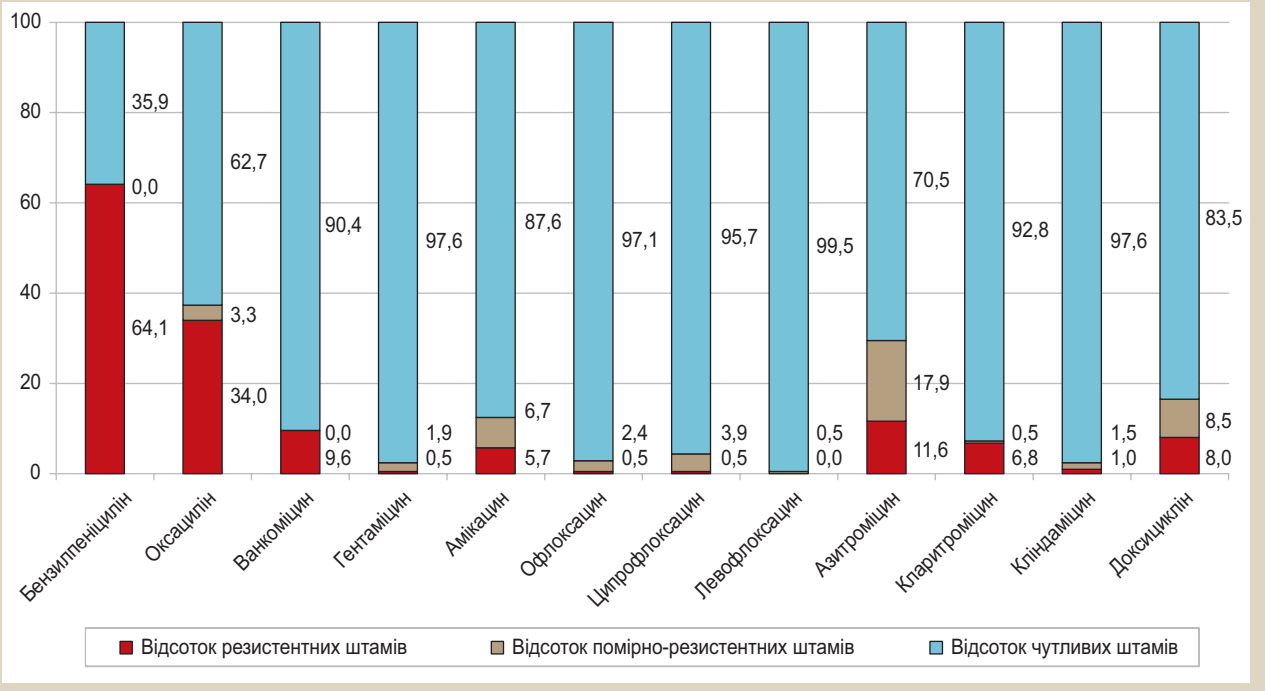


Рис. 1. Антибіотикочутливість штамів *S. aureus*, які виділені зі слизової піднебінних мигдаликів.

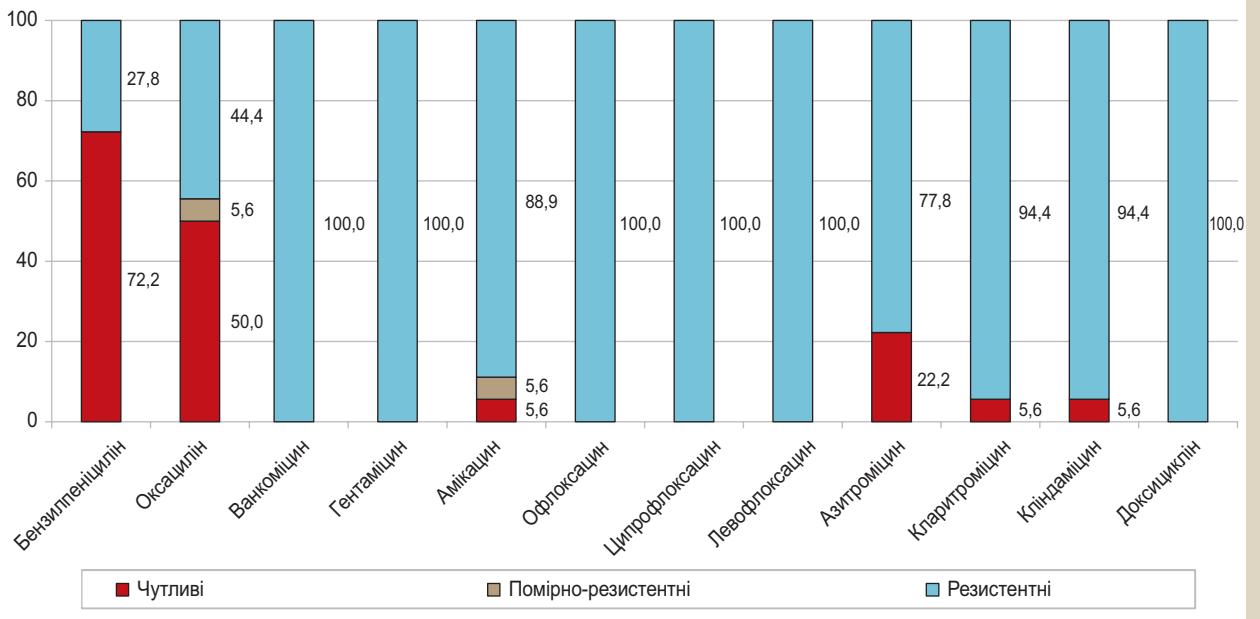


Рис. 2. Антибіотикочутливість штамів *S. aureus*, які виділені зі слизової носових ходів.

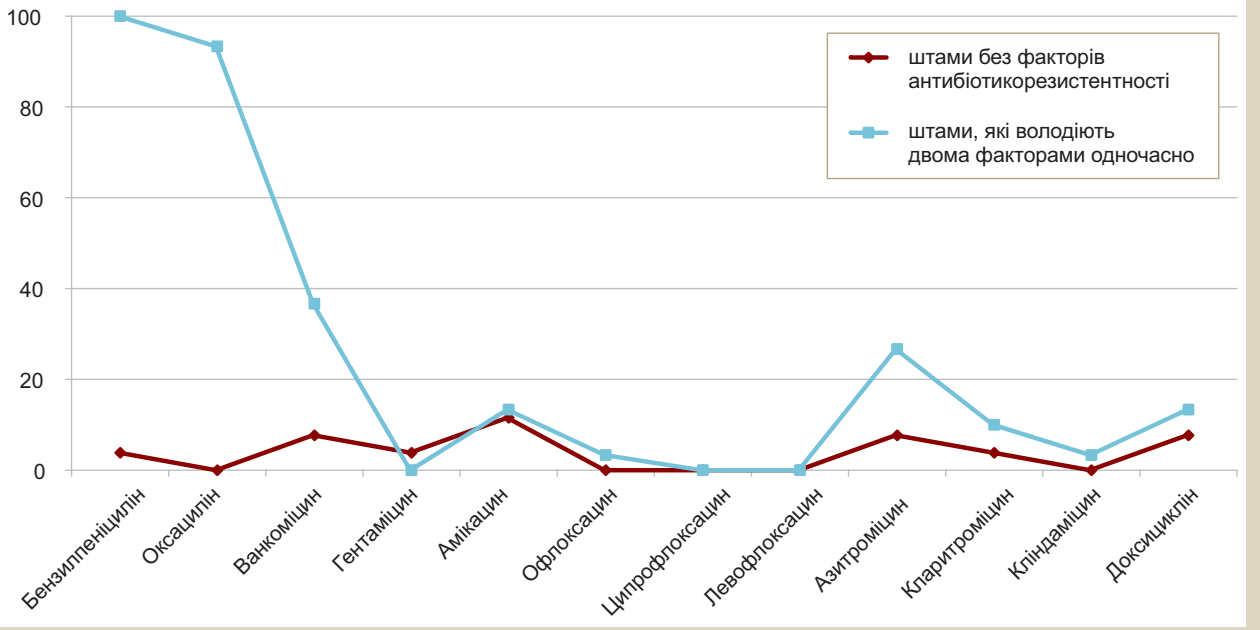


Рис. 3. Відсотки антибіотикорезистентних штамів *S. aureus* залежно від наявності в них факторів антибіотикорезистентності.

Обговорення

Значущість золотистого стафілокока в етіології захворювань ЛОР-органів описано в роботах [2,8]. На зростання стійкості стафілококів до амінопеніцилінів і макролідів наголошують дослідники [8,11], поряд з тим визначене цими авторами збільшення резистентності ізолятів *S. aureus* до окремих фторхінолонів у нашому дослідженні не виявили.

На відміну від наших даних, інші автори не виявляли чіткої залежності профілю резистентності золотистого стафілокока від нозології та джерела виявлення штаму [11]. Вони також вказують на тривожну тенденцію до збільшення кількості ізолятів *S. ureus*, стійких одночасно до ванкоміцину та інших антибіотиків (наприклад, рифампіцину) [11].

На необхідності контролю за поширенням ванкоміцинрезистентних штамів *S. aureus* наголошено в резолюції Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я та публікаціях дослідників [6,12].

Велика поширеність БЛ у штамів *S. aureus*, що виділені з обох вивчених біотопів, зумовлює неефективність застосування ß-лактамних атибіотиків для лікування патології, що викликана цими штамами [12–14].

Те, що у групі штамів, стійких до ß-лактамних антибіотиків, одночасно спостерігали чималий відсоток

стійких до ванкоміцину, може свідчити про схожість механізмів розвитку антибіотикорезистентності золотистого стафілокока до препаратів різних груп.

Висновки

1. Штами *S. aureus*, виділені зі слизових оболонок носа та мигдаликів, відрізняються за чутливістю до антибіотиків і наявністю ФА.

2. Серед назальних штамів *S. aureus* більше стійких до ß-лактамних атибіотиків і макролідів, усі вивчені штами були чутливими до фторхінолонів і тетрациклінів.

3. Ванкоміцинрезистентні штами *S. aureus* частіше виявляють серед штамів із факторами антибіотикорезистентності.

Перспективи подальших досліджень полягають у моніторингу резистентності до антибіотиків штамів мікроорганізмів, які виділяються від амбулаторних хворих з інфекційно-запальними захворюваннями ЛОР органів, для своєчасного реагування на зміни спектра інфекційних агентів та їхньої чутливості до антибіотиків.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.06.2018
Після доопрацювання / Revised: 18.06.2018
Прийнято до друку / Accepted: 02.07.2018

Відомості про авторів:
Бліндер О. О., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
Бліндер О. В., бактеріолог вищої категорії, ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя МОЗ України», м. Київ.
Ротар Д. В., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
Гуменна А. В., канд. мед. н, асистент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:
Блиндер Е. А., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.
Блиндер А. В., бактериолог высшей категории, ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л. И. Медведя МЗ Украины», г. Киев.
Ротарь Д. В., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.
Гуменная А. В., канд. мед. наук, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Information about authors:
Blinder O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
Blinder O. V., MD, Bacteriologist of Superior Expert Category, State Institution L. I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv.
Rotar D. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
Humenna A. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Список літератури

[1] Котов Р.В. Современный подход к лечению острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей / Р.В. Котов, И.В. Рахманова // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11. – №1. – С. 107–110.
[2] Евчев Ф.Д. Стратегия терапии больных с патогенной бактериальной флорой слизистой оболочки верхних дыхательных путей / Ф.Д. Евчев, А.Ф. Евчева, Д.Ф. Евчев // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2016. – №1. – С. 28–33.
[3] Мельничук Л.В. Проблемні питання лікування захворювань респіраторної системи дітей / Л.В. Мельничук, О.Г. Долженко, І.Б. Регульська // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Т. 21. – №2(82). – Ч. 1. – С. 27–30.
[4] The dynamic changes of dominant clones of Staphylococcus aureus causing bloodstream infections in the European region: Results of a second structured survey / H. Grundmann, L.M. Schouls, D.M. Aanensen, et al. // Euro Surveill. – 2014. – Vol. 19. – Issue 49. – P. 20987.
[5] Little P. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial / P. Little // BMJ. – 2014. – Vol. 348. – P. g1606.
[6] Устойчивость к противомикробным препаратам. Проект глобального плана действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Доклад Секретариата. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 2015. – 26 с.
[7] Evaluation of Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolates by Years / C. Rağbetli, M. Parlak, Y. Bayram, et al. // Interdiscip Perspect Infect Dis. – 2016. – Vol. 2016.
[8] Етіологічна структура інфекційних захворювань ЛОР-органів / В.В. Мінухін, Н.І. Коваленко, Т.М. Замазій та ін. // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2016. – Т. 4. – №3. – С. 374–381.
[9] Определитель бактерий Берджи : в 2 т. / под ред. Д. Хоулта, Н. Криля, П. Синта и др. – М. : Мир, 1997. – Т. 2. – 368 с.
[10] Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. №167. – К. : МОЗ України, 2007.
[11] Антибиотикорезистентность метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus*, циркулирующих в Российской Федерации / В.В. Гостев, О.С. Калиногорская, Л.Н. Попенко и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – Т. 60. – №1–2. – С. 3–9.
[12] Executive Summary: IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults / A.W. Chow, M.S. Benninger, I. Brook, et al. *Clinical Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 54. – №8. – P. 1041–1045.
[13] Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам: резистома, её объём, разнообразие и развитие / К.А. Виноградова, В.Г. Булгакова, А.Н. Полин, П.А. Кожевин // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – Т. 58. – №5–6. – С. 38–48.
[14] Микробиологические и иммунологические характеристики дисбиотических нарушений биотопов слизистых оболочек респираторного и урогенитального трактов / Е.А. Воропаева, Е.А. Афанасьев, С.С. Алешкин и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2006. – №1. – С. 3–5.

References

[1] Kotov, R. V., & Rakhmanova, I. V. (2012). Sovremennyj podkhod k lecheniyu ostrykh zabolevanij verkhnikh dykhatel'nykh putej u detej [Modern conception of pediatric acute upper respiratory tract diseases treatment]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, 11(1), 107–110. doi: http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v11i1.140. [in Russian].
[2] Yevchev, F. D., Yevcheva, A. F., & Yevchev, D. F. (2016). Strategiya terapii bol'nykh s patogennoj bakterial'noj floroj slizistoj obolochki verkhnikh dykhatel'nykh putej [The management strategy for patients with pathogenic bacterial flora of mucous membranes of upper respiratory tract]. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 1, 28–33. [in Russian].
[3] Melnychuk, L. V., Dolzhenko, O. H., & Rehulska, I. B. (2017). Problemni pytannia likuvannia zakhvoriuvan respiratornoi systemy ditei [Problem issues of the treatment of respiratory diseases in children]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 21, 2(82), 1, 27–30. doi: 10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.7 [in Ukrainian].
[4] Grundmann, H., Schouls, L. M., Aanensen, D. M., Pluister, G. N., Tami, A., Chlebowicz, M., et al. (2014). The dynamic changes of dominant clones of Staphylococcus aureus causing bloodstream infections in the European region: Results of a second structured survey. *Euro Surveill,* 19(49), 20987. doi: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.49.20987

[5] Little, P. (2014). Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *BMJ,* 348, g1606. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.g1606
[6] (2015). *Ustojchivost' k protivomikrobnym preparatam. Proekt global'nogo plana dejstvij po bor'be s ustojchivost'yu k protivomikrobnym preparatam. Doklad Sekretariata [Resistance to antimicrobials. Draft global plan of action for combating antimicrobial resistance. Report of the Secretariat].* Zheneva. [in Russian].
[7] Rağbetli, C., Parlak, M., Bayram, Y., Guducuoglu, H, & Ceylan, N. (2016). Evaluation of Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolates by Years. *Interdiscip Perspect Infect Dis*, 2016. doi: 10.1155/2016/9171395
[8] Minukhin, V. V., Kovalenko, N. I., Zamazii, T. M., Novikova, I. V., & Taranenko, G. P. (2016). Etiolohichna struktura infektsiinykh zakhvoriuvan LOR-orhaniv [Ethiological structure of infectious disorders of the ear, nose, and throat]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen*, 4(3), 374–381. [in Ukrainian].
[9] Khoult, D., Kril', N., Sint, P., et al. (Eds.). (1997). *Opredelitel' bakterij Berdzhi* [*The Berjee bacteria determinant].* (Vol. 2). Moscow. [in Russian].
[10] Ministerstvo okhorony zdorovia (2015). Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterialnykh preparativ» [On Approval of Methodical Instructions «Determination of Sensitivity of Microorganisms to Antibacterial Drugs»]. Kyiv. [in Ukrainian].
[11] Gostev, V. V., Kalinogorskaya, O. S., Popenko, L. N., Chernenkaya, T. V., Naumenko, Z. S., Voroshilova, T. M., et al. (2015). Antibiotikorezistentnost' metitsillinorezistentnykh Staphylococcus aureus, cirkuliruyushchikh v Rossijskoj Federacii [Antibiotic Resistance of MRSA in the Russian Federation]. *Antibiotiki i khimioterapiya*, 60(1–2), 3–9. [in Russian].
[12] Chow, A. W., Benninger, M. S., Brook, I., Brozek, J. L., Goldstein, E. J. C., Hicks, L. A., et al. (2012). Executive Summary: IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 54(8), 1041–1045. doi: 10.1093/cid/cir1043
[13] Vinogradova, K. A., Bulgakova, V. G., Polin, A. N., & Kozhevin P. A. (2013). Ustojchivost' mikroorganizmov k antibiotikam: rezistoma, eyo ob»em, raznoobrazie i razvitie [Resistance of microorganisms to antibiotics: the resistor, its volume, diversity and development]. *Antibiotiki i khimioterapiya*, 58(5–6), 38–48. [in Russian].
[14] Voropaeva, E. A., Afanas'ev, S. S., Aleshkin, S. S., Vorob'ev, A. A., Matveevskaya, N. S., Nesvizhskij, Yu. V., et al. (2006). Mikrobiologicheskie i immunologicheskie kharakteristiki disbioticheskikh narushenij biotopov slizistykh obolochek respiratornogo i urogenital'nogo traktov [Microbiological and immunological characteristics of the dysbiotic disorders of the biotopes of the mucous membranes of the respiratory and urogenital tracts]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*, 1, 3–5. [in Russian].

УДК: 613.6.027:62-229.7-057]-02-07

Шкідливі умови праці як фактор ризику розвитку виробничо зумовленої захворюваності у працівників допоміжних професій

А. І. Севальнєв, Л. П. Шаравара*

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова: фактори ризику, професійні захворювання, шкідливі умови праці, забруднення повітря приміщень.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 246–252

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161505

***E-mail:** saravaralarisa@gmail.com

Мета роботи – оцінити ризик розвитку виробничо зумовленої захворюваності у працівників допоміжних професій в умовах шкідливого виробництва.

Матеріали та методи. Виконали гігієнічне оцінювання умов праці на 48 робочих місцях токарів механічного цеху. Виконали та проаналізували 611 досліджень факторів виробничого середовища, 448 досліджень повітря робочої зони на вміст дрібнодисперсного пилу фракцією PM_{10} (particulate matter) та PM_4. Визначили рівні та структуру захворюваності відповідно до 280 лікарняних листів тимчасової непрацездатності за 3 роки. Розрахували показники професійного ризику: рівень захворювання (R), відносний ризик (RR), атрибутивний (AR) і популяційний атрибутивний (PAR) ризики.

Результати. Встановили, що умови праці працівників механічного цеху відповідають 3 класу 1 ступеня шкідливості та мають помірний ступінь підозрюваного професійного ризику. Рівень захворюваності з тимчасовою втратою працездатності за дослідний період становив 102,28 ± 8,09 випадку та 1226,72 ± 100,3 дня непрацездатності на 100 працівників; за шкалою Л. Ю. Ноткіна, це рівні вище середнього та високий відповідно. У структурі захворюваності найбільшу питому вагу мають хвороби системи дихання, органів травлення, кістково-м'язової системи та сполучної тканини.

Визначили перелік виробничо зумовленої захворюваності для працівників допоміжного цеху згідно з розрахованими показниками професійного ризику: дуже високий ступінь виробничої зумовленості мають хвороби системи дихання (RR = 8,89 при CI 95 %, 3,93–20,12), вуха та соскоподібного відростка (RR = 7,9 при CI 95 %, 1,45–43,16); високий – хвороби шкіри та підшкірної клітковини (RR = 3,16 при CI 95 %, 1,21–8,26), ока та придаткового апарату (RR = 2,43 при CI 95 %, 0,55–10,78); середній – інфекційні та паразитарні хвороби (RR = 1,98 при CI 95 %, 0,25–15,80), сечостатевої системи (RR=1,94 при CI 95%, 0,89–4,26), органів травлення (RR = 1,68 при CI 95 %, 0,88–3,23), кістково-м'язової системи та сполучної тканини (RR = 1,57 при CI 95 %, 0,82–3,00).

Висновки. Встановили перелік виробничо зумовленої захворюваності для працівників механічного цеху та окремо для токаря відповідно до розрахованих показників професійного ризику. Питома вага захворювань серед працівників механічного цеху (AR 54,66–89,92 %) перевищувала відповідні показники порівняно з контрольною групою (PAR 26,58–56,02 %), що дає можливість стверджувати про вплив шкідливих виробничих чинників на стан здоров'я працівників. Запропонували профілактичні заходи для зниження ризиків розвитку виробничо зумовленої захворюваності працівників.

Ключевые слова: факторы риска, профессиональные заболевания, вредные условия труда, загрязнений воздуха помещений.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 246–252

Вредные условия труда как фактор риска развития производственно обусловленной заболеваемости у работников вспомогательных профессий

А. И. Севальнев, Л. П. Шаравара

Цель работы – провести оценку риска развития производственно обусловленной заболеваемости у работников вспомогательного цеха в условиях вредного производства.

Материалы и методы. Проведена гигиеническая оценка условий труда на 48 рабочих местах токарей механического цеха. Выполнены и проанализированы 611 исследований факторов производственной среды, 448 исследований воздуха рабочей зоны на содержание мелкодисперсной пыли фракцией PM_{10} и PM_4. Установлены уровни и структура заболеваемости согласно 280 листов нетрудоспособности за 3 года. Рассчитаны показатели профессионального риска: уровень заболевания (R), относительный риск (RR), атрибутивный (AR) и популяционный атрибутивный (PAR) риски.

Результаты. Установлено, что условия труда работников механического цеха соответствуют 3 классу 1 степени вредности и имеют умеренную степень подозреваемого профессионального риска. Уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности за исследуемый период составил 102,28 ± 8,09 случая и 1226,72 ±100,3 дня нетрудоспособности на 100 работающих, что по шкале оценки показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности Л. Е. Ноткина характеризуется как выше среднего и высокий соответственно. В структуре заболеваемости наибольший удельный вес имеют болезни системы дыхания, органов пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани. Установлен перечень производственно обусловленных заболеваний для работников механического цеха согласно рассчитаным показателям профессионального риска: очень высокую степень производственной обусловленности имеют болезни дыхательной системы (RR = 8,89 при CI 95 %, 3,93–20,12), уха и сосцевидного отростка (RR = 7,9 при CI 95 %, 1,45–43,16); высокую – болезни кожи и подкожной клетчатки (RR = 3,16 при CI 95 %, 1,21–8,26), глаза и придаточного аппарата (RR = 2,43 при CI 95 %, 0,55–10,78), среднюю – инфекционные и паразитарные болезни (RR = 1,98 при CI 95 %, 0,25–15,80), мочеполовой системы (RR = 1,94 при CI 95 %, 0,89–4,26), органов пищеварения (RR = 1,68 при CI 95 %, 0,88–3,23), костно-мышечной системы и соединительной ткани (RR = 1,57 при CI 95 %, 0,82–3,00).

Выводы. Установлен перечень производственно обусловленной заболеваемости для работников механического цеха и отдельно для токарей согласно рассчитанным показателям профессионального риска. Удельный вес заболеваний среди работников механического цеха (AR 54,66–89,92 %) превышал эти показатели в контрольной группе (PAR 26,58–56,02 %), что дает возможность утверждать о влиянии вредных производственных факторов на состояние здоровья работников. Предложены профилактические мероприятия по снижению рисков развития производственно обусловленных заболеваний работающих.

Harmful working conditions as a risk factor for the development of occupational morbidity in auxiliary professions workers

A. I. Sevalniev, L. P. Sharavara

Key words: risk factors, occupational diseases, harmful working conditions, indoor air pollution.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 246–252

The purpose of the work was to assess the occupational health risk for workers exposed to harmful conditions at the auxiliary workshop.

Materials and methods. The hygienic assessment of working environment at 48 workplaces of mechanical shop turners was conducted. 611 researches of chemical and physical factors of the working environment and 448 analyses of workplace air for fine dust concentrations of PM_4 and PM_{10} fractions were performed. Rates and patterns of the temporary work incapacity for 3 years were determined and indices of professional risk were calculated: the rate of disease (R), the relative risk (RR), the attributive risk (AR) and population attributable risk (PAR).

Results. According to the results of the obtained data, it was determined that working conditions of the mechanical shop workers corresponded to the grade 3 of the first degree of harmful exposure and were characterized by a moderate degree of anticipated occupational risk.

Morbidity rate with a temporary disability was 102.28 ± 8.09 cases and 1226.72 ± 100.3 days of disability per 100 workers, that was characterized as above the average and high according to the E. L. Notkin scale of temporary work disability rates. Respiratory, digestive, musculoskeletal system and connective tissue diseases accounted the largest share in the morbidity pattern.

Based on indices of occupational risk, it was found that the very high degree of work related pathology characterized respiratory diseases (RR = 8.89 at CI 95 %, 3.93–20.12), diseases of the ear and mastoid process (RR = 7.9 at CI 95 %, 1.45–43.16); high degree was typical for diseases of the skin and subcutaneous tissue (RR = 3.16 at CI 95 %, 1.21–8.26), diseases of the eye and adnexa (RR = 2.43 at CI 95 %, 0.55–10.78); medium degree – infectious and parasitic diseases (RR = 1.98 at CI 95 %, 0.25–15.80), diseases of the genitourinary system (RR = 1.94 at CI 95 %, 0.89–4.26), diseases of the digestive system (RR = 1.68 at CI 95 %, 0.88–3.23), musculoskeletal system and connective tissue diseases (RR = 1.57 at CI 95 %, 0.82–3.00).

Conclusions. According to calculated occupational risk, the list of work related morbidity was identified for mechanical shop workers, in particular for turners. The proportion of diseases among the workers of mechanical shop (AR 54.66–89.92 %) exceeded the indicators in the control group (PAR 26.58–56.02 %), which confirms the influence of occupational hazards on the health of workers. The preventive measures aimed at reducing the risks of occupational diseases development in workers have been proposed

Відомо, що несприятливі умови праці підвищують ризик розвитку не тільки професійних, але і виробничо зумовлених захворювань (ВЗЗ), погіршують їхні медико-соціальні наслідки та суттєво знижують виробничий потенціал країни [1–4]. Аби класифікувати загальне захворювання до виробничо зумовленого, необхідне обов'язкове формування доказової бази: наявність епідеміологічного критерію (збільшення відносного ризику розвитку захворювання «RR»), визначення внеску факторів та умов праці у його розвиток (ступінь виробничої зумовленості) [5–7].

Безперечно, умови праці робітників основних професій у різних галузях виробництва є одними з найскладніших, оскільки у процесі трудової діяльності вони піддаються поєднаному впливу низки шкідливих і небезпечних чинників виробничого середовища, а робочі місця цих професійних груп зазвичай відповідають класам 3.1–3.4. Специфіка та умови праці робітників допоміжних цехів також характеризуються впливом шкідливих чинників, але переважно 2 та 3.1 класу [8] і, відповідно, менше привертають увагу науковців. Поряд з тим, у цій професійній групі зайнята значна кількість робітників, тому виникає необхідність у більш ретельному дослідженні професійних ризиків (ПР) на робочих місцях працівників цієї категорії.

Оцінювання ризику розвитку ВЗЗ на робочих місцях працівників, де є шкідливі чинники, – обов'язкова складова під час моніторингу умов праці для визначення пріоритетних напрямків із питань керування ПР, головною метою якої є створення безпечних умов праці та зниження рівнів захворюваності серед працівників в окремих професійних групах.

Мета роботи

Оцінити ризик розвитку ВЗЗ у працівників допоміжних професій в умовах шкідливого виробництва.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження умов праці виконали на 48 робочих місцях токаря механічного цеху. Виконали та проаналізували 611 досліджень факторів виробничого середовища. Показники виробничого мікроклімату (225 досліджень) вивчали протягом року відповідно до вимог Державних санітарних норм «Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень» за допомогою термогігрометра TESTO 605-H1 (Україна). Показники виробничого шуму визначали приладом ОКТАВА-101А (Україна) (35 вимірювань) згідно з методикою, що наведена у Державних санітарних нормах «Санітарні норми виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку». Виконали 351 дослідження на вміст пилу та хімічних речовин у повітрі робочої зони (ПРЗ) відповідно до чинних в Україні санітарних норм. Проаналізовано 18 карт умов праці для визначення та встановлення ступеня важкості, напруженості праці токарів механічного цеху.

Уперше в Україні визначили концентрації дрібнодисперсного пилу (408 досліджень) у ПРЗ працівників механічного цеху PM_4 (фракція пилу до 4 мкм) та PM_{10} (фракція пилу до 10 мкм) відповідно до уніфікованої методики за допомогою вимірювача масової концентрації респірабельного пилу – KANOMAX 3521 (США). В основі роботи цього приладу – п'єзоелектричний метод дослідження концентрації пилу: повітря потрапляє в прилад через імпактор, що видаляє великі частинки пилу, а час-

тинки діаметром менше ніж 10 мкм та 4 мкм отримують електричний заряд та осідають на п'єзокристал, що змінює резонансну частоту відповідно до маси пилу, що осів.

Згідно з «Гігієнічною класифікацією праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу» (наказ МОЗ України № 284 від 2014 р.) встановлювали клас і ступінь небезпечності умов праці працівників механічного цеху.

Оцінювання стану здоров'я працівників передбачало ретроспективний аналіз захворюваності з тимчасовою втратою працездатності (ЗТВП) за 3 роки в цілорічних працівників, використовуючи листи непрацездатності (280 лікарняних листів) і розраховуючи показники: кількість випадків і днів непрацездатності на 100 працівників, тривалість випадку, середній показник випадків і днів непрацездатності. Контрольна група – робітники відділу заводоуправління, які не працювали у шкідливих і небезпечних умовах праці.

Результати статистично опрацювали за допомогою ліцензійної програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Розраховані дані наведені як середнє значення та стандартна помилка середнього (M ± m). Статистично значущими вважали відмінності показників за величиною рівня значущості p, що не перевищує 0,05.

Для оцінювання ПР розвитку ВЗЗ відповідно до даних ЗТВП за окремими нозологічними формами розраховували показники: рівень захворюваності працівників (R), відносний ризик (RR), атрибутивний (AR) і популяційний атрибутивний (PAR) ризики. Вірогідність результатів за показником відносного ризику визначали величиною ДІ (при значенні лівої межі ДІ понад 1 різницю між показниками вважали статистично вірогідною, що підтверджує причинний зв'язок визначених порушень стану здоров'я з впливом умов праці) [9]. Для оцінювання причинно-наслідкового зв'язку чинника з розвитком захворюваності використовували показники відносного ризику та етіологічної частки згідно з критеріями керівництва 2.2.1766–03 «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки». Спільно з кафедрою інформаційних технологій Запорізького національного університету розробили та використали в роботі комп'ютерну програму «Оцінка ризиків» (свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 62674 від 26.11.2015 р.) для розрахунку та інтерпретації показників ПР.

Результати

Показники виробничого мікроклімату вимірювали в теплий період року (температура повітря – 18,07 ± 1,08 ºС, відносна вологість повітря – 46,06 ± 1,78 %, швидкість руху повітря – 0,40 ± 0,02 м/с) та у холодний період року (температура повітря –12,69 ± 0,29 ºС, відносна вологість – 37,13 ± 1,12 %, швидкість руху повітря – 0,45 ± 0,01 м/с). Відповідно до отриманих даних, умови праці робітників за показниками виробничого мікроклімату належать до класу шкідливості 3.1.

Виробничий шум на місці праці токаря протягом зміни змінювався від 80,8 дБА до 90,1 дБА (84,24 ± ± 0,53 дБА), що відповідає класу шкідливості 3.1.

У ПРЗ працівників механічного цеху наявні хімічні речовини, які не перевищують гранично припустиму концентрацію, але через наявність речовин односпрямованого впливу (вуглецю оксиду, ангідриду сірчистого) умови праці відповідають класу шкідливості 3.1, за вмістом пилу – класу 2 (припустимий) (*табл. 1*).

Встановлено, що умови праці токаря механічного цеху відповідно до показників важкості та напруженості належать до 3 класу 1 ступеня за такими показниками: підіймання та переміщення вантажу (до 8 кг), статичне навантаження на руки (одна рука – 345 кг·с, дві руки – 10890 кг·с), перебування в незручному положенні тіла протягом зміни (нахили до 30º– 28,7 % робочої зміни, понад 30º – 17,3 % робочої зміни), наявність високоточної зорової роботи та її тривалість протягом зміни (до 17,1 % зміни), монотонність робочої зміни (42 %).

У результаті досліджень можна зробити висновок: умови праці робітників механічного цеху за всіма показниками виробничого середовища, ступенем важкості та напруженості праці відповідають шкідливим умовам праці – 3.1 класу.

На багатьох підприємствах, у різних галузях виробництва застосовують різноманітні технологічні процеси, під час яких утворюються зважені частинки пилу дрібної фракції та навіть частки діаметром менше ніж 0,1 мкм (наночастки).

Небезпека пилових часток для здоров'я людини підтверджена даними досліджень багатьох вчених із різних країн. Найбільшу небезпеку для здоров'я становлять частки пилу малого розміру (до 2,5 мкм – $PM_{2,5}$ та до 10 мкм – PM_{10}), які мають можливість потрапляти в торакальний відділ дихальної системи та негативно впливати на стан здоров'я працівників [10–12]. Дослідженнями вмісту, хімічного та дисперсного складу дрібнодисперсного пилу в атмосферному повітрі та ПРЗ, а також його впливом на стан здоров'я людини займаються багато закордонних учених. В Україні останнім часом здійснюють дослідження вмісту $PM_{2,5}$ і PM_{10} тільки в атмосферному повітрі. На жаль, у нашій країні не виконували дослідження з визначення вмісту цих часток у ПРЗ працівників промислових підприємств. Враховуючи високу небезпеку для здоров'я працівників, відсутність системи контролю, оцінювання дисперсного складу та концентрацій зважених часток у ПРЗ фракцією $PM_{2,5}$ і PM_{10}, а також відсутність нормативних документів, виникає потреба в дослідженні вмісту дрібнодисперсного пилу у ПРЗ для організації контролю за їхнім вмістом та для об'єктивного оцінювання ступеня впливу на здоров'я людини. У зв'язку з актуальністю порушеної проблеми здійснили дослідження вмісту дрібнодисперсного пилу у ПРЗ основних і механічного цехів металургійного підприємства.

Встановлено, що у ПРЗ механічного цеху середні концентрації пилу фракцією PM_{10} та PM_4 становили 0,22 ± 0,01 мг/м^3 та 0,200 ± 0,008 мг/м^3. Для порівняльної оцінки досліджували якість ПРЗ працівників відділу заводоуправління, приміщення яких ізольовані від виробничого процесу, де вміст пилу фракцією PM_{10} і PM_4 становив 0,060 ± 0,006 мг/м^3 та 0,050 ± 0,004 мг/м^3 відповідно. Умови праці працівників відділу заводоуправління та працівників механічного цеху за вмістом загального пилу у ПРЗ відповідають 2 класу (припустимі), але за вмістом

Таблиця 1. Концентрація хімічних речовин у ПРЗ працівників механічного цеху

Шкідлива речовина, що виділяється в повітря робочої зони	Концентрація, мг/м³			Величина ГДК, мг/м³	Клас умов праці
	Мін.	Макс.	Середня, M ± m		
Виробничий пил (SiO_2 до 10 %)	2,11	6,99	3,98 ± 0,21	4	2
Вуглецю оксид	1,4	7,3	4,03 ± 0,16	20	2
Азоту діоксид	0,65	0,71	0,69 ± 0,005	2	2
Формальдегід	0,2	0,41	0,3 ± 0,011	0,5	2

дрібнодисперсного пилу у працівників механічного цеху концентрації PM_{10} і PM_4 більші у 3 та 4 рази ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою.

Дослідження концентрацій виробничого пилу фракцією PM_{10} і PM_4 у ПРЗ працівників при різних технологічних процесах наведені в *таблиці 2*.

Концентрація PM_{10} і PM_4 під час різання металевих деталей в 1,6 раза ($p < 0,001$) та 1,7 раза ($p < 0,001$) менше, ніж у процесі свердління деталей, що становить загрозу для здоров'я працівників і потребує використання індивідуальних засобів захисту органів дихання.

За даними аналізу ЗТВП, кількість випадків (102,28 ± 8,09, $p < 0,03$) і днів непрацездатності (1226,72 ± 100,30, $p < 0,005$) у механічному цеху більше порівняно з контрольним. За шкалою оцінювання Ю. Л. Ноткіна, рівень захворюваності за випадками непрацездатності був вищий, ніж середній, за днями непрацездатності – високий. Середня тривалість випадку для працівників механічного цеху становила 12,00 ± 0,21 дня. ЗТВП мала таку структуру: 67,07 % випадків – хвороби системи дихання, по 6,1 % – органів травлення та кістково-м'язової системи, 5,5 % – захворювання системи кровообігу.

Аналіз ЗТВП відповідно до віку працівників показав, що рівень захворюваності на 100 працівників характеризується за випадками у вікових групах 20–29 років, 40–49 років і 30–39 років як нижче середнього – 77,44 ± 16,12, 66,02 ± 29,95 та 60,90 ± 6,31; у віковій групі понад 50 років – як середній, 94,44 ± 6,82. За кількістю днів рівень ЗТВП у вікових групах 20–29 років і 40–49 років був нижче середнього – 601,68 ± 117,10 та 489,97 ± 301,10, у вікових групах 30–39 років і віком понад 50 років – вище середнього (*рис. 1*). Середня тривалість одного випадку була найбільшою у працівників віком 30–39 років і становила 21,3 ± 13,9 дня, а в наймолодшій групі – майже 7 днів.

Аналізуючи показники ЗТВП залежно від віку, встановили вірогідну відмінність за кількістю випадків між групою 30–39 років і понад 50 років ($p < 0,04$); за кількістю днів між групами 20–29 і понад 50 років ($p < 0,02$), визначили тенденцію до збільшення тривалості захворювання серед робітників віком понад 50 років порівняно з працівниками молодшого віку ($p < 0,002$).

Аналіз ЗТВП згідно зі стажем показав, що токарі зі стажем понад 20 років мали високий рівень захворюваності – 125,0 ± 107,9; середній рівень захворюваності мали працівники зі стажем 1–9 і 10–19 років (81,67 ± 12,45 і 97,01 ± 35,25); за кількістю днів непрацездатності високий рівень захворюваності мали працівники зі стажем понад 20 років; зі стажем 10–19 років – середній рівень (927,48 ± 335,40), зі стажем 1–9 років – нижче ніж середній (752,81 ± 107,90).

Таблиця 2. Вміст пилу фракцією PM_{10} та PM_4 у ПРЗ на робочому місці токаря

Технологічний процес	PM_{10}, мг/м³	PM_4, мг/м³
Процес свердління деталей	0,25 ± 0,02	0,23 ± 0,02
Процес різання деталей	0,150 ± 0,009	0,140 ± 0,007
Процес чорнового заточування деталей	0,24 ± 0,03	0,23 ± 0,02
Заточування деталей із використанням мастильно-охолоджувальної рідини	0,23 ± 0,03	0,22 ± 0,01

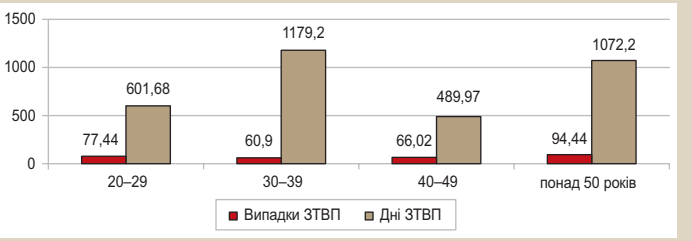


Рис. 1. Рівень ЗТВП у токарів допоміжного цеху залежно від віку.

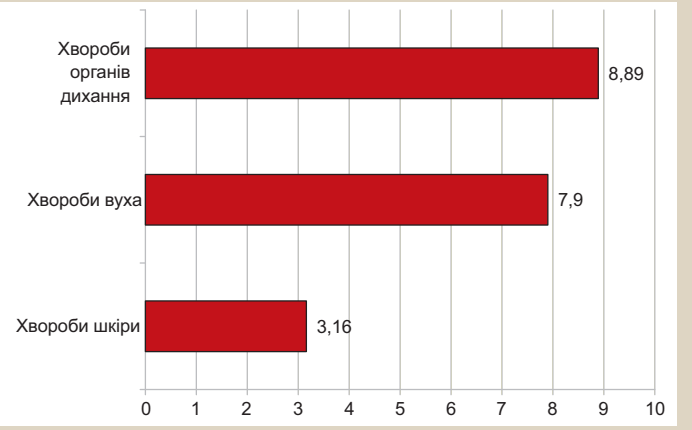


Рис. 2. Показники відносного ризику (RR) для токарів допоміжного цеху.

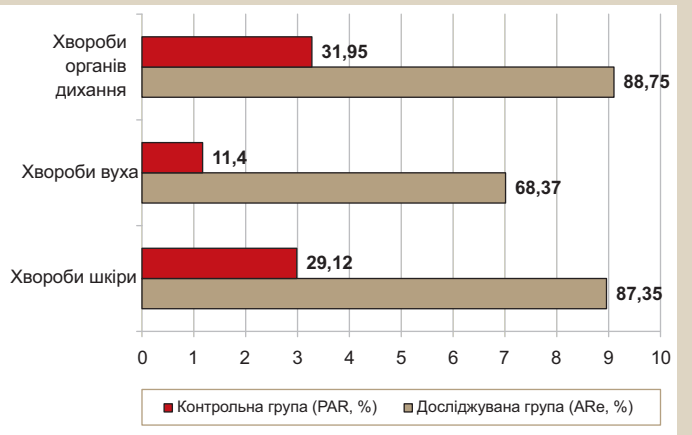


Рис. 3. Показники ПР розвитку захворювань у токарів (ARe,%) та в контрольній групі (PAR,%).

Таблиця 3. Показники професійного ризику для працівників механічного цеху

Показник Нозологія	Рівень захворюваності в механічному цеху (на тис.)	Рівень захворюваності в контрольній групі (на тис.)	RR, CI 95 %	Ступінь зв'язку з умовами праці	ARe, %, CI 95 %	PAR, %, CI 95 %
Хвороби органів дихання (без ГРЗ)	28,14	8,3	4,34 (2,11–8,93)	Дуже високий	70,50 (54,70–80,84)	41,80 (40,69–42,97)
Хвороби органів травлення	49,12	22,27	2,2 (1,65–2,94)	Високий	54,66 (39,41–66,07)	26,58 (25,14–28,02)
Хвороби сечостатевої системи	33,1	13,5	2,45 (1,71–3,52)	Високий	59,22 (41,39–71,62)	30,37 (29,00–31,73)
Хвороби кістково-м'язової системи	61,26	23,93	2,56 (1,95–3,35)	Високий	60,94 (48,86–70,17)	31,91 (30,57–33,24)
Хвороби вуха та соскоподібного відростка	4,97	0,95	5,24 (1,61–17,02)	Майже повний	80,92 (38,04–94,12)	56,02 (55,16–56,88)
Хвороби ока та придаткового апарату	13,8	3,1	4,48 (2,29–8,76)	Дуже високий	77,68 (56,37–88,58)	51,1 (50,15–52,06)
Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	23,18	5,92	3,39 (2,39–6,42)	Дуже високий	74,45 (58,08–84,43)	46,67 (45,62–47,71)
Інфекційні та паразитарні хвороби	8,28	1,9	4,37 (1,85–10,3)	Дуже високий	77,10 (45,99–90,29)	50,28 (49,31–51,26)

Працівники зі стажем понад 20 років мали найбільшу тривалість випадку (11,50 ± 0,92 дня), що більше, ніж у працівників зі стажем 10–19 років – 9,56 ± 0,32 дня ($p < 0,03$); середня тривалість випадку у працівників зі стажем 1–9 років дорівнювала 9,29 ± 0,98 дня.

Оцінювання ПР для робітників механічного цеху показало високі рівні відносного ризику розвитку ВЗЗ: майже повний ступінь зв'язку з роботою мали хвороби вуха та соскоподібного відростка (RR = 5,24 при CI 95 %, 1,61–17,02); дуже високий ступінь зв'язку з роботою мали захворювання органів дихання (RR = 3,39 при CI 95 %, 2,21–5,22), ока та придаткового апарату (RR = 4,48 при CI 95 %, 2,29–8,76), шкіри та підшкірної клітковини (RR = 3,91 при CI 95 %, 2,39–6,42), інфекційні хвороби (RR = 4,37 при CI 95 %, 1,85–10,3); високий ступінь – захворювання органів травлення (RR = 2,2 при CI 95 %, 1,65–2,94), сечостатевої (RR = 2,45 при CI 95 %, 1,71–3,52) та кістково-м'язової (RR = 2,56 при CI 95 %, 1,95–3,35) систем. Рівні захворюваності за всіма нозологічними формами серед працівників механічного цеху були вищі порівняно з контрольною групою. Найбільші рівні спостерігали для хвороб кістково-м'язової системи – 61,26, патологій органів травлення – 49,12, сечостатевої системи – 33,1 на 1 тис. на рік. Питома вага хвороб, що викликані шкідливими умовами праці в робітників механічного цеху (AR 54,66–89,92 %), більше порівняно з контрольною групою (PAR 3,56–56,02 %) (*табл. 3*).

Аналізуючи показники ПР окремо для токарів механічного цеху, встановили: вони мали високі рівні за захворюваністю органів травлення та кістково-м'язової системи – 37,45 на 1 тис. працівників, органів дихання – 33,7 на 1 тис., хворобами сечостатевої системи – 26,22 на 1 тис. Найбільшу різницю групи порівняння мали за захворюваннями органів дихання – 29,92 та 8,3 на 1 тис. на рік відповідно. Майже повний ступінь зв'язку з роботою в токарів мали захворювання системи дихання (RR = 8,89 при CI 95 %, 3,93–20,12), вуха та соскоподібного відростка (RR = 7,9 при CI 95 %, 1,45–43,16); високий зв'язок з умовами праці мали хвороби шкіри та підшкірної клітковини (RR = 3,16 при CI 95 %, 1,21–8,26) (*рис. 2*).

Питома вага хвороб, що викликані шкідливими умовами праці, в токарів механічного цеху (AR) більше порівняно з контрольною групою (PAR): хвороби органів дихання – AR 88,75 %, PAR 31,95 %; вуха та придаткового апарату – AR 87,35 %, PAR – 29,12 %; шкіри та підшкірної клітковини – AR 68,37 %; PAR – 11,39 % (*рис. 3*).

Обговорення

Результати досліджень показали, що працівники допоміжних цехів зазнають впливу шкідливих факторів виробничого середовища та мають умови праці 3.1 ступеня шкідливості, що збігається з дослідженнями А. А. Атаманчука. Отримані дані щодо вмісту дрібнодисперсного пилу фракцією PM_4 та PM_{10} у ПРЗ працівників механічного цеху підтверджують його наявність і перевищення відповідної концентрації в контрольній групі (PM_4 – 0,060 ± 0,006, PM_{10} – 0,050 ± 0,004) у 3 та 4 рази ($p < 0,001$). Визначили, що при виконанні багатьох видів робіт у ПРЗ наявний дрібнодисперсний пил (0,15–0,23 мг/л), що є одним із провідних факторів ризику розвитку захворюваності серед працівників [10–12]. Дослідження дали змогу виявити на робочих місцях провідні шкідливі та небезпечні фактори ризику, виконати їх кількісне та якісне оцінювання.

Результати вивчення ЗТВП серед працівників механічного цеху показали високий рівень захворюваності за днями непрацездатності – 1226,72 ± 100,3 ($p < 0,005$), рівень захворюваності вище середнього за випадками непрацездатності – 102,28 ± 8,09 ($p < 0,03$) порівняно з контрольною групою, працівники якої мали припустимі умови праці (2 клас). Виявили, що працівники механічного цеху віком понад 50 років частіше хворіли, ніж працівники інших вікових груп ($p \leq 0,04$); відповідно до стажу: працівники зі стажем понад 20 років мали високі рівні захворюваності та найбільшу тривалість випадків ($p < 0,03$), ніж працівники з меншим стажем роботи, що дало змогу визначити групу працівників підвищеного ризику для впровадження першочергових заходів профілактики.

За допомогою власноруч створеної комп'ютерної програми «Оцінка ризику» визначили перелік ВЗЗ серед працівників механічного цеху, куди увійшли хвороби вуха та соскоподібного відростка (RR = 5,24 при CI 95 %, 1,61–17,02), органів дихання (RR = 3,39 при CI 95 %, 2,21–5,22), ока та придаткового апарату (RR = 4,48 при CI 95 %, 2,29–8,76), шкіри та підшкірної клітковини (RR = 3,91 при CI 95 %, 2,39–6,42), інфекційні хвороби (RR = 4,37 при CI 95 %, 1,85–10,3), органів травлення (RR = 2,2 при CI 95 %, 1,65–2,94), сечостатевої системи (RR = 2,45 при CI 95 %, 1,71–3,52) та кістково-м'язової системи (RR = 2,56 при CI 95 %, 1,95–3,35). Дані щодо атрибутивного та популяційного атрибутивного ризику у працівників механічного цеху (ARe 54,66–89,92 %) та контрольної групи (PAR 3,56–56,02 %) підтверджують

вплив шкідливих факторів виробничого середовища на розвиток ВЗЗ. Встановлення нозологічних груп ВЗЗ допомагає визначити перелік пріоритетних напрямів системи профілактичних заходів для зменшення рівня захворюваності серед працівників відповідних професійних груп.

Отже, визначення факторів ризику на робочих місцях і встановлення переліку нозологічних груп ВЗЗ серед працівників, які мають шкідливі умови праці, допомагає визначити пріоритетні та необхідні напрями системи керування професійними ризиками, що дасть змогу знизити негативний вплив чинників виробничого середовища на стан здоров'я працівників.

Висновки

1. За результатами гігієнічного оцінювання умов праці встановлено, що робітники допоміжного цеху належать до групи помірного підозрюваного професійного ризику (3.1 клас шкідливості): за показниками мікроклімату (3.1), пилу (2), вмісту хімічних речовин у ПРЗ (3.1), виробничого шуму (3.1), важкості та напруженості праці (3.1). Незважаючи на те, що умови праці за вмістом загального пилу у ПРЗ токаря відповідають припустимим, на робочому місці працівників наявний пил дрібнодисперсної фракції (PM_4 – 0,22 ± 0,01, PM_{10} – 0,200 ± 0,008), який перевищує відповідну концентрацію в контрольній групі (PM_4 – 0,060 ± 0,006, PM_{10} – 0,050 ± 0,004) у 3 та 4 рази ($p < 0,001$).

2. Наявність шкідливих виробничих факторів і зважених часток пилу фракцією PM_4 та PM_{10} є фактором ризику розвитку ВЗЗ для робітників цієї професійної групи. Для працівників механічного цеху за показниками відносного ризику майже повний ступінь зв'язку з працею мали хвороби вуха та соскоподібного відростка; дуже високий – захворювання органів дихання, ока та придаткового апарату, шкіри та підшкірної клітковини, інфекційні хвороби; високий ступінь – захворювання органів травлення, сечостатевої та кістково-м'язової систем. Безпосередній вплив шкідливих факторів на розвиток ВЗЗ працівників підтверджують показники атрибутивного ризику захворювань у працівників механічного цеху (AR 54,66–89,92 %) та популяційного атрибутивного ризику захворювань у контрольній групі (PAR 3,56–56,02 %).

3. За результатами досліджень для працівників механічного цеху запропонована система керування ПР, що включає заходи первинної та вторинної профілактики.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується оцінити ефективність запропонованої системи керування ПР розвитку ВЗЗ у працівників допоміжного цеху. Враховуючи високий ступінь небезпеки для здоров'я працівників, які зазнають впливу дрібнодисперсного пилу і відсутності нормування цих показників, а також для об'єктивного оцінювання ступеня впливу на стан здоров'я працівників, планується вивчення вмісту та хімічного складу зважених часток (PM_4, PM_{10}) і наночастинок у ПРЗ працівників промислових підприємств.

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

Надійшла до редакції / Received: 09.10.2018
Після доопрацювання / Revised: 16.10.2018
Прийнято до друку / Accepted: 31.10.2018

Відомості про авторів:
Севальнєв А. І., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. загальної гігієни та екології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-2559-5501
Шаравара Л. П., канд. мед. наук, доцент каф. загальної гігієни та екології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9102-3686

Сведения об авторах:
Севальнев А. И., канд. мед. наук, доцент, зав каф. общей гигиены и экологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Шаравара Л. П., канд. мед. наук, доцент каф. общей гигиены и экологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:
Sevalniev A. I., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General Hygiene and Ecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Sharavara L. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Hygiene and Ecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

[1] Клинико-гигиенические аспекты риска развития и прогрессирования пылевой бронхолегочной патологии у работников различных отраслей экономики под воздействием производственных факторов риска / А.Б. Бакиров, С.Р. Мингазова, Л.К. Каримова и др. // Анализ риска здоровью. – 2017. – №3. – С. 83–91.
[2] Шаяхметов С.Ф. Оценка токсико-пылевого фактора в производстве алюминия (аналитический обзор) / С.Ф. Шаяхметов, Л.Г. Лисецкая, А.В. Меринов // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – №4. – С. 30–35.
[3] Signorelli S. Environmental and occupational risk factors associated with different pathological conditions / S.S. Signorelli, M. Ferrante // Mol Med Rep. – 2017. – Vol. 15. – Issue 5. – P. 3315–3316.
[4] The surveillance of occupational diseases in Italy: the MALPROF system / G. Campo, A. Papale, A. Baldasseroni, et al. // Occupational Medicine. – 2015. – Vol. 65. – P. 632–637.
[5] Особенности производственно обусловленных заболеваний у шахтеров, занятых подземной добычей хромовых руд / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, В.Б. Алексеев и др. // Медицина труда и экология человека. – 2018. – №1. – С. 13–23.
[6] Оценка риска развития производственно обусловленных заболеваний у робочих фосфорного производства / С.К. Карабалин, Ж.П. Тойшибекова, И.М. Шаметеков и др. // Медицина Кыргызстана. – 2014. – №2. – С. 137–140.
[7] Бекмухамбетов Е.Ж. Гигиеническая оценка условий труда при производстве ферросплавов / Е.Ж. Бекмухамбетов, А.А. Мамырбаев, Т.А. Джаркенов // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95. – №6. – С. 545–548.
[8] Атаманчук А.А. Актуальные проблемы медицины труда XXI века – производственно обусловленные заболевания сердечно сосудистой системы, вызванные воздействием неблагоприятных физических факторов / А.А. Атаманчук // Актуальная биотехнология. – 2014. – №3(10). – С. 50–52.
[9] Профессиональный риск. Теория и практика расчета : монография / под ред. А.Г. Хрупачева, А.А. Хадарцева. – Тула : Изд-во ТулГУ, 2011. – 330 с.
[10] An Ensemble Spatiotemporal Model for Predicting $PM_{2.5}$ Concentrations / L. Li, J. Zhang, W. Qiu, et al. // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2017. – Vol. 14. – Issue 5. – P. 549.
[11] Просвирякова И. А. Гигиеническая оценка содержания твердых частиц PM_{10} и $PM_{2.5}$ в атмосферном воздухе и риска для здоровья жителей в зоне влияния выбросов стационарных источников промышленных предприятий / И.А. Просвирякова, Л.М. Шевчук // Анализ риска здоровью. – 2018. – №2. – С. 14–22.
[12] Оценка пылевого фактора в воздухе рабочей зоны на предприятиях по производству мела / А.Н. Богомолов, Н.С. Жукова, Д.В. Азаров и др. // Вестник Волгоградского государственного

архитектурно-строительного университета. Серия: Строительство и архитектура. – 2016. – №43(62). – С. 175–188.

Referenses

[1] Bakirov, A. B., Mingazova, S. R., Karimova, L. K., Serebryakov, P. V., & Mukhammadieva, G. F. (2017). Kliniko-gigienicheskie aspekty riska razvitiya i progressirovaniya bronkholegochnoj patologii u rabotnikov razlichnykh otraslej e'konomiki pod vozdejstviem proizvodstvenykh faktorov riska [Risk of dust bronchopulmonary pathology development in workers employed in various economic brunches under impacts exerted by occupational risk factors: clinical and hygienic aspects]. *Analiz riska zdorov´yu*, 3, 83−91. [in Russian].

[2] Shayakhmetov, S. F., Lisetskaya, L. G., & Merinov, A. V. (2015). Ocenka toksiko-pylevoho faktora v proizvodstve alyuminiya (analiticheskij obzor) [Evaluation of toxic dust factor in aluminium production (analytic review)]. *Medicina truda i promyshlennaya e´kologiya*, 4, 30−35. [in Russian].

[3] Signorelli, S. S., & Ferrante, M. (2017). Environmental and occupational risk factors associated with different pathological conditions. *Mol Med Rep*., 15(5), 3315–3316. doi: 10.3892/mmr.2017.6409

[4] Campo, G., Papale, A., Baldasseroni, A., Di, L. G., Magna, B., Martini, B., & Mattioli, S. (2015). The surveillance of occupational diseases in Italy: the MALPROF system. *Occupational Medicine*, 65, 632–637. doi: 10.1093/occmed/kqv167

[5] Zaitseva, N. V., Ustinova, O. Yu., Alexeev, V. B., Ulanova, T. S., Nosov, A. E., & Voznesenskiy, N. K. (2018). Osobennosti proizvodstvenno obuslovlenykh zabolevanij u shakhterov, zanyatykh podzemnoj dobychej khromovykh rud. [Features of work-related diseases in chrome ore miners]. *Medicina truda i promyshlennaya e´kologiya*, 1(13), 13−23. [in Russian].

[6] Karabalin, S. K., Tojshibekova, Zh. P., Shametekov, I. M., et al. (2014). Ocenka riska razvitiya proizvodstvenno obuslovlennykh zabolevanij u rabochikh fosfornogo proizvodstva [Assessment of the risk of the development of the production-related diseases in the phosphorous production]. *Medicina Kirgistana*, 2, 137−140.

[7] Bekmuhambetov, E. Zh., Mamyrbaev Arstan, A., & Dzharkenov, T. A. (2016). Gigienicheskaya ocenka uslovij truda pri proizvodstve ferrosplavov [Hygienic assessment of working conditions in the production of ferro-alloys]. *Gigiena i sanitariya*, 95(6), 545−548. [in Russian].

[8] Atamanchuk, A. A. Aktual'nye problemy mediciny truda XXI veka – proizvodstvenno obuslovlennye zabolevaniya serdechno sosudistoj sistemy, vyzvanye vozdejstviem neblagopriyatnykh fizicheskikh faktorov [Actual problems of labor medicine of the XXI century – production-related diseases of the cardiovascular system, caused by the impact of unfavorable physical factors]. *Aktual'naya biotekhnologiya*, 3(10), 50−52. [in Russian].

[9] Khrupachev, A. G., & Khadarceva, A. A. (2011). *Professional'nyi risk. Teoriya i praktika rascheta [Professional risk. Theory and practice of calculation]*. Tula [in Russian].

[10] Li, L., Zhang, J., Qiu, W., Wang, J., & Fang, Yi. (2017). An Ensemble Spatiotemporal Model for Predicting $PM_{2.5}$ Concentrations. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 14(5), 549. doi: 10.3390/ijerph14050549

[11] Prosviryakova, I. A., & Shevchuk, L. M. (2018). Gigienicheskaya ocenka soderzhaniya tverdykh chastic PM10 i PM2.5 v atmosfernom vozdukhe i riska dlia zdorovia zhytelei v zone vliyaniya vybrosov stacionarnykh istochnikov promyshlennykh predpriyatij [Hygienic assessment of the PM10 and PM2.5 particulate content in atmospheric air and the health risks of residents in the zone of influence of emissions from stationary sources of industrial enterprises]. *Analiz riska zdorov'yu*, 2, 14–22. doi: 10.21668/health.risk/2018.2.02. [in Russian].

[12] Bogomolov, A. N., Zhukova, N. S., Azarov, D. V., & Khegai, D. S. (2016). Ocenka pylevogo faktora v vozdukhe rabochej zony na predpriyatiyakh po proizvodstvu mela [Assessment of dust factor in air of the working zone at the enterprises of chalk production]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo arkhitekturno-stroitelnogo universiteta. Seriya: Stroitel'stvo i arhitektura*, 43(62), 175–188. [in Russian].

UDC: 615.322:582.998.16]:616.5-001.4-08

Wound healing activity of the lipophilic extract of *Tagetes erecta* L.

O. O. Maliuhina*, H. P. Smoilovska, I. F. Bielenichev, O. V. Mazulin, T. V. Khortetska

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Nowadays, one of the most important problems of clinical care is assisting the healing process in acute and chronic wounds of various origins. Current interest direction of drug therapy is the use of phytomedicines. African marigold is one of the most promising ones to obtain medicine for wound healing. According to literature data, extracts and individual compounds of marigold show antimicrobial, wound healing, antioxidant, anti-inflammatory and analgesic activity. Lipophilic extract of marigold is non-toxic and does not have local irritating and allergic effects.

The aim of our research was to study the wound healing activity of the lipophilic extract obtained from the inflorescences of African marigold tall forms of the variety "Hawaii" (Tagetes erecta plena L. var. "Hawaii").

Materials and methods. The lipophilic extract was obtained from inflorescences of *Tagetes erecta plena* L. by extraction with corn deodorized oil in a ratio of 1:6. The resulting lipophilic extract was standardized for the content of carotenoids and flavonoids. The wound healing effect of the extract was determined based on the example of a simulated burn healing according to the time of perifocal reaction disappearance, skin sloughing, formation of granulation, initiation of marginal epithelialization and the end of healing. The number of animals with completely epithelialized wounds was determined on days 25 and 30 of the experiment.

Results. The quantitative content of carotenoids (up to 80.51 ± 1.15 mg% equivalent to β-carotene) and flavonoids (up to 0.7120 ± 0.0060 % equivalent to patuletin) was determined by the lipophilic extract of *Tagetes erecta plena* L. var. «Hawaii» standardization. The duration of experimental wounds healing when applying the extract and reference preparation was up to 30.7 ± 1.4 days and 28.0 ± 1.8 days, respectively, which was significantly less than in the control group (up to 47.7 ± 4.0 days). Full epithelization of wounds was observed on day 25 of the experiment in 60 % of the animals receiving the extract, in 70 % of the animals receiving the reference preparation and only in 10 % of the animals which did not receive a treatment. On day 30 of the experiment, this indicator was 80, 90 and 30 %, respectively. The results of the experiment reliably testify to the fact that in animals treated with the studied lipophilic extract, the healing time of burn wounds was significantly less than in the untreated control group animals and practically did not differ from the healing time in animals treated with sea buckthorn oil.

Conclusions. The lipophilic extract from inflorescences of *Tageta erecta plena* L. var. "Hawaii" has been studied for wound healing activity. The stages duration and the time of experimental wounds complete healing in animals receiving the studied extract and reference preparation were significantly reduced in comparison to the control group animals.

Key words:
Tagetes erecta L., plant extracts, wound healing.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 253–257

DOI:
10.14739/2310-1210.2019.2.161510

***E-mail:**
maluginaea@gmail.com

Ранозагоювальна активність ліпофільного екстракту чорнобривців прямостоячих

О. О. Малюгіна, Г. П. Смойловська, І. Ф. Бєленічев, О. В. Мазулін, Т. В. Хортецька

Нині однією з найважливіших проблем клінічної допомоги є сприяння процесу загоєння гострих і хронічних ран різного походження. Актуальним напрямом лікарської терапії є використання фітопрепаратів. Найперспективнішим джерелом фітопрепаратів ранозагоювальної дії є чорнобривці прямостоячі (*Tagetes erecta* L.). Згідно з даними фахової літератури, екстракти та індивідуальні сполуки чорнобривців прямостоячих проявляють протимікробну, ранозагоювальну, антиоксидантну, протизапальну і знеболювальну активність. Ліпофільний екстракт чорнобривців прямостоячих – нетоксичний, не виявляє місцевоподразнювальної та алергізуючої дії.

Мета роботи – вивчення ранозагоювальної активності ліпофільного екстракту, який отримали з суцвіть чорнобривців прямостоячих високорослої форми сорту «Гаваї» (*Tagetes erecta plena* L. var. «Hawaii»).

Матеріали та методи. Ліпофільний екстракт одержували з суцвіть чорнобривців екстракцією олією кукурудзяною дезодорованою у співвідношенні 1 : 6. Отриманий ліпофільний екстракт стандартизували за вмістом каротиноїдів і флавоноїдів. Ранозагоювальну дію екстракту визначали на прикладі загоєння змодельованого опіку за часом усунення перифокальної реакції, відторгнення струпу, появи грануляції, початку крайової епітелізації та завершення загоєння. На 25 і 30 добу експерименту визначали кількість тварин, що мають повністю епітелізовані рани.

Результати. При стандартизації ліпофільного екстракту чорнобривців прямостоячих сорту «Гаваї» встановили кількісний вміст каротиноїдів (до 80,51 ± 1,15 мг% у перерахунку на β-каротин) і флавоноїдів (до 0,7120 ± 0,0060 % у перерахунку на патулетін). Тривалість загоєння експериментальних ран при застосуванні досліджуваного екстракту та референс-препарату становила до 30,7 ± 1,4 доби і до 28,0 ± 1,8 доби відповідно, що істотно менше, ніж у контрольній групі (до 47,7 ± 4,0 доби). Повна епітелізація ран спостерігалася на 25 добу експерименту в 60 % тварин, які отримували досліджуваний екстракт, 70 % тварин, які отримували референс-препарат, і тільки в 10 % тварин, які не отримували лікування. На 30 добу експерименту цей показник становив 80, 90 і 30 % відповідно. Результати експерименту вірогідно показують, що у тварин, яких лікували досліджуваним ліпофільним екстрактом, час загоєння опікових ран був істотно меншим, ніж у нелікованих тварин контрольної групи, і практично не відрізнявся від часу загоєння у тварин, яких лікували з використанням обліпихової олії.

Висновки. Вивчена ранозагоювальна активність ліпофільного екстракту, що отримали з суцвіть *Tagetes erecta plena* L. var. «Hawaii». Встановили, що тривалість етапів і час повного загоєння експериментальної рани у тварин, які одержували досліджуваний екстракт і референс-препарат, істотно нижче, ніж у тварин контрольної групи, які не отримували лікування.

Ключові слова:
Tagetes erecta L., рослинний екстракт, ранозагоювальна активність.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 253–257

Ключевые слова: *Tagetes erecta* L., растительный экстракт, ранозаживляющая активность.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 253–257

Ранозаживляющая активность липофильного экстракта бархатцев прямостоячих

Е. А. Малюгина, Г. П. Смойловская, И. Ф. Беленичев, А. В. Мазулин, Т. В. Хортецкая

В настоящее время одной из наиболее важных проблем клинической помощи является содействие процессу заживления острых и хронических ран различного происхождения. Актуальным направлением лекарственной терапии является использование фитопрепаратов. Наиболее перспективным источником фитопрепаратов ранозаживляющего действия являются бархатцы прямостоячие (*Tagetes erecta* L.). Согласно данным литературы, экстракты и индивидуальные соединения бархатцев прямостоячих проявляют противомикробную, ранозаживляющую, антиоксидантную, противовоспалительную и обезболивающую активность. Липофильный экстракт бархатцев прямостоячих является нетоксичным, не проявляет местнораздражающее и аллергизирующее действия.

Цель работы – изучение ранозаживляющей активности липофильного экстракта, полученного из соцветий бархатцев прямостоячих высокорослой формы сорта «Гавайи» (*Tagetes erecta plena* L. var. «Hawaii»).

Материалы и методы. Липофильный экстракт получали из соцветий бархатцев экстракцией маслом кукурузным дезодорированным в соотношении 1:6. Полученный липофильный экстракт стандартизировали по содержанию каротиноидов и флавоноидов. Ранозаживляющее действие экстракта определяли на примере заживления смоделированного ожога по времени устранения перифокальной реакции, отторжения струпа, появления грануляции, начала краевой эпителизации и окончания заживления. На 25 и 30 сутки эксперимента определяли число животных, имеющих полностью эпителизированные раны.

Результаты. При стандартизации липофильного экстракта бархатцев прямостоячих сорта «Гавайи» установлено количественное содержание каротиноидов (до 80,51±1,15 мг% в пересчете на β-каротин) и флавоноидов (до 0,7120 ± 0,0060 % в пересчете на патулетин). Длительность заживления экспериментальных ран при применении исследуемого экстракта и референс-препарата составила до 30,7 ± 1,4 суток и до 28,0 ± 1,8 суток соответственно, что существенно меньше, чем в контрольной группе (до 47,7 ± 4,0 суток). Полная эпителизация ран наблюдалась на 25 сутки эксперимента у 60 % животных, получавших исследуемый экстракт, 70 % животных, получавших референс-препарат и только у 10 % животных, не получавших лечения. На 30 сутки эксперимента этот показатель составил 80, 90 и 30 % соответственно. Результаты эксперимента достоверно свидетельствуют, что у животных, которых лечили изучаемым липофильным экстрактом, время заживления ожоговых ран было значительно меньше, чем у нелеченных животных контрольной группы, и практически не отличается от времени заживления у животных, которых лечили с использованием облепихового масла.

Выводы. Изучена ранозаживляющая активность липофильного экстракта, полученного из соцветий *Tagetes erecta plena* L. var. «Hawaii». Установлено, что длительность этапов и время полного заживления экспериментальной раны у животных, получавших исследуемый экстракт и референс-препарат, существенно ниже, чем у животных контрольной группы, не получавших лечение.

Nowadays, one of the most important problems of clinical care is assisting the healing process in acute and chronic wounds of various origins. In healthy people, minor injuries heal quite well. Significant injuries and physiological characteristics of the patient (age, general health, the presence of chronic diseases) have the adverse effect on the healing process [1]. Despite the fact that a significant number of drugs having a wide spectrum of pharmacological activity and influence on the various links of the wound process have been developed, there is a need for effective wound-healing medicaments [1,2].

One of the modern directions of drug therapy in the treatment of wound injuries is the use of phytopreparations. External use of medicinal products containing plant components are characterized by soft action, low toxicity, high efficiency, as well as wide range of action due to a complex content of biologically active substances [2].

African marigolds (*Tagetes erecta* L.) are one of the most promising species of the genus Tagetes L. of the family Asteraceae. This kind is distributed worldwide. Marigold contains a variety of biological substances such as carotenoids, flavonoids, essential oil, hydroxycinnamic acids, amino acids, terpenoids, steroids, vitamins and minerals. In folk medicine, marigold is known as an anesthetic, antiseptic, diuretic, antiparasitic remedy. Extracts and drugs from individual compounds of *Tagetes erecta* L. show antimicrobial, wound healing, antioxidant, anti-inflammatory and analgesic activity [3,4]. In previous studies, we have found that the lipophilic extract of *Tagetes erecta* L. belongs to the virtually non-toxic compounds (according to the compounds toxicity classification – toxicity class VI) and does not show local irritating and allergic effects [5].

Aim of research

The aim of our research was to study the wound healing activity of the lipophilic extract obtained from the inflorescences of African marigold tall forms of the variety “Hawaii” (*Tagetes erecta plena* L. var. “Hawaii”).

Materials and methods

Lipophilic extract was obtained from the air-dried inflorescences of *Tagetes erecta plena* L. var. “Hawaii’ collected during the active flowering period in the Zaporizhzhia region.

Lipophilic extract was obtained from 200.0 air-dried raw materials of inflorescences *Tagetes erecta* L. which were crushed to the size of 13 mm. The accurate weight of raw material sample was placed in a glass container and the corn deodorized oil in a ratio of 1:6 was added. This mix was steeped for 3 days and then extracted in a water bath at the temperature of +60 °C for 1 hour. The extract was left to cool for 1 day. Extraction was repeated twice under similar conditions. The resulting extract was filtered, the raw material was squeezed. The extract was kept in a cool place at the temperature of +5 °C for 7 days. The settled residue which turned out in the process was separated. The

resulting lipophilic extract was standardized to the content of carotenoids and flavonoids.

All the chemicals and solvents used in this study were of standard and analytical grade and solutions were freshly prepared prior to experimentation. Quantitative measurements of biologically active substances content were performed using a Specord-200 UV/Vis spectrophotometer (Analytic Jena).

Standardized lipophilic extracts from inflorescences *Tagetes erecta plena* L. var. "Hawaii" have been studied for wound healing activity in the Department of Experimental Pharmacology and Functional Biochemistry of the Medical Laboratory Center in Zaporizhzhia State Medical University.

The wound healing activity of the lipophilic extract has been tested on mature non-linear white rats weighing 180–200 g which were obtained from the Institute of Pharmacology and Toxicology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. The animals were kept in quarantine for 14 days before the experiment. Daily assessment of the behavior and general condition of the animals was carried out during the whole period of the quarantine. Morbidity and overall mortality of the animals were evaluated twice a day. Animals meeting the inclusion criteria for the experiment were randomized into 4 groups of 10 individuals each. The acceptability of randomization criterion was the external symptoms of disease absence and homogeneity of the groups by body weight (±20 %). Animals which did not meet the criteria were excluded from the experiment. Animals were kept under the following conditions: 12 hours in the light, 12 hours in the dark with the air temperature 19–25 °C and relative humidity of 50–70 % [6,7].

The wound healing effect of the extract was determined on the example of a simulated burn healing. An electrothermal burn was applied on the skin liberated from the wool of 20 x 60 mm in size (about 3 % of the body surface) with the help of a special device. The samples of the extract and the reference preparation were applied to the burn area with a pipette dosing pump immediately after the injury and then until the wound was completely healed 2–3 times a day. As a reference preparation, sea buckthorn oil was used. The wound healing activity was visually assessed by the time of the perifocal reaction disappearance, skin sloughing, formation of granulation, initiation of marginal epithelialization and the end of healing. The number of animals with completely epithelialized wounds ("percentage of completely epithelialized wounds") was determined on days 25 and 30 of the experiment [8].

Statistical processing of the studied data was carried out by methods of mathematical statistics using sets of application programs Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., N JPZ804I382130ARCN10-J) and Microsoft Office Excel 10. Reliability of the data obtained was assessed by the Student t-criterion and the Mann–Whitney U-test. Results were considered statistically significant if differences were more than 95 % ($P < 0.05$).

Results

The received extract constitutes a dense orange oily liquid with the density about 0.8546 ± 0.0309 g/ml, with characteristic taste and smell. The yield of the lipophilic extract was about 38 %.

Table 1. The healing time of burn wounds in animals of experimental groups (days), ($\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$), (n = 10)

Experimental group	the time of perifocal reaction disappearance	the time of skin sloughing	the time of granulation formation	the initiation of marginal epithelialization	the end of healing
№ 1 (control group)	5.7 ± 2.0*	13.1 ± 1.7*	18.4 ± 2.2*	19.0 ± 2.0*	47.7 ± 4.0*
№ 2 (animals receiving lipophilic extract)	2.7 ± 0.3*	6.7 ± 1.0*	10.2 ± 1.7*	14.1 ± 1.1*	30.7 ± 1.4*
№ 3 (animals receiving sea-buckthorn oil)	2.0 ± 0.3*	6.1 ± 1.1*	8.2 ± 1.1*	11.0 ± 1.1*	28.0 ± 1.8*
№ 4 (intact animals)	–	–	–	–	–

*: $P < 0.05$.

Table 2. The percentage of completely epithelialized burn wounds on days 25 and 30 of the experiment (P = 95 %)

Experimental groups	The 25th day	The 30th day
№ 1 (control group)	10 %	30 %
№ 2 (animals receiving lipophilic extract)	60 %	80 %
№ 3 (animals receiving sea-buckthorn oil)	70 %	90 %
№ 4 (intact animals)	–	–

The quantitative content of carotenoids (up to 80.51 ± 1.15 mg% equivalent to β-carotene) and flavonoids (up to 0.7120 ± 0.0060 % equivalent to patuletin) was determined at standardization of the lipophilic extract of *Tagetes erecta plena* L. var. "Hawaii". Carotenoids and flavonoids which were contained in plants showed wound healing and anti-inflammatory activity stimulating the processes of tissue repair [9,10].

The duration of healing stages of simulated burn in animals of experimental groups is shown in *Table 1*.

To assess the effectiveness of wound healing on days 25 and 30 of the study, the condition of burn wounds in experimental animals was evaluated. The obtained data are shown in *Table 2*.

Discussion

The most well-known activities of extracts obtained from plants of the genus Tagetes L. are anti-inflammatory, antioxidant and wound-healing [3,11]. This fact influenced the direction of our study to estimate the plant extract activity.

The result of a multi-stage wound healing process is restoration of the extracellular matrix and functional load of the skin, so the main direction of therapy for skin wounds is the creation of optimal conditions for complete tissue regeneration. In the preclinical study of the wound healing effect, models of an aseptic and infected wound are used. The process of wound healing includes the stages of exudation, proliferation and epithelialization. These phases are characterized by various changes, therefore, the proper therapeutic tactics development is important to create conditions for the optimal course of repair processes [12,13].

According to the findings from *Table 1*, the duration of healing stages in the groups of animals in which burn wounds were treated with the lipophilic extract and reference

preparation was lower than in the control group animals. The greatest differences in the healing time between the studied extract and reference preparation were observed at the stage of marginal epithelialization initiation (14.1 ± 1.1 days and 11.0 ± 1.1 days, respectively), the smallest differences – at the stages of perifocal reaction disappearance (2.7 ± 0.3 and 2.0 ± 0.3) and skin sloughing (6.7 ± 1.0 and 6.1 ± 1.1). The duration of complete healing of experimental burn wounds in groups of animals which were treated with the reference preparation and the extract tested was not significantly different.

Complete epithelization of wounds was observed on day 25 of the experiment in 60 % of the animals receiving the extract, in 70 % of the animals receiving the reference preparation and only in 10 % of the animals which did not receive a treatment. As can be seen from the data presented in *Table 2*, on day 30 of the experiment, burn wounds were epithelialized only in 30 % of the animals in the control group, while in the groups receiving the extract and sea buckthorn oil, the burn wounds were epithelialized in 80% and 90 % of the animals, respectively.

The results of the experiment reliably testify to the fact that in animals treated with the studied lipophilic extract, the healing time of burn wounds was significantly higher than in the untreated control group animals and practically did not differ from the healing time in animals treated with sea buckthorn oil.

The studied lipophilic extract contains high concentrations of biologically active carotenoids and flavonoids. The high wound healing activity of the lipophilic extract from the inflorescences of *Tagetes erecta plena* L. var. “Hawaii” was correlated with a content of carotenoids and flavonoids.

According to the literature, biologically active flavonoids show anti-inflammatory and antimicrobial activity [10]. Carotenoids are characterized by wound healing activity due to activation of cell differentiation resulting in acceleration of wound healing [14]. Combination of antimicrobial and wound healing activity of the carotenoids and flavonoids creates optimal conditions for wound healing at all stages.

Conclusions

1. Lipophilic extract based on Tagetes erecta plena L. var. “Hawaii” have been standardized for amount of carotenoids and flavonoids.

2. The lipophilic extract from inflorescences Tageta erecta plena L. var. “Hawaii” has been studied for the wound healing activity.

3. The stages duration and the time of experimental wounds complete healing in animals receiving the studied extract and reference preparation were significantly reduced in comparison to the control group animals.

The experimental data obtained in this study can serve as the basis for further study of the lipophilic extracts of *Tagetes erecta* L. for the purpose of reparative drugs development.

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

Information about authors:
Maliuhina O. O., PhD, Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Smoilovska H. P., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Bielenichev I. F., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medicinal Preparations, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Mazulin O. V., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Khortetska T. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:
Малюгіна О. О., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Смойловська Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Бєленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Мазулін О. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Хортецька Т. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:
Малюгина Е. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Смойловская Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Беленичев И. Ф., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Мазулин А. В., д-р фарм. н., профессор, зав. каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Хортецкая Т. В., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

[1] Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine*, 6(265), 265sr6. Retrieved from http://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337
[2] Trzhetsinsky, S. D., Mozul`, V. I., Gernova, G. A., & Fursa, N. S. (2014). Ranozazhivlyayushchaya aktivnost' mazi, soderzhashchej e'firnoe maslo travy tysyachelistnika pojmennogo [Wound healing activity of ointment containing essential oils of herb yarrow fl oodplain]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice,* 2(15), 50–53. [in Russian]. doi: https://doi.org/10.14739/2409-2932.2014.2.26163
[3] Xu, L., Chen, J., Qi, H., & Shi, Y. (2012). Phytochemicals and Their Biological Activities of Plants in Tagetes L. *Chinese Herbal Medicine*, 4(2), 103–117. doi: 10.3969/j.issn.1674-6384.2012.02.004
[4] Singh, P., Krishna, A., Kumar, V., Krishna, S., Singh, K., Gupta, M., & Singh,S. (2015). Chemistry and biology of industrial crop Tagetes species: a review. *Journal of Essential Oil Research,* 28(1), 1–14. doi : 10.1080/10412905.2015.1076740

[5] Malugina E. A., Mazulin A. V., Belenichev I. F., Smoylovskaya G. P. (2016). Vyvchennia hostroi toksychnosti lipofilnykh ekstraktiv karotynoidovmisnykh sortiv rodu chornobryvtsi (Tagetes L.) [Studying Acute Toxicity of the Lipophilic Extractions from Tagetes L. Containing Carotenoids]. *Farmatsevtychnyi zhurnal,* 1, 86–90. [in Ukrainian].
[6] (2009) *Likarski zasoby. Nalezhna laboratorna praktyka:* ST-N MOZU 42-6.0:2008. [Medicinal Products. Good laboratory practice ST-N MOZU 42-6.0:2008]. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy [in Ukrainian].
[7] Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., & Saifetdinova, G. A. (2002) *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy [Scientific and practical advice on the maintenance of laboratory animals and work with them].* Kyiv: Avitsenna. [in Ukrainian].
[8] Stefanov, A. V. (2002). *Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv [Preclinical studies of medicinal products].* Kyiv: Avicenna. [in Russian].
[9] Amorim-Carrilho, K., Cepeda, A., Fente, C., & Regal, P. (2014). Review of methods for analysis of carotenoids. *Trac Trends In Analytical Chemistry*, 56, 49–73. doi: 10.1016/j.trac.2013.12.011.
[10] Raj Narayana, K., Sripal Reddy, M., Chaluvadi, M., & Devarakonda, K. (2001). Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian Journal of Pharmacology*, 33, 2–16.
[11] Oganesyan, E'. T., Andreeva, O. A., Terekhof, A. Yu., Podgornaya, Zh. V. (2004) Bioilogicheski aktivnye veshchestva lipofil'noj frakcii iz cvetkov Tagetes patula i izuchenie protivoozhogovoj aktivnosti na ikh osnove. *Sovremennye naukoyomkie tekhnologii*, 6, 107–108. [in Russian].
[12] Dobrejkin, E. A. (2013). E'ksperimental'noe obosnovanie sposoba modelirovaniya inficirovannoj ozhogovoj rany kozhi u laboratornykh zhivotnykh [Experimental substantiation of methods of modeling of infected burn wounds of skin in laboratory animals]. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*, 9(2), 204–208. [in Russian].
[13] Kovaleva, M., Makarova, M., Kryshen, K., & Alyakrinskaya, A. (2016). Obzor e'ksperimental'nykh modelej dlya izucheniya preparatov primenyaemykh pri kozhnykh zabolevaniyakh [Review of experimental models for the study of drugs used in skin diseases]. *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii*, 3, 160–167. [in Russian].
[14] Ribaya-Mercado, J. D., & Blumberg, J. B. (2004). Lutein and Zeaxanthin and Their Potential Roles in Disease Prevention. *Journal of the American College of Nutrition*, 23, 522–527.

UDC: 615.074,66.615.454.2

Development of the composition and research of the equivalence of suppositories with diclofenac sodium by in vitro method using “Dissolution” test for lipophilic solid dosage forms

O. O. Salii[1], O. P. Baula[1], A. I. Kharytonenko[1], L. A. Fukleva*[2], A. S. Kyryliuk[1]

[1]Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine, [2]Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words: diclofenac sodium, suppositories, dissolution, flow-through cell.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 258–263

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161511

***E-mail:** fuklevala@ukr.net

The aim. Development of the composition and investigation of the equivalence of suppositories with sodium diclofenac by in vitro method on a device with a flow-through cell in accordance with modern requirements of SPhU.

Materials and methods. The development of the suppository composition was carried out with the use of the substance of diclofenac sodium and the excipient of solid fat of various grades. Studies of the active ingredient release in vitro in comparison with the reference listed drug were carried out on a device with a flow-through cell according to the monograph SPhU 2.9.42.

Results. The investigations of the physical-chemical properties of the diclofenac sodium substance (micronisation, solubility) and the basis of the solid fat carrier, which affect the release of the active ingredient from the drug formulation were carried. The «particle size» figure for 2 samples of the active ingredient was from 100 to 400 μm and not more than 15 μm, respectively. The optimal composition of suppositories was developed by the method of 2-factor experiments. The conditions for the «Dissolution» test were determined: the volume of the medium (720 ml), the dissolution temperature (37.0 ± 0.5) ºC, the time taken for sampling (15, 30, 45, 60, 90 min), the dissolution medium – buffered solution with a pH of 7.4. The calculated similarity factor f_2 was 67, which indicates the similarity of the release profiles and the equivalence of the researched drug.

Conclusions. The pharmaco-technological properties of sodium diclofenac and the solid fat auxiliary substance were studied. A method for the release of sodium diclofenac with the use of a device with a flow-through cell in accordance with the requirements of the SPhU is developed. The level of release of sodium diclofenac in the dissolution medium from rectal suppositories was determined by the experimental method, as the first step in the bioavailability determination. The equivalence of the tested samples of suppositories with the reference listed drug with the help of the method *in vitro* was established.

Ключові слова: диклофенак натрію, супозиторії, розчинення, проточна комірка.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 258–263

Розроблення складу та дослідження еквівалентності супозиторіїв із диклофенаком натрію методом *in vitro* з використанням тесту «Розчинення» для твердих ліпофільних дозованих форм

О. О. Салій, О. П. Баула, А. І. Харитоненко, Л. А. Фуклева, А. С. Кирилюк

Мета роботи – розроблення складу та дослідження еквівалентності супозиторіїв із диклофенаком натрію методом *in vitro* на приладі з проточною коміркою згідно з сучасними вимогами ДФУ.

Матеріали та методи. Розроблення складу супозиторіїв здійснили з застосуванням субстанції диклофенаку натрію та допоміжної речовини твердий жир різних марок. Дослідження вивільнення діючої речовини *in vitro* порівняно з референтним препаратом виконали на приладі з проточною коміркою відповідно до сучасних вимог ДФУ 2.9.42.

Результати. Провели дослідження фізико-хімічних характеристик субстанції диклофенаку натрію (мікронізація, розчинність) та основи носія твердий жир, що впливають на вивільнення діючої речовини з лікарської форми. Показник «розмір часток» для двох зразків діючої речовини становив від 100 до 400 мкм і не більше ніж 15 мкм відповідно. Методом двофакторного експерименту розроблено оптимальний склад супозиторіїв. Визначили умови тесту «Розчинення»: об'єм середовища (720 мл), температура розчинення (37,0 ± 0,5) ºС, час відбору проб (15, 30, 45, 60, 90 хв), середовище розчинення – буферний розчин із pH 7,4. Розрахований коефіцієнт подібності f_2 становив 67, що засвідчує подібність профілів вивільнення та еквівалентності дослідного препарату.

Висновки. Дослідили фармако-технологічні властивості диклофенаку натрію та допоміжної речовини твердий жир. Розроблено методику вивільнення диклофенаку натрію з використанням приладу з проточною коміркою відповідно до вимог ДФУ. Експериментальним шляхом встановили ступінь вивільнення диклофенаку натрію в середовищі розчинення з супозиторіїв ректальних як перший етап визначення біодоступності. Встановили еквівалентність досліджуваних зразків супозиторіїв із референтним препаратом методом *in vitro*.

Ключевые слова: диклофенак натрия, суппозитории, растворение, проточная кювета.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 258–263

Разработка состава и исследования эквивалентности суппозиториев с диклофенаком натрия методом *in vitro* с использованием теста «Растворение» для твердых липофильных дозированных форм

Е. А. Салий, О. П. Баула, А. И. Харитоненко, Л. А. Фуклева, А. С. Кирилюк

Цель работы – разработка состава и исследования эквивалентности суппозиториев с диклофенаком натрия методом *in vitro* на приборе с проточной кюветой в соответствии с современными требованиями ГФУ.

Материалы и методы. Разработку состава суппозиториев проводили с использованием субстанции диклофенака натрия и вспомогательного вещества твердый жир различных марок. Исследования высвобождения действующего вещества

in vitro в сравнении с референтным препаратом проводили на приборе с проточной кюветой в соответствие с монографией ГФУ 2.9.42.

Результаты. Проведены исследования физико-химических характеристик субстанции диклофенак натрия (микронизация, растворимость) и основы носителя твердый жир, которые влияют на высвобождение действующего вещества из лекарственной формы. Показатель «размер частиц» для двух образцов действующего вещества составил от 100 до 400 мкм и не более чем 15 мкм соответственно. Методом 2-факторного эксперимента разработан оптимальный состав суппозиториев. Определены условия проведения теста «Растворение»: объем среды (720 мл), температура растворения (37,0 ± 0,5) ºС, время отбор проб (15, 30, 45, 60, 90 мин.), среда растворения – буферный раствор с pH 7,4. Рассчитанный коэффициент подобия f_2 составил 67, что свидетельствует о подобии профилей высвобождения и эквивалентности исследуемого препарата.

Выводы. Исследованы фармако-технологические свойства диклофенака натрия и вспомогательного вещества твердый жир. Разработана методика высвобождения диклофенака натрия с использованием прибора с проточной кюветой в соответствии с требованиями ГФУ. Экспериментальным путем установлена степень высвобождения диклофенака натрия в среде растворения из суппозиториев ректальных как первый этап определения биодоступности. Установлена эквивалентность исследуемых образцов суппозиториев с референтным препаратом методом *in vitro*.

It is known that in clinical practice, diclofenac has been used since 1971, and nowadays it is recognized as the gold standard in rheumatology [1]. Many researchers and pharmaceutical companies improve dosage forms with diclofenac sodium to improve the quality and compliance with modern requirements for equivalence and to reduce the effects of adverse reactions on the human body.

The advantage of the rectal formulation is in the fact that their application can achieve the required pharmacological effect at the shortest possible intervals. The range of drugs containing diclofenac sodium in the form of rectal suppositories is presented on the Ukrainian market as well as by domestic producers and by foreign firms' drugs. Among domestic manufacturers, the production of suppositories under the trade name Diclofenac is carried out by the following companies: PJSC "Monfarm", Monastyryshche (0.05 g rectal suppositories), LLC "Pharmex Group", Boryspil (100 mg rectal suppositories), PJSC "Lekhim-Kharkiv" (rectal suppositories of 0.1 g). The leading foreign companies that have registered rectal sodium diclofenac suppositories in Ukraine are: "Novartis Pharma Stein" AG, France (Voltaren® 25 mg, 50 mg, 100 mg) and "Berlin-Chemie" AG (Dicloberl 50 mg, 100 mg) [2].

But today approaches, that research the generic medicinal products by *in vitro* method with the use of the dissolution test and which are used to simulate the profile of active substance release in the body when using suppositories and to prove their equivalence with the reference listed drug are still imperfect. At the stage of the development of the optimal composition of suppositories, modern researchers apply individual approaches to the dissolution test and the establishment of a profile for the release of active substances. The method of equilibrium dialysis by Kruvchinsky, where the release of the active substance occurs through a cellophane semipermeable membrane-film at a temperature of 37.0 ± 0.5 °C is widely used [3–5]. Also, the dissolution estimation, as the first stage of bioavailability, is carried out using a device with a basket (USP Apparatus 1), where suppositories are dissolved in a volume of 900 ml phosphate buffer at pH 7.4 [6,7]. The literature describes suppository studies where the release of the active ingredient profile was performed using a paddle-plate device (USP Apparatus 2) with a mixing mode of 50 rpm [8].

According to the modern requirements, the choice of conditions and the realization of the dissolution test for solid dosage forms in the form of suppositories is regulated by the pharmacological and technological checkouts 2.9.42. Dissolution test for solid lipophilic dosage forms of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU), which provides the use of a device with a flow-through cell [9].

Thus, the development and improvement of the composition of the drug based on diclofenac sodium in the form of suppositories, the introduction of a method for determining the kinetics of the release of active substances from suppositories into the buffered medium, conducting comparative studies of the dissolution profiles of the reference listed drug and the samples of the generic drug samples under current requirements remains an actual direction of pharmaceutical science.

The aim

The aim of the study – the development of the composition and research the equivalence of suppositories with diclofenac sodium by in vitro method on a device with a flow-through cell in accordance with the current requirements of the SPhU [9].

Materials and methods

The development of the suppository composition was carried out using the active pharmaceutical ingredient (API) of diclofenac sodium produced by "Amoli Organics Ltd.", India. According to its physical and chemical characteristics, API is a white or almost white, yellowish powder, a little hygroscopic, slightly soluble in water, freely soluble in methanol, soluble in 96 % ethanol.

In developing the composition of the dosage form used excipients, which are related to the solid fats of different lines and certain physical and chemical characteristics. While conducting research, solid fat was chosen which is a mixture of C12–C18 triglycerides and provides better bioavailability, especially for low-solubile substances such as diclofenac sodium. This base is sufficiently investigated and recommended for the development of suppositories, and does not require the addition of excipients (thickeners, surfactants, structurifiers, etc.) [10].

A brand-name drug, Voltaren® 100 mg, "Novartis Pharma Stein" AG, France, was chosen as the reference listed drug during the peiod of the research, with which comparative studies of the equivalence of the tested samples of suppositories with diclofenac sodium at 100 mg were carried out.

The size of the particles in the API was controlled by laser light diffraction in accordance with the requirements of Article 2.9.31. Determination of Particle Size by Laser Diffraction Method, SPhU using the laser Malvern Mastersizer 2000E particle analyzer [9]. Laser diffraction particle size method was used for the measurements of particles size with Malvern laser diffraction analyzer Mastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., United Kingdom) equipped with a dry sample-dispersion unit [9].

Compressed air entered the dry sample-dispersion unit at pressure of 2.5–3.5 atm. After the analysis stage with a laser diffraction sensor, the sample was then removed via a vacuum system. 5–10 g of sodium diclofenac substance was placed in the container of dispersion module for samples and the following parameters were included: sample feed rate – 80 g/min, compressed air pressure – 2.0–2.4 atm. Three parallel measurements were performed. The results of particle size distribution were obtained as a volume distribution curve.

The suppositories were prepared by casting method, sodium diclofenac was injected into the base by the type of suspension, homogenized and slopped into a preformed polymer strip.

The development of a method for releasing the active ingredient and determining the kinetics of release was developed in accordance with the requirements of Article 2.9.42. of the SPhU using the device recommended for the determination of the Dissolution test for solid lipophilic drug dosage forms – a device with a SOTAX CE 7 flow-through cell, Switzerland [9].

Comparative researches of the equivalence of the reference lisred drug of Voltaren® 100 mg and the investigated samples of the drug were conducted by *in vitro* method using the Dissolution test. The amount of sodium diclofenac released into the buffer solution was carried out by the method of absorption spectrophotometry in the ultraviolet region at a maximum wavelength of 282 nm in accordance with the requirements of the SPhU [9]. The compensation solution was prepared by dissolving the standard sample of sodium diclofenac in the appropriate dissolving medium.

The results of the researchers were expressed as a percentage of the declared content of sodium diclofenac in the unit of the medicinal product.

The similarity factor (f_2) of dissolution kinetics of research objects was calculated mathematically for demonstration and discussion of similarity profiles of medicinal products [11].

Discussion

While the developing of the composition of the drug, it was considered that the active ingredient, diclofenac sodium, belongs to the 2nd class according to the Biopharmaceutical Classification System and has the next properties: low solubility and high permeability [12]. Sodium diclofenac is also not soluble in a suppository basis made from solid fat, so the size of the active ingredient particles has a significant effect on its release and solubility in the buffer medium. For the studied suppositories, 2 samples of API with known particle size, established by the manufacturer, were selected: an average fraction of 100–400 μm in size and micronized powder with a particle size of not more than 15 μm. As a result of the control of micronized substance on a laser analyzer in mode of block for small probes, air as a dispersion medium, the following results are presented, shown in *Fig. 1*.

It has been established that the fractional composition of micronized sodium diclofenac contains particles in the size from 0.269 to 11.601 μm, and is appropriate to the declared requirements – 100 % of the particles does not exceed 15 μm.

While selecting the type of the basis for developed suppositories, researches of three types of solid fat: Suppocire AIM, Suppocire AS2X and Suppocire AR, produced by "Gattefosse", France were carried out. According to the handouts, the represented marks are a mixture of triglycerides C12-C18, which differ in terms of decomposition, time of complete deformation and melting point, but the properties correspond to solid fat rectal suppositories Voltaren®.

Selecting of the composition was carried out with the help of the 2-factor experiment in accordance with *Table 1* [13].

The received suppositories were evaluated by the "Disintegration" and "Time of complete deformation" of lipophilic suppositories. The analysis of the effect of the "particle size" factor has established that a_2 (no more than 15 μm)> a_1(100–400 μm), because the use of a non-micronized substance greatly increases the hardness

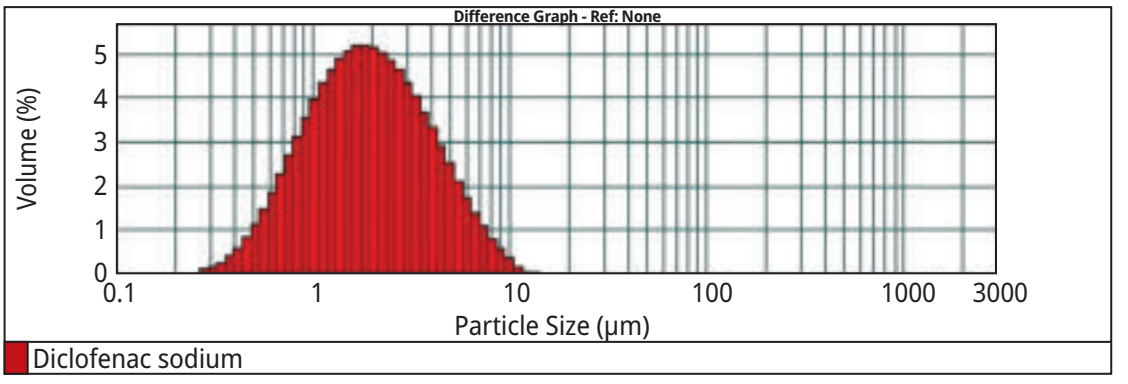


Fig. 1. Particle size distribution of diclofenac sodium produced by "Amoli Organics Ltd.", India.

Table 1. Planning matrix and results of researches of disintegration ((min), n = 3) and time of complete deformation ((min), n = 3) for suppositories with diclofenac sodium

Factor A	Factor B					
	b_1		b_2		b_3	
a_1	Disintegration	14.1 13.7 14.5 42.3	Disintegration	15.5 14.7 14.9 45.1	Disintegration	13.5 13.3 12.8 39.6
	Time of complete deformation	15.0 14.7 15.6 45.3	Time of complete deformation	17.7 16.6 17.0 51.3	Time of complete deformation	13.1 12.6 13.3 39.0
a_2	Disintegration	12 .0 11.7 12.3 36.0	Disintegration	13.1 13.5 13.6 40.2	Disintegration	10.8 10.6 11.3 32.7
	Time of complete deformation	14.4 14.2 13.7 42.3	Time of complete deformation	15.1 14.6 15.3 45.0	Time of complete deformation	12 .2 12.9 12.4 37.5
Comparative drug Voltaren®			Disintegration	12.1 11.8 12.1 36.0	Time of complete deformation	14.2 13.8 14.3 42.3

Designations of researched factors:
A: the size of the particles of substance diclofenac sodium: **a_1:** 100–400 μm; **a_2:** no more than 15 μm. **B:** solid fat, grade: **b_1:** Suppocire AIM; **b_2:** Suppocire AS2X; **b3:** Suppocire AP.

Table 2. The level of release (%) of sodium diclofenac in a pH of 7.4 dissolution medium for the researched drug and reference drug

№	Diclofenac Sodium Suppository 100 mg						Voltaren® suppositories of 100 mg					
	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
1	9.72	13.30	21.77	28.65	35.68	37.09	7.80	12.63	23.94	35.46	42.49	43.75
2	9.66	12.94	22.24	27.98	33.44	34.53	7.80	12.34	24.68	34.12	39.57	40.76
3	11.97	13.95	23.69	30.49	37.84	39.31	7.73	13.22	25.83	36.54	43.89	45.10
4	9.78	12.30	21.52	28.88	34.51	35.63	7.71	12.26	23.67	35.16	40.79	42.02
5	10.58	13.38	22.59	29.48	36.51	37.92	7.74	12.38	23.79	35.76	42.79	44.00
6	9.95	13.50	22.32	29.30	35.38	36.60	7.73	12.95	25.04	33.96	40.04	41.24
7	10.41	13.74	23.56	29.37	34.88	35.99	8.80	13.62	25.56	36.17	41.69	42.94
8	11.99	14.82	23.38	30.78	36.40	37.52	8.79	13.37	25.76	36.38	41.99	43.21
9	10.33	12.33	21.12	28.34	35.57	37.01	7.69	12.20	24.26	33.57	40.80	41.99
10	9.74	13.10	22.64	30.05	35.98	37.16	8.37	13.11	25.35	36.00	41.93	43.00
11	11.93	13.93	23.25	30.46	36.11	37.24	8.16	13.42	25.65	36.31	41.96	43.04
12	10.50	13.77	23.04	28.82	34.41	35.53	7.90	12.92	24.71	35.09	40.68	41.91
Average	10.55	13.42	22.59	29.38	35.56	36.79	8.02	12.87	24.85	35.38	41.55	42.75
RSD%	8.65	5.06	3.52	2.94	3.11	3.27	4.96	3.69	3.06	2.75	2.82	2.74

of the suppository in relation to the experimental suppositories with the micronized substance and in relation to the comparison drug. The processing of the results of the influence of the factor B allows to set the following sequence: b_1 (Suppocire AIM) > b_3 (Suppocire AP) > b_2 (Suppocire AS2X). Thus, the composition a_2b_1 for the next stage of research was selected.

The development of a method for the release of sodium diclofenac in the buffer medium, the quantitative determination of the API, the design of the research, the conditions and parameters were established in accordance with the guidelines of the current legislation [11]. As clear recommendations for the media of dissolution are not presented in leading pharmacopoeia, SPhU and manuals, the choice of dissolution media was carried out on the basis of literature studies [14–16]. An optimal buffer solution with a pH of 7.4, which corresponds to the value of the drug use medium, was chosen. The dissolution test was carried out in 3 replicates in a dissolution medium with a pH of 7.4.

The conditions of the dissolution test were determined: volume of medium (720 ml), dissolution temperature (37.0 ± 0.5) ºC, sampling time (15, 30, 45, 60, 90 min), the flow rate of the buffer medium is 480 ml/h. These parameters are included in the "For suppositories" device program. Also, the automatic sampling (in time, volume)

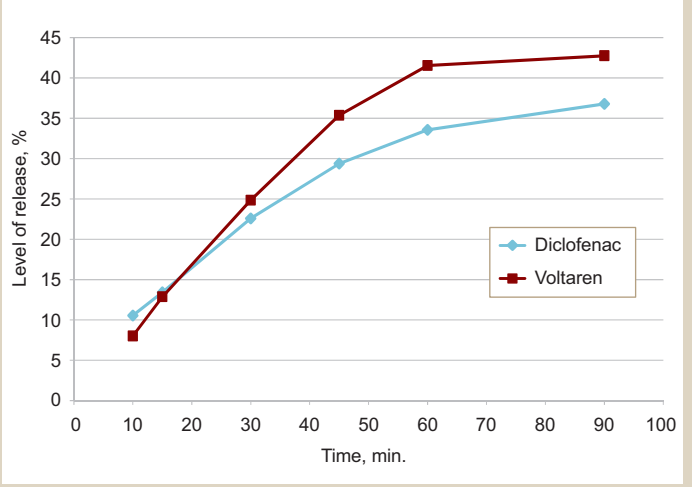


Fig. 2. Release kinetics of Diclofenac sodium suppositories, 100 mg, medium pH 7.4.

is set, the filtration mode of the selected samples through the membrane filter (fiberglass, area 25 mmØ) is additionally set. In a flow-through cell for research one suppository containing diclofenac sodium was placed.

The results of comparative studies of diclofenac sodium release confirmed the theoretical position of the particle size influence on the speed and completeness of API release from suppository and the impact of basis-excipient on the time of softening of drug *(Table 2)*.

The level of release of sodium diclofenac in a pH of 7.4 dissolution medium for the researched drug and reference drug shows the level of release of diclofenac sodium in the dissolution medium with pH 7.4 for 12 suppositories of investigational product and 12 suppositories of reference medicinal drug. The graph of the dependance of release level of diclofenac sodium from time for researched drug and reference drug dissolution are presented in *Fig. 2*.

With the help of the formula [11] the similarity factor f_2 was calculated, which was 67, and is in accordance with the specified criteria such as an f_2 value between 50 and 100 suggests that the dissolution profiles of reference drug and the researched samples are similar [11].

Thus, as a result of the research, a drug based on diclofenac sodium was developed in the form of suppositories, the equivalence of which with the reference drug was proved by the *in vitro* method using the dissolution test according to the requirements of the SPhU.

Conclusions

1. The biopharmaceutical properties of sodium diclofenac API and the excipient solid fats are investigated, which have a significant effect on the release of sodium diclofenac from the medicinal form.

2. Based on the conducted research of two factor experiment, optimal composition of rectal suppositories with diclofenac sodium was developed, which is similar to the reference drug by qualitative and quantitative composition and pharmaco-technological characteristics of disintegration and time of complete deformation.

3. The method of the release and determination of kinetics of dissolution of sodium diclofenac using a device with a flow-through cell was developed in accordance with the pharmaco-technological test 2.9.42. “Dissolution test” for solid lipophilic dosage forms” SPhU [9].

4. The level of release of sodium diclofenac in the dissolution medium from rectal suppositories was determined by the experimental method, as the first step in the determination of bioavailability.

5. The equivalence of the tested samples of suppositories based on diclofenac sodium with the reference drug by in vitro method with the use of the dissolution test on a device with a flow-through cell was established.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.04.2018
Після доопрацювання / Revised: 21.06.2018
Прийнято до друку / Accepted: 02.07.2018

Information about authors:
Salii O. O., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Industry, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.
Baula O. P., PhD, Associate Professor, Dean of the Faculty of Chemical and Biopharmaceutic Technologies, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.
Kharytonenko A. I., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Industry, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.
Fukleva L. A., PhD, Senior Teacher of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Preparations Technology of the Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Kyryliuk A. S., Magister of the Faculty of Chemical and Biopharmaceutic Technologies, Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, Ukraine.

Відомості про авторів:
Салій О. О., канд. фарм. наук, доцент каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.
Баула О. П., канд. хім. наук, декан факультету хімічних та біофармацевтичних технологій, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.
Харитоненко Г. І., канд. біол. наук, доцент каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.
Фуклева Л. А., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармакогнозії, фармхімії і технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Кирилюк А. С., магістр каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.

Сведения об авторах:
Салий Е. А., канд. фарм. наук, доцент каф. промышленной фармации, Киевский национальный университет технологий и дизайна, Украина.
Баула О. П., канд. хим. наук, декан факультета химических и биофармацевтических технологий, Киевский национальный университет технологий и дизайна, Украина.
Харитоненко А. И., канд. биол. наук. доцент каф. промышленной фармации, Киевский национальный университет технологий и дизайна, Украина.
Фуклева Л. А., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармакогнозии, фармхимии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кирилюк А. С., магистр каф. промышленной фармации,
Киевский национальный университет технологий и дизайна,
Украина.

References

[1] Stefanov, O. V. (Ed) (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv [Preclinical studies of medicinal products: methodical recommendations].* Kyiv: Avicena. [in Ukrainian].
[2] Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [State Register of Drugs of Ukraine]. Retrieved from http://www.drlz.kiev.ua [in Ukrainian].
[3] Al Zedan, Fadi, Gladysheva, S. A., & Burlaka, B. S. (2011). Issledovanie granulometricheskogo sostava amlodipina i ego vliyaniya na biofarmacevticheskie svojstva rektal'nykh supozytoriev [Investigation of the granulometric size composition of amlodipine and its influence on the biopharmaceutical properties of rectal suppositories]. *Zaporozhye medical journal*, 13(6), 110–112. [in Russian].
[4] Fukleva, L. A., Puchkan, L. O., & Biruk, I. A. (2017). Aktualnist rozrobky miahkoi likarskoi formy iz efirnoi olii chabretsiu zvychainoho dlia profilaktiky hinekolohichnykh zakhvoriiuvan [Actuality of the development of semi-solid with etheroleum of Thymus vulgaris L. for the prophylaxis of gynecological disorders]. *Suchasni medychni tekhnolohii*, 2(33), 56–60. [in Ukrainian].
[5] Krowczynski, L., & Krasowaka, H. (1975). Metody analitychzne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych. *Biul. Inform. Inst. przem. pharm.*, 23(3), 284–293.
[6] Hargoli, S., Farid, J., Azarmi, S. H., Ghanbarzadeh, S., & Zakeri-Milani, P. (2013). Preparation and In vitro Evaluation of Naproxen Suppositories. *Indian J Pharm Sci*., 75(2), 143–148. doi: 10.4103/0250-474X.115458
[7] Pugunes, S., & Ugandar, R. E. (2013). Formulation and evaluation of natural palm oil based diclofenac sodium, suppositories. *IJPSR*, 4(2), 617–621.
[8] Nicoară, A. C., Cazacincu, R., Lupeasa, D., Miron, D. S., & Rădulescu, F. Ș. (2015). Formulation and in vitro release testing of rectal suppositories containing nimesulide. *Farmacia*, 1(63), 111–117.
[9] Derzhavne pidpryiemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2015). Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine], (Vol. 1). Kharkiv. [in Ukrainian].
[10] Loyd, V. A., Worthen, D. B., & Mink, Bill. (2008) *Suppositories. Pharmaceutical Press.*
[11] DP «Derzhavnyi ekspertnyi tsentr Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy» (2016) Doslidzhennia bioekvivalentnosti. ST-N MOZU 42-7.1:2016 [The Investigation of Bioequivalence]. [in Ukrainian].
[12] Nainar, S., Rajiah, K., Angamuthu, S., Prabakaran, D., & Kasibhatta, R. (2012). Biopharmaceutical Classification System in Invitro/In-vivo Correlation: Concept and Development Strategies in Drug Delivery. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 11(2), 319–329. doi: 10.4314/tjpr.v11i2.20.
[13] Tencova, A. I., Groshovyi, T. A., Golovkin, V. A., & Makhkamov, S. M. (1980). Metodicheskie ukazaniya po obrabotke rezul'tatov e'ksperimenta po tekhnologii lekarstv [Methodical instructions for processing the results of the experiment on the technology of drugs]. Tashkent. [in Russian].
[14] Salii, O. O., Kuzmina, H. I., & Bovgyria, I. M. (2017). Standartyzatsiia testu «Rozchynennia» dlia tverdykh dozovanykh form u formi supozytoriiv [Standardization of the «Dissolution» test for solid dosage forms in the form of suppositories]. *Tekhnolohichni ta biofarmacevtychni aspekty stvorennia likarskykh preparativ riznoi napravlenosti dii* Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical Internet Conference (pp. 171–172). Kharkiv. [in Ukrainian].
[15] Lawrence, X. Yu., & Bing, V. Li. (2014). FDA Bioequivalence Standards. Springer.
[16] WHO Technical Report Series 937, Annex 7 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchagebility. Retrieved from http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_ assurance / Annex7-TRS992.pdf.

УДК: 612.171:796.071.2

Особливості електрокардіограми осіб, які займаються спортом. Повідомлення I (огляд літератури)

Є. Л. Михалюк*, В. В. Сиволап

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова: електрокардіограма, спортсмени, брадикардія, АВ-блокада.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 264–269

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161513

***E-mail:** evg.mikhalyuk@gmail.com

В огляді описано сучасне бачення особливостей електрокардіограми осіб, які займаються спортом. Обговорюється доцільність ЕКГ-досліджень у спортсменів. Наводяться рекомендації щодо розширення спектра змін ЕКГ, що належать до особливостей, у спортсменів. Послідовно розглянуті зміни ЕКГ, які часто виявляють у спортсменів: синусова брадикардія та АВ-блокади I ступеня. В огляді наведені власні результати досліджень ЕКГ у спортсменів окремих видів спорту, що розрізняються за статтю та спортивною кваліфікацією.

Особенности электрокардиограммы лиц, занимающихся спортом. Сообщение I (обзор литературы)

Е. Л. Михалюк, В. В. Сиволап

В статье представлено современное видение особенностей электрокардиограммы лиц, занимающихся спортом. Обсуждается целесообразность ЭКГ-исследований у спортсменов. Приводятся рекомендации по расширению спектра изменений ЕКГ, относящихся к особенностям, у спортсменов. Последовательно рассмотрены часто встречающиеся изменения ЭКГ спортсменов: синусовая брадикардия и АВ-блокада I степени. В обзоре представлены собственные результаты исследований ЭКГ у спортсменов отдельных видов спорта, различающихся по полу и спортивной квалификации.

Ключевые слова: электрокардиограмма, спортсмены, брадикардия, АВ-блокада.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 264–269

Electrocardiographic features in people involved in sports. Report I (a literature review)

Ye. L. Mykhaliuk, V. V. Syvolap

The article presents a modern vision of the electrocardiographic features in people involved in sports. The feasibility of ECG study in athletes is discussed. Recommendations for expanding the range of ECG changes related to athletes' features are provided. Frequently encountered ECG changes in athletes, namely sinus bradycardia and first-degree atrioventricular block, are successively considered. The review presents our own results of ECG studies in athletes in certain sports of different gender and sports qualification.

Key words: electrocardiogram, athletes, bradycardia, atrioventricular block.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 264–269

Сучасний спорт, із його багаторазовими тренувальними навантаженнями в тижневому циклі тренувального процесу, а також збільшенням кількості змагальних днів, ставить високі вимоги до функціональних систем організму спортсмена. Фахівці зі спортивної медицини довели, що серцево-судинна система лімітує розвиток пристосувальних реакцій організму, вона найбільше реагує на зміни як зовнішнього, так і внутрішнього середовища, від її стану залежить працездатність м'язової системи.

Дані вітчизняної та закордонної наукової спортивно-медичної літератури свідчать: ЕКГ-скринінг – невід'ємна частина поглибленого медичного обстеження спортсменів. Цей скринінг дає змогу виявити поширеність ЕКГ-змін серед спортсменів унаслідок переважання вагусних чинників, що формуються під впливом багаторічних фізичних навантажень, особливо аеробної спрямованості, а також неадекватних за обсягом та інтенсивністю тренувальних і змагальних навантажень, які призводять до розвитку передпатологічних і патологічних станів у спортсменів.

ЕКГ-дослідження дають змогу оцінити не тільки функціональний стан серця, але і своєчасно вказати на наявність у ньому морфологічних змін у загальному комплексі лікарських досліджень, а також рано розпізнати передпатологічні та патологічні зміни в серці. У спортсменів воно також дає можливість повніше й точніше визначати стан загальної та спеціальної тренованості організму, виявляти ознаки його перетренованості, перенапруження, здійснювати оцінювання застосованих засобів фізичної підготовки.

В основі змін на ЕКГ у спортсмена є такі фізіологічні механізми:

1. Різко виражене превалювання функції парасимпатичної нервової системи.

2. Морфологічне ремоделювання міокарда [1,22].

3. Електрофізіологічне ремоделювання міокарда є частиною фізіологічного спортивного серця і, як правило, не має відношення до патологічного електрофізіологічного ремоделювання, що притаманне захворюванням міокарда [6].

Відомо, що у процесі спортивних тренувань відбуваються виражені зрушення функціонального та морфологічного стану серця. Так, у змагальному періоді у спортсмена, який перебуває в хорошій «спортивній формі» на електрокардіограмі визначають такі зміни, як синусова брадикардія, низькі зубці P, високі зубці T, зміщення сегмента ST вище за ізолінію, високий вольтаж зубців комплексу QRS, синусова аритмія. Ці зміни,

вказуючи на високу функціональну здатність серця, більш виражені в тих спортсменів, які мають хорошу загальнофізичну підготовку і в тренуванні багато уваги приділяють розвитку якості витривалості. У низці випадків вони різко виражені та виходять за референтні межі розроблених, враховуючи специфіку нормативів електрокардіографічних показників для спортсменів. Правильне оцінювання змін, що відомі в фаховій літературі під назвою «особливості ЕКГ спортсменів», викликає певні труднощі, оскільки клінічне значення їх досі вивчено недостатньо. Іноді під особливостями ЕКГ спортсменів можуть приховуватися як варіанти норми функціонального та морфологічного стану серця спортсмена, так і передпатологічні й патологічні зміни в ньому. У зв'язку з цим у кожному конкретному випадку, перш ніж називати ту чи іншу особливість ЕКГ спортсмена варіантом норми, потрібно довести, що вона не є патологією. Тільки такий підхід під час клінічного оцінювання особливостей ЕКГ дасть змогу уникнути помилок, які можуть завдати серйозної шкоди здоров'ю спортсменів [20].

Незважаючи на те, що ЕКГ, за даними багатоцентрових досліджень, має обмеження через низьку чутливість (21–58 %) і специфічність (45–76 %) у діагностиці гіпертрофії міокарда, вона вигідно відрізняється 100 % специфічністю та чутливістю у виявленні порушень ритму серця, провідності.

Метод ЕКГ, відбиваючи сутність біоелектричних процесів у міокарді, характеризує відхилення від стану норми, виявляючи локальність і специфіку патогенетичних змін, дає змогу оцінювати функціональну готовність як серцево-судинної системи, так і організму загалом, не вдаючись до складних і дорогих методів апаратного контролю [15].

Якщо на початку розвитку спортивної медицини дослідників (спортивних лікарів, педагогів, фізіологів та ін.) влаштовували дані ЕКГ у спортсменів «взагалі», тобто не враховуючи вид спорту, період тренувального процесу, кваліфікацію, стать, вік тощо, то нині виникає потреба отримання та аналізу такої інформації, враховуючи ці фактори [11].

Картина ЕКГ у спортсменів варіабельна й відрізняється від ЕКГ осіб, які не займаються спортом, настільки, що американська асоціація кардіологів, за даними B. J. Maron [27], не рекомендує проводити ЕКГ спортсменам, вказуючи на її низьку чутливість і специфічність, «яка призводить до отримання великої кількості хибнопозитивних результатів, а також суттєво збільшує кінцеву вартість виявлення потенційно життєвозагрозливих захворювань».

Група іспанських вчених [26], підкреслюючи важливість і необхідність 12-канальної ЕКГ, вважає, що вартість рутинного обстеження ЕКГ не повинна бути перешкодою для здійснення попереднього скринінгу спортсменів і є додатковою гарантією хорошого стану спортсмена, а в низці випадків – врятованого життя.

У 2010 р. були видані рекомендації [23], що розглядають різницю між фізіологічними та потенційно злоякісними змінами на ЕКГ спортсмена, в яких ЕКГ-феномени поділили на дві групи:

1) ті, що пов'язані зі спортом і трапляються часто;

2) які не пов'язані зі спортом і виявляються рідко.

Оскільки огляд присвячений вивченню ЕКГ у спортсменів, нас більше цікавили феномени першої групи: синусова брадикардія, синдром ранньої реполяризації шлуночків (СРРШ), неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (НБПНПГ), АВ-блокада I ступеня та ізольовані вольтажні критерії гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Огляд наукових досліджень щодо з'ясування діагностичної точності електрокардіографічних критеріїв для виключення гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) показав, що всі індекси: Соколова–Лайона (Sokolow–Lyon), вольтажний індекс Корнелла (Cornell), зі збереженням нормальної електричної осі серця, шлуночкової та передсердної електричної активності, без зміщення сегмента ST і змін зубців T у лівих грудних відведеннях, показник Корнелла, індекс Губнера (Gubner), шкали Ромілта–Естес (Romhilt–Estes) – продемонстрували низьку чутливість і високу специфічність для визначення ГЛШ.

Ці критерії не застосовують у дитячому віці, і вони майже ніколи не свідчать про дійсно наявну гіпертрофію міокарда у спортсмена. Так, вивчивши електрокардіографію 1005 спортсменів високого класу, A. Pellicia et al. [28] виявили вольтажні критерії гіпертрофії в 60 % обстежених, однак надалі жоден із випадків не підтвердився даними ультразвукового обстеження. Такої думки дотримуються і D. Pewsner et al. [29], які додають, що їх можна використовувати як інструмент скринінгу для виключення ГЛШ.

Невольтажні критерії гіпертрофії міокарда шлуночків (відхилення електричної осі серця вправо, зміна сегмента ST і зубця T, збільшення часу внутрішнього відхилення, патологічні зубці Q) потребують проведення ультразвукової візуалізації для виключення структурних захворювань серця [9].

Важливо, що J. A. Drezner et al. [24] також рекомендують розширити спектр змін ЕКГ спортсменів, які треба вважати особливостями. Так, автори до наявних п'яти, додають ще п'ять: ювенільний тип ЕКГ (T-infantile), специфічні зміни електричної активності осіб із темним кольором шкіри, синусову аритмію, ектопічний передсердний ритм, або ритм АВ-з'єднання, а також АВ блокаду II ступеня типу Mobitz I.

Крім того, в критерії ЕКГ-змін спортсменів внесена низка поправок та уточнень, що враховують особливості електрофізіологічного ремоделювання міокарда спортсмена. Так, ювенільною вважають інверсію зубця T у відведеннях V1–V3 у спортсменів віком до 16 років включно; синусову брадикардію вважають звичною, якщо ЧСС не перевищує 30 ударів на хвилину, критерії НБПНПГ припускають розширення комплексу до 0,14 мс включно, а АВ блокаду I ступеня вважають звичною в тому випадку, коли тривалість інтервалу PQ не перевищує 0,40 мс [16]. У будь-якому випадку ЕКГ-картину не можна однозначно оцінювати без даних анамнезу і результатів обов'язкових досліджень, передбачених поглибленим медичним обстеженням спортсмена; вони дають змогу зробити висновок, чи визначені зміни є проявами патології або фізіологічної адаптації [16].

Згідно з рекомендаціями, які наводять J. A. Drezner et al. [24], крім 10 звичних ЕКГ-змін у спортсменів, можуть бути «граничні» і патологічні ЕКГ-зміни. Так, «граничними» автори вважають відхилення електричної осі серця

вліво, відхилення електричної осі серця вправо, електричні ознаки дилатації лівого передсердя, електричні ознаки дилатації правого передсердя, повну блокаду правої ніжки пучка Гіса, а також АВ-блокаду I ступеня в разі дворазового подовження інтервалу PQ (≥0,40 с). Якщо є одна ознака, то оцінювання надалі недоцільне в безсимптомних спортсменів за умов відсутності сімейного анамнезу щодо вродженої серцевої патології або випадків раптової серцевої смерті. За наявності двох і більше ознак спортсмен потребує продовження обстеження для виключення станів, що асоційовані з раптовою серцевою смертю.

Патологічні ЕКГ-зміни припускають наявність інверсії зубця Т, депресію сегмента ST, наявність патологічного зубця Q, повної блокади лівої ніжки пучка Гіса, ширини комплексу QRS більше 0,14 с, епсилон-хвилі, електричних ознак синдрому передзбудження (преекзитації) шлуночків, подовження інтервалу QT, виражену синусову брадикардію понад 30 уд/хв, інтервалу PQ (PR) ≥0,40 с, АВ-блокади II ступеня за типом Mobitz 2, АВ-блокади III ступеня, 2 і більше передчасних шлуночкових комплексів (екстрасистоли) на ЕКГ, передсердні тахіаритмії та шлуночкові тахіаритмії.

Серед змін на ЕКГ у спортсменів найчастіше виявляють синусову брадикардію (ЧСС менше ніж 60 уд/хв). Самий факт того, що в осіб, які активно займаються фізичною культурою та спортом, середня ЧСС нижче, ніж у популяції зіставних за статтю та віком осіб, які не займаються фізичними вправами, не дивний. До того ж найнижчі значення ЧСС у спокої характерні для спортсменів, які виконують великі обсяги фізичних навантажень. В основному це види спорту аеробної спрямованості тренувального процесу [1]. Це можуть бути циклічні види спорту (біг на довгі дистанції, лижні перегони, плавання тощо) і циклічні види спорту з силовим компонентом (наприклад, веслування, єдиноборства (різні види боротьби, бокс тощо), ігрові види спорту).

Синусову брадикардію у спортсменів слід розцінювати як прояв економізації діяльності серця. Зменшення ЧСС подовжує діастолу, знижує потребу міокарда в кисні, зменшує роботу серця. Виникає вона внаслідок зміни нейрогуморальної регуляції, удосконалення в процесі тривалої адаптації до фізичних навантажень [5]. Визначають відносне переважання тонусу парасимпатичного відділу автономної нервової системи [25]. Поряд з тим між ступенем брадикардії та тренованістю спортсмена повного паралелізму немає [3]. Є роботи, де показана значуща негативна кореляція між ЧСС у спокої та рівнем максимального споживання кисню [1].

Безсимптомна синусова пауза й зупинка синусового вузла менше ніж 3 секунди, за останніми закордонними рекомендаціями, зазвичай є незначними подіями [22]. Оцінювати адекватність функції синусового вузла у спортсменів при навантажувальному тестуванні або за допомогою холтерівського моніторування ЕКГ рекомендується за наявності морфологічної серцевої патології або без неї у випадку вираженої брадикардії, що супроводжується клінічною симптоматикою. За відсутності симптоматики (синкопальні або пресинкопальні стани) спортсмен може брати участь у змаганнях, якщо це не заборонено через наявність основної морфологічної патології серця [22].

Фізіологічне зменшення ЧСС у спортсменів перешкоджає «зношуванню» міокарда й має, крім іншого, важливе оздоровче значення. Упродовж доби, коли не було тренувальних занять або змагань, кількість серцевих скорочень за добу на 15–20 % менша, ніж в осіб того ж віку та статі, які не займаються спортом. Характерно, що навіть у дні напружених фізичних навантажень, коли визначали виражену тахікардію, добова сума пульсу виявляється меншою, ніж в осіб, які не займаються спортом.

Серед висококваліфікованих спортсменів частіше в чоловіків, ніж жінок виявляють різко виражену брадикардію (нижче ніж 40 уд/хв), що викликає сумніви щодо її фізіологічного походження. Різко виражена брадикардія може бути проявом дисфункції синусового вузла, синоатріальної і АВ-блокади, тому необхідно ретельно обстежити спортсменів із ЧСС, яка становить 40 уд/хв і менше, оскільки така частота може бути одним із ранніх сигналів зростання «ціни адаптації» до фізичних навантажень або навіть проявом дезадаптації [5]. Приблизно у 1/3 спортсменів із різко вираженою брадикардією визначають погану пристосовуваність до фізичного навантаження, знижену працездатність, швидку стомлюваність, розлади сну, апетиту, інші скарги.

Різко виражена синусова брадикардія, за даними Л. О. Бутченка [2], у 2000 обстежених спортсменів виявлена в 1,55 % випадків; Е. В. Земцовський [5], обстеживши 1293 спортсмени високого класу, виявив її в 2,4 %, а О. С. Філявич [19] – 6,3 % випадків із 3000 спортсменів.

Виражена синусова брадикардія часто є одним із симптомів неблагополуччя з боку серцево-судинної системи й може бути характерна для різних типів органічної патології серця, електролітних порушень, синдромів дисфункції та слабкості синусового вузла, інших патологій [18].

Як вважають дослідники, одним із основних критеріїв фізіологічності брадикардії спокою може бути висока толерантність спортсмена до виконання звичної роботи і відповідна фізичній роботі динаміка ЧСС. Цей феномен, на думку більшості дослідників, є у спортсменів варіантом норми, його слід розцінювати як прояв економізації діяльності серця.

Огляд наукових досліджень, що стосуються поширеності синусової брадикардії у спортсменів, показує: загальноприйнята думка про наявність синусової брадикардії у багатьох спортсменів, які розвивають якість витривалості, не завжди відповідає дійсності. За даними О. Н. Котцової та співавт. [8], у лижників високого класу, тренувальна та змагальна діяльність яких спрямована на розвиток якості витривалості, синусову брадикардію виявляють у 29,0 % випадків, а у плавців аналогічної спрямованості тренувального процесу – в 37,3 %. Але найбільші відсотки синусової брадикардії отримали серед бігунів на 400 метрів рівня 1 розряд-МСМК – 62,2 % [12], ще більші – 69,4 % – у гандболістів рівня МС-МСМК [13]. Для порівняння наводимо дані, що отримані у групах видів спорту (від 6 до 19), в яких, за даними М. Ю. Чичкова і співавт. [21], серед 140 спортсменів рівня КМС–МС виявили 12,9 %, серед 375 елітних спортсменів таких осіб було 50,5 % [10], а серед 73 елітних спортсменів Польщі – 75,3 % [30], у яких зареєстрована синусова брадикардія.

Наведені факти свідчать, що не завжди синусова брадикардія у спортсменів високого класу прямо пов'язана зі спрямованістю тренувального процесу на розвиток якості витривалості. Можна припустити, що багаторічні фізичні навантаження будь-якої спрямованості тренувального процесу сприяють розвитку економізації фізіологічних функцій, що виявляється розвитком синусової брадикардії.

Отже, синусову брадикардію доволі часто виявляють у спортсменів, вона потребує диференційної діагностики з синдромом слабкості синусового вузла. Останній виявляється скаргами на запаморочення та непритомність, низькою збудливістю пульсу під час проведення проби з фізичним навантаженням, підтверджується результатами функціональних і медикаментозних проб.

Розрізняють 2 форми синусової аритмії: циклічну (дихальну) і нециклічну (не пов'язану з диханням). У спортсменів у змагальному періоді, що знаходяться в хорошій «спортивній формі» спостерігається циклічний вид синусової аритмії в частому поєднанні з синусовою брадикардією.

У спортсменів нерідко виявляють різні порушення ритму серця, атріовентрикулярної та внутрішньошлуночкової провідності. Незважаючи на чимале поширення аритмії в загальній популяції, для спортсменів ця проблема набуває особливого значення у зв'язку з певними умовами професійної діяльності, коли спортсмен витримує максимальне фізичне та емоційне навантаження. Слід зауважити, що диференційна діагностика між варіаціями нормального серцевого ритму, що часто набуває межових значень у спортсменів на піку «спортивної форми», і патологічними аритміями, що нерідко супроводжуються несприятливими симптомами або навіть становлять загрозу для життя, може виявитися доволі складною проблемою.

На сучасному етапі знань про порушення ритму серця у спортсменів доцільно дотримуватися такої тактики:

1. Виявлення будь-якого сумнівного або клінічно значущого порушення ритму потребує здійснення спеціального медичного обстеження.

2. Враховуючи транзиторний характер значної частини аритмій та їх неоднакову клінічну значущість, виявлення більшості з них (за винятком різко виражених стійких порушень і пароксизмальних розладів) потребує повторного дослідження з реєстрацією ЕКГ (не менше ніж 3 хвилини) або добового моніторування ЕКГ для перевірки стабільності (стійкості) порушень і уточнення ступеня їх вираженості.

3. У разі відсутності порушення ритму серця при повторних дослідженнях і відсутності передпатологічних станів і патологічних змін серця спортсмен може бути допущений до тренувань під ретельним лікарським спостереженням.

4. При виявленні порушень ритму під час повторного дослідження лікарська тактика визначається характером аритмії та результатами спеціального медичного обстеження.

5. У разі виявлення стійких порушень автоматизму нормосистолічного типу або АВ-блокади тактика лікаря повністю визначається результатами спеціального медичного обстеження, тобто характером виявлених відхилень стану здоров'я. За відсутності таких спортсмен може бути допущений до тренувань під постійним лікарським контролем. Повторне виявлення інших аритмій потребує вжиття спеціальних заходів незалежно від того, чи вдалося встановити безпосередню причину аритмії.

Порушення ритму серця виникають унаслідок двох основних причин. Перша – зміни нормальних співвідношень між збудливістю та провідністю, з одного боку, і автоматизмом специфічної провідникової та м'язової тканини серця, з іншого. Другою причиною є морфологічні зміни міокарда внаслідок різних причин: інфекцій, інтоксикацій, порушень обміну ендокринного й екзогенного характеру.

Порушення ритму серця можуть бути проявом різних патологічних змін міокарда, водночас можуть бути виявлені в абсолютно здорових людей у результаті різних екстракардіальних впливів. До аритмій, що спричинені порушенням функції автоматизму синусового вузла, належать синусова тахікардія та брадикардія, а також синусова аритмія. Аритмії, що виникають внаслідок порушення функції провідності, визначають тільки за допомогою електрокардіографії. У спортивній практиці частіше діагностують синоаурикулярну й АВ-блокади, неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса, а також синдром передчасного збудження шлуночків.

Здебільшого у спортсменів з АВ-блокадою I ступеня під час навантажувального тестування на ЕКГ відзначають скорочення інтервалу PQ. Однак при виявленні порушень комплексу QRS або значного подовження інтервалу PQ (>300 мс) доцільне поглиблене обстеження, що включає тестувальне навантаження, холтерівське моніторування ЕКГ, ехокардіографію. Спортсмени з АВ-блокадою I ступеня та структурно незміненим міокардом допускаються до занять спортом за відсутності ознак прогресування ступеня блокади.

Відомо, що порушення атріовентрикулярної провідності виявляють досить рідко, і воно не має конкретного зв'язку із певним видом спорту. Зміни АВ-провідності у спортсменів найчастіше мають функціональний характер і зумовлені високим тонусом блукаючого нерва, що часто нівелюється після проб із фізичним навантаженням або атропіном.

Слід відзначити, що спортсмени з порушенням АВ-провідності, морфологічно нормальним серцем і нормальною серцевою функцією, які не мають в анамнезі синкопальних або пресинкопальних станів, з вузькими QRS-комплексами, частотою скорочення шлуночків у спокої понад 40–50 ударів на хвилину, що зростає відповідно до рівня фізичного зусилля, без наявності передчасних шлуночкових комплексів і відсутності шлуночкової тахікардії у процесі навантаження, можуть тренуватися і брати участь в змаганнях [22].

Частота реєстрації АВ-блокади 1 ступеня у групах різних видів спорту серед спортсменів високого класу становить 1,6 % серед 252 спортсменів рівня КМС-МСМК обох статей [4], 2,5 % за даними обстеження 7970 спортсменів рівня КМС-ЗМС [17] та 4,7 % серед 3000 спортсменів від III розряду до МСМК [19]. В індивідуальних видах спорту серед 135 боксерів рівня 1 розряд-МСМК кількість спортсменів із АВ-блокадою становить 0,7 % [14], серед 49 гандболістів рівня МС-МСМК – 2,05 % [13] і найбільший відсоток (3,6 %) отримано серед 83 плавців рівня 1 розряд-МС [7].

Наявність АВ-блокади I ступеня у спортсменів потребує додаткового обстеження тільки при супутньому розширенні комплексу QRS, подовженні інтервалу PQ більш ніж на 300 мс.

Перспективи подальших досліджень. Продовжити дослідження, що стосуються особливостей ЕКГ осіб, які займаються спортом. Передусім, це відношення до порушень ритму серця у вигляді екстрасистолії, міграції водія ритму, СРРШ, НБПНПГ, а також змін кінцевої частини шлуночкового комплексу та ювенільних зубців Т у спортсменів.

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

Надійшла до редакції / Received: 05.06.2018
Після доопрацювання / Revised: 18.06.2018
Прийнято до друку / Accepted: 06.07.2018

Відомості про авторів:
Михалюк Є. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-3607-7619
Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мультимодальної діагностики та пропедевтики, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:
Михалюк Е. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Сыволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. мультимодальной диагностики и пропедевтики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:
Mykhaliuk Ye. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Multimodal Diagnostics and Propedeutics , Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

[1] Белоцерковский З.Б. Эргометрические и кардиологические критерии физической работоспособности спортсменов. – М. : Советский спорт, 2005. – 312 с.
[2] Бутченко Л.А. Электрокардиография в спортивной медицине / Л.А. Бутченко. – Ленинград : Медгиз, 1963. – 263 с.
[3] Бутченко Л.А. О генезе синусовой брадикардии / Л.А. Бутченко, В.В. Ведерников, В.С. Светличная // Теория и практика физической культуры. –1986. – №8. – С. 46–47.
[4] Бучина Е.В. Сравнительная характеристика электрокардиографических показателей спортсменов высокой квалификации в различных видах спорта / Е.В. Бучина, В.М. Умаров // Вестник спортивной науки. – 2012. – №5. – С. 19–24.
[5] Земцовский Э.В. Спортивная кардиология / Э.В. Земцовский. – СПб : Гиппократ, 1995. – 448 с.
[6] Иванов Г.Г. Структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение понятия и применение в клинической практике / Г.Г. Иванов, И.В. Агеева, С. Бабаахмади и др. // Функциональная диагностика. – 2003. – №1. – С. 101–109.
[7] Котцова О.Н. Нарушения ритма сердца в спорте / О.Н. Котцова, И.Н. Крайнова // Потенциал современной науки. – 2017. – №2(28). – С. 43–45.
[8] Особенности ЭКГ у спортсменов, занимающихся лыжным спортом / О.Н. Котцова, И.Н. Крайнова, А.Н. Щербакова, О.И. Ичетовкина // Сборник тезисов 18-го конгресса РОХМиНЭ, 10-го Всероссийского конгресса "Клиническая электрокардиология", 3-ей Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России. г. Нижний Новгород. – М. : Изд-во 1 МГМУ им. И.М.Сеченова. 2017. – С. 48.
[9] Лутфуллин А.И. Электрокардиография у юного спортсмена: вариант нормы или патология? / А.И. Лутфуллин, А.И. Сафина // Практическая медицина. – 2012. – №7–1(62). – С. 67–70.
[10] Особенности ЭКГ у молодых спортсменов уровня высшего спортивного мастерства / Л.М. Макаров, В.Н. Комолятова, И.И. Киселева, Н.Н. Федина // Прикладная спортивная наука. – 2015. – №2. – С. 108–114.
[11] Михалюк Є.Л. Особливості наукових досліджень у спортивній медицині на сучасному етапі / Є.Л. Михалюк // Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №5(92). – С. 82–84.
[12] Михалюк Е.Л. Сравнительный анализ данных ЭКГ у женщин и мужчин, специализирующихся в беге на 400 метров / Е.Л. Михалюк // Прикладная спортивная наука. – 2017. – №1(5). – С. 69–76.
[13] Михалюк Е.Л. Состояние биоэлектрической активности миокарда у гандболистов / Е.Л. Михалюк, Л.М. Гунина // Патологія. – 2018. – Т. 15. – №2(43). –С. 180–186.
[14] Михалюк Є.Л. Аналіз електрокардіографічних показників у єдиноборців залежно від спортивної кваліфікації / Є.Л. Михалюк, Л.М. Гуніна, М.В. Кузьменко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. –Т. 3. – №3(12). – С. 176–183.
[15] Михалюк Е.Л. Анализ электрокардиографических показателей у бегунов, специализирующихся в беге на 100-200 и 400-800 м / Е.Л. Михалюк, С.Н. Малахова, М.В. Диденко // Медицинское обеспечение спорта высших достижений : сборник материалов 1-й научно-практической конференции (м. Москва, 17 октября 2014 г.). – М., 2014. – С. 126–128.
[16] Привычные изменения ЭКГ спортсмена – современный подход / В.И. Павлов, А.В. Пачина, Д.Н. Коледова, и др. // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1. – №14(351). – С. 21–26.
[17] Нарушения сердечного ритма у спортсменов высокого класса / С.Е. Светличная, Н.П. Артамонова, И.М. Минеева, и др. // Актуальные проблемы спортивной медицины : материалы XXIV Всесоюзной конференции по спортивной медицине. – М., 1990. – С. 157–162.
[18] Школьникова М.А. Клинико-электрофизиологические варианты, принципы лечения и прогноз синдрома слабости синусового узла у детей / М.А. Школьникова // Синдром слабости синусового узла. – Санкт-Петербург; Красноярск, 1995. – С. 187–201.
[19] Филявич А.Е. Электрокардиографический атлас спортсмена / А.Е. Филявич ; отв. ред. проф. А.М. Мариц. – Кишинев : Штиинца, 1982. – 104 с.
[20] Ходарев С.В. Особенности электрокардиографического исследования в спортивной кардиологии / С.В. Ходарев, Л.В. Кузина, Е.М. Лондон // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2010. – №7(79). – С. 31–35.
[21] Синдром ранней реполяризации желудочков у профессиональных спортсменов / М.Ю. Чичков, А.А. Светличкина, М.А. Чичкова, Н.А. Ковалева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №5. – С. 89–93.
[22] Maron B.J. 36th Bethesda Conference Eligibility Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities / B.J. Maron, D.P. Zipes // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 45. – №8. – P. 1313–1375.
[23] Recommendations For Interpretation Of 12-lead electrocardiogram the athlete / D. Corrado, A. Pelliccia, H. Heidbuchel, et. al. // Eur. Heart. J. – 2010. – Vol. 31. – Issue 2. – P. 243–259.
[24] Drezner J. International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes / J. Drezner, S. Sharma, A. Baggishetal // Br. J. Sports Med. – 2017. – Vol. 51. – Issue 9.
[25] Ekblom B. Occurrence and Reproducility of exercise-indused ventricular Ectory in Normal Subjects / B. Ekblom, L.H. Hartley, W.C. Day // Amer. J. Cardiol. – 1979. –Vol. 43. – P. 35–40.
[26] ECG as a part of the preparticipation screening programme : an old and still present international dilemma / A.C. Hevia, M.M. Fernandez., J.M. Palacio, et al. // Br. J. Sports Med. – 2011. – Vol. 45. – Issue 10. – P. 776–779.
[27] Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006 / B.J. Maron, J.J. Doerer, T.S. Haas, et al. // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – Issue 8. – P. 1085–1092.
[28] Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes / A. Pelliccia, B.J. Maron, F. Culasso, et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – Issue 3. – P. 278–284.
[29] Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review / D. Pewsner, P. Juni, M. Egger, et al. // BMJ. – 2007. – Vol. 335. – P. 711–719.
[30] Analysis of 12-lead electrocardiogram in top competitive professional athletes in the light of recent quaidelines // A. Swiatowiec, W. Krol, M. Kuch, et al. // Kardiologia Polska. – 2009. – Vol. 67. – P. 1095–1102.

References

[1] Belocerkovskij, Z. B. (2005) *E'rgometricheskie i kardiologicheskie kriterii fizicheskoj rabotosposobnosti sportsmenov [Ergometric and cardiological criteria for physical performance of athletes]*. Moscow: Sovetskij sport. [in Russian].

[2] Butchenko, L. A. (1963) *E'lektrokardiografiya v sportivnoj medicine [Electrocardiography in sports medicine]*. Leningrad: Medgiz. [in Russian].

[3] Butchenko, L. A., Vedernikov, V. V., & Svetlichnaya, V. S. (1986) O geneze sinusovoj bradikardii [About the Genesis of Sinus Bradycardia]. *Teoriya i praktika fizicheskoj kul'tury,* 8, 46–47. [in Russian].

[4] Buchina, E. V., & Umarov, V. M. (2012) Sravnitel'naya kharakteristika e'lektrokardiograficheskikh pokazatelej sportsmenov vysokoj kvalifikacii v razlichnykh vidakh sporta [The comparative characteristic of elektrocardiografic indicators of athletes of high qualification in different types of sports]. *Vestnik sportivnoj nauki,* 5 19–24. [in Russian].

[5] Zemcovskij, E'. V. (1995) *Sportivnaya kardiologiya [Sports Cardiology].* Saint Petersburg: Gippokrat. [in Russian].

[6] Ivanov, G. G., Ageeva, I. V., Babaakhmadi, S., et al. (2003) Strukturnoe i e'lektrofiziologicheskoe remodelirovanie miokarda: opredelenie ponyatiya i primenenie v klinicheskoj praktike [Structural and electrophysiological myocardial remodeling: definition and application in clinical practice]. *Funkcional'naya diagnostika,* 1, 101–109. [in Russian].

[7] Kottsova, O. N., & Krainova, I. N. (2017) Narusheniya ritma serdca v sporte [Heart rhythm disturbances in sports]. *Potencial sovremennoj nauki*, 2(28), 43–45. [in Russian].

[8] Kottsova, O. N., Krainova, I. N., Shcherbakova, A. N., & Ichetovkina, O. I. (2017) Osobennosti E'KG u sportsmenov, zanimayushchikhsya lyzhnym sportom [Features of ECG in athletes engaged in cross-country skiing]. *Klinicheskaya e'lektrokardiologiya.* Abstracts of Papers of the 18th Congress of the ROKHM and NE, 10th All-Russian Congress, (P. 48). Moscow. [inRussian].

[9] Lutfullin, I. Y., & Safina, A. I. (2012) E'lektrokardiografiya u yunogo sportsmena: variant normy ili patologija? [Electrocardiography at the young athlete: a variant of the nOrrn or pathology?]. *Prakticheskaya medicina,* 7–1 (62), 67–70. [in Russian].

[10] Makarov, L. M., Komolyatova, V. N., Kiseleva, I. I., & Fedina, N. N. (2015) Osobennosti E'KG u molodykh sportsmenov urovnya vysshego sportivnogo masterstva [Features of electrocardiogram at young athletes at the level of higher sporting craftsmanship]. *Prikladnaya sportivnaya nauka*, 2, 108–114. [in Russian].

[11] Mikhalyuk, Ye. L. (2015) Osoblyvosti naukovykh doslidzhen u sportyvnii medytsyni na suchasnomu etapi [Specifics of scientific research in sports medicine at the present stage]. *Zaporozhye medical journal*, 5(92), 82–84. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1210.2015.5.53821

[12] Mikhalyuk, E. L. (2017) Sravnitel'nyj analiz dannykh E'KG u zhenshchin i muzhchin, specializiruyushchikhsya v bege na 400 metrov [Comparative analysis of ECG data for women and men who specialize in running at 400 meters]. *Prikladnaya sportivnaya nauka*, 1(5), 69–76. [in Russian].

[13] Mykhaliuk, Ye. L., & Hunina, L. M. (2018) Sostoyanie bioe'lektricheskoj aktivnosti miokarda u gandbolistov [The state of bioelectric activity of myocardium in handball players]. *Pathologia*, 15, 2(43), 180–186. [in Russian]. doi: 10.14739/2310-1237.2018.2.141346

[14] Mikhalyuk, E. L., Gunina, L. M., & Kuzmenko, M. V. (2018) Analiz elektrokardiohrafichnykh pokaznykiv u yedynobortsiv zalezhno vid sportyivnoi kvalifikatsii [Analysis of Electrocardiographic Indicators in Combating Sportsmen Depending on their Sports Qualification]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 3, 3(12), 176–183. [in Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs03.03.176

[15] Mikhalyuk, E. L., Malakhova, S. N., & Didenko, M. V. (2014) Analiz e'lektrokardiograficheskikh pokazatelej u begunov, specializiruyushchikhsya v bege na 100–200 i 400–800 m [An analysis of electrocardiographic indices for runners specializing in running on 100-200 and 400-800 m]. *Medicinskoe obespechenie sporta vysshih dostizhenij* Proceedings of the 1st Scientific and Practical Conference, (P. 126–128). Moscow. [in Russian].

[16] Pavlov, V. I., Pachina, A. V., Koledova, D. N., Ivanova, Yu. M., Gvinianidze, M. V., Rezepov, A. S., et al. (2017). Privychnye izmeneniya E'KG sportsmena – sovremennyj podhod [The usual changes in the ECG of the athlete – a modern approach]. *Medicinskij alfavit,* 1, 14(351), 21–26. [in Russian].

[17] Svetlichnaya, S. E., Artamonova, N. P., Mineeva, I. M., Petrov, G. I., & Golubinskaya, E. A. (1990) Narusheniya serdechnogo ritma u sportsmenov vysokogo klassa [Heart rhythm disorders in high-class athletes]. *Aktual'nye problemy sportivnoj mediciny.* Proceedings of the XXIV All-Union Conference on Sports Medicine. (P. 157–162). Moscow. [in Russian].

[18] Shkol'nikova, M. A. (1995) Kliniko-e'lektrofiziologicheskie varianty, principy lecheniya i prognoz sindroma slabosti sinusovogo uzla u detej [Clinical and electrophysiological options, principles of treatment and prognosis of sick sinus syndrome in children]. *Sindrom slabosti sinusovogo uzla*. (P. 187–201). Saint Petersburg: Krasnoyarsk. [in Russian].

[19] Filyavich, A. E. (1982) *E'lektrokardiograficheskij atlas sportsmena [Electrocardiographic atlas of an athlete]*. Kishinev: Shtiinca. [in Russian].

[20] Hodarev, S. V., Kuzina, L. V., & London, E. M. (2010) Osobennosti e'lektrokardiograficheskogo issledovaniya v sportivnoj kardiologii [Features of electrocardiographic research in sports cardiology]. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya medicina*, 7(79), 31–35. [in Russian].

[21] Chichkov, M. Y., Svetlichkina, A. A., Chichkova, M. A., & Kovaleva, N. A. (2016) Sindrom rannej repolyarizacii zheludochkov u professional'nykh sportsmenov [The syndrome of early ventricular repolarization professional athletes]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 5, 89–93. [in Russian].

[22] Maron, B. J., & Zipes, D. P. (2005) 36th Bethesda Conference Eligibility Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(8), 32–36. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.002

[23] Corrado, D., Pelliccia, A., Heidbuchel, H., Sharma, S., Link, M., Basso, C., et al. (2010) Recommendations For Interpretation Of 12-lead electrocardiogram the athlete. *Eur. Heart. J.*, 31(2), 243–59. doi: 10.1093/eurheartj/ehp473

[24] Drezner, J., Sharma, S., Baggishetal, A., Papadakis, M., Wilson, M. G., Prutkin, J. M. (2017) International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes. *British Journal of Sports Medicine*, 51(9). doi: 10.1136/bjsports-2016-097331

[25] Ekblom, B., Hartley, L. H., & Day, W. C. (1979) Occurrence and Reproducility of exercise-indused ventricular Ectory in Normal Subjects. *Amer. J. Cardiol*., 43, 35–40.

[26] Hevia, A. C., Fernandez, M. M., Palacio, J. M., Martin, E. H., Castro, M. G., & Reguero, J. J. (2011) ECG as a part of the preparticipation screening programme: an old and still present international dilemma. *Br. J. Sports Med*, 45(10), 776–9. doi: 10.1136/bjsm.2009.063958

[27] Maron, B. J., Doerer, J. J., Haas, T. S., Tierney, D. M., & Mueller, F. O. (2009) Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*., 119(8), 1085–92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617

[28] Pelliccia, A., Maron, B. J., Culasso, F., Di Paolo, F. M., Spataro, A., Biffi, A., et al. (2000) Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation*., 102(3), 278–284.

[29] Pewsner, D., Juni, P., Egger, M., Battaglia, M., Sundström, J., Bachmann, L. M. (2007) Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ*., 335(7622), 711. doi: 10.1136/bmj.39276.636354.AE

[30] Swiatowiec, A., Krol, W., Kuch, M., Braksator, W., Krysztofiak, H., Dłużniewski, M., & Mamcarz, A. (2009) Analysis of 12-lead electrocardiogram in top competitive professional athletes in the light of recent quaidelines. *Kardiologia Polska*, 67(10), 1095–102.

УДК: 616.127-073.756.8-085

Роль мультимодальної візуалізації в діагностиці некомпактної кардіоміопатії (клінічний випадок)

М. Ю. Колесник*[1,A–F], С. В. Федьків[2,B–F], М. В. Соколова[1,B,D], О. В. Нікітюк[3,B,D]

[1]Запорізький державний медичний університет, Україна, [2] Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, [3]ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ

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

Ключові слова: некомпактна кардіоміопатія, ехокардіографія, магнітно-резонансна томографія.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 270–275

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161514

***E-mail:** zsmumk@gmail.com

Некомпактна кардіоміопатія – рідкісне захворювання серця неішемічної природи, яке характеризується підвищеною трабекулярністю міокарда з глибокими міжтрабекулярними щілинами, що зумовлює підвищене тромбоутворення, призводить до зниження скоротливої здатності міокарда та маніфестації серцевої недостатності.

Незважаючи на збільшення кількості публікацій з описом цієї патології, ця форма кардіоміопатії залишається недостатньо діагностованою та маловідомою для широкого кола практичних лікарів.

Мета роботи – представити роль спекл-трекінг ехокардіографії та магнітно-резонансної томографії серця в диференціальній діагностиці некомпактної кардіоміопатії.

Результати. Наведений клінічний випадок малосимптомної жінки 53-х років з інтактними коронарними артеріями, яка протягом десяти років спостерігалася з діагнозом дилятаційної кардіоміопатії після виявлення повної блокади лівої ніжки пучка Гіса.

Проводячи стандартну ехокардіографію, виявили двошаровість структури міокарда в апікальних бічних сегментах лівого шлуночка (ЛШ) із наявністю гіпертрабекулярності внутрішнього шару на тлі дифузного зниження глобальної скоротливості ЛШ (тривимірна фракція викиду 34 %). При спекл-трекінг ехокардіографії спостерігали зниження глобального поздовжнього стрейна ЛШ до 12 %.

Аналіз сегментарних кривих деформації міокарда в умовах повної блокади лівої ніжки пучка Гіса виявив найбільш прогностично несприятливий патерн дисинхронії. Магнітно-резонансна томографія підтвердила наявність гіпертрабекулярності з індексом співвідношення компактного та некомпактного шару понад 1/2,5, що дало змогу верифікувати діагноз некомпактна кардіоміопатія.

Висновки. Клінічні прояви некомпактної кардіоміопатії неспецифічні, тому у визначенні діагнозу важливу роль відіграють інструментальні критерії. Магнітно-резонансна томографія серця, тривимірна та спекл-трекінг ехокардіографія є надійними методами діагностики, прогнозування перебігу цього захворювання.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия, эхокардиография, магнитно-резонансная томография.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 270–275

Роль мультимодальной визуализации в диагностике некомпактной кардиомиопатии (клинический случай)

М. Ю. Колесник, С. В. Федькив, М. В. Соколова, О. В. Никитюк

Некомпактная кардиомиопатия – редкое заболевание сердца неишемической природы, характеризующееся повышенной трабекулярностью миокарда с глубокими межтрабекулярными щелями, что способствует повышенному тромбообразованию, приводит к снижению сократительной способности миокарда, манифестации сердечной недостаточности.

Несмотря на увеличение количества публикаций с описанием данной патологии, эта форма кардиомиопатии остается недостаточно диагностированной и малоизвестной для широкого круга практических врачей.

Цель работы – представить роль спекл-трекинг эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца в дифференциальной диагностике некомпактной кардиомиопатии.

Результаты. Описан клинический случай малосимптомной женщины 53-х лет с интактными коронарными артериями, которая в течение десяти лет наблюдалась с диагнозом дилатационной кардиомиопатии после обнаружения полной блокады левой ножки пучка Гиса.

При проведении стандартной эхокардиографии выявлена двухслойность структуры миокарда в апикальных боковых сегментах левого желудочка (ЛЖ) с наличием гипертрабекулярности внутреннего слоя на фоне диффузного снижения глобальной сократимости ЛЖ (трехмерная фракция выброса 34 %). При спекл-трекинг эхокардиографии наблюдали снижение глобального продольного стрейна ЛЖ до 12 %.

Анализ сегментарных кривых деформации миокарда в условиях полной блокады левой ножки пучка Гиса обнаружил наиболее прогностически неблагоприятный паттерн диссинхронии. Проведение магнитно-резонансной томографии подтвердило наличие гипертрабекулярности с индексом соотношения компактного и некомпактного слоя более 1/2,5, что позволило верифицировать диагноз некомпактной кардиомиопатии.

Выводы. Клинические проявления некомпактной кардиомиопатии неспецифичны, поэтому в постановке диагноза важную роль играют инструментальные критерии. Магнитно-резонансная томография сердца, трехмерная и спекл-трекинг эхокардиография являются надежными методами диагностики, прогнозирования течения данного заболевания.

The role of multimodal imaging in the diagnostics of non-compaction cardiomyopathy (a clinical case)

M. Yu. Kolesnyk, S. V. Fedkiv, M. V. Sokolova, O. V. Nikitiuk

Key words: non-compaction cardiomyopathy, echocardiography, magnetic resonance tomography.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 270–275

Non-compaction cardiomyopathy is a rare heart disease of non-ischemic origin, which is characterized by increased myocardial trabecularity with deep intertrabecular recessions, which contributes to increased thrombogenicity, loss of myocardial contractility and heart failure manifestation. Despite of the increasing number of publications describing this pathology during last years, this form of cardiomyopathy remains underdiagnosed and little known for a wide range of physicians.

The purpose of the study was to present the role of speckle tracking echocardiography and cardiac magnetic resonance tomography in the differential diagnosis of non-compaction cardiomyopathy.

Results. It was described a clinical case of a 53-year old female with intact coronary arteries, who had been followed up for ten years with a diagnosis of dilated cardiomyopathy after the detection of a left bundle branch block. When performing standard echocardiography, a two-layer structure of the myocardium was found in the apical lateral segments of the left ventricle (LV) with the presence of hypertrabeculated internal layer and diffuse decrease in global LV contractility (three-dimensional ejection fraction 34 %). There was a decrease in LV global longitudinal strain up to 12 % measured by speckle-tracking echocardiography. Analysis of segmental myocardial deformation curves in conditions of left bundle branch block revealed the most prognostically unfavorable dyssynchrony pattern. Cardiac magnetic resonance imaging confirmed the presence of hypertrabecularity with compact to non-compact layer ratio of more than 1/2,5, which verified the diagnosis of non-compaction cardiomyopathy.

Conclusions. The clinical manifestations of non-compaction cardiomyopathy are non-specific, therefore instrumental criteria play an important role in the diagnosis. Cardiac magnetic resonance imaging, three-dimensional and speckle-tracking echocardiography are reliable methods for diagnostics and prediction of this disease outcomes.

Некомпактний міокард належить до типу некласифікованих кардіоміопатій, що від 0,014 % до 1,3 % у загальній популяції [1,2]. Захворювання є генетично детермінованим і розвивається в результаті порушення нормальних процесів ембріогенезу серця. Вперше незвичайну губчасту структуру міокарда з великою кількістю трабекул описав S. Bellet у 1932 році, що виявлена ним під час аутопсії новонародженого з атрезією аорти та коронарно-шлуночковою фістулою [3]. У 1990 р. T. Chin et al. вперше запропонували термін «ізольована некомпактність міокарда лівого шлуночка» [4].

Клінічна симптоматика захворювання характеризується ознаками серцевої недостатності внаслідок розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), схильністю до тромбоемболічних подій і розвитком життєвозагрожувальних аритмій [5]. Клінічні прояви не є специфічними, починаючи від відсутності будь-яких симптомів до наявності болю у грудях, застійної серцевої недостатності та різноманітних аритмій. При прогресуванні захворювання серцева недостатність в більшості хворих унаслідок порушення систолічної функції ЛШ [6]. Хвороба має несприятливий перебіг, високий рівень смертності [7].

Основна морфологічна ознака захворювання – двошаровість структури міокарда, що складається із внутрішнього некомпактного й зовнішнього компактного шару. Некомпактний шар формується шляхом великої кількості м'язових трабекул, між якими формуються глибокі «кишені», що пов'язані між собою та порожниною ЛШ. У міжтрабекулярних просторах створюються умови для тромбоутворення. Діагностика цього захворювання стала можливою завдяки розвитку сучасних методів кардіоваскулярної візуалізації. Для встановлення діагнозу запропоновано кілька критеріїв. Усі базуються на вимірюванні співвідношення між компактним і некомпактним шаром міокарда на основі ехокардіографії або МРТ серця. Найбільш поширеними є критерії Jenni (співвідношення між некомпактним і компактним шаром понад 2) та Petersen (співвідношення > 2,3) [1,8].

В останні роки збільшилася кількість публікацій про діагностовані випадки некомпактної кардіоміопатії. Поряд з тим є проблема недостатньої обізнаності лікарів щодо цієї патології та методів її діагностики.

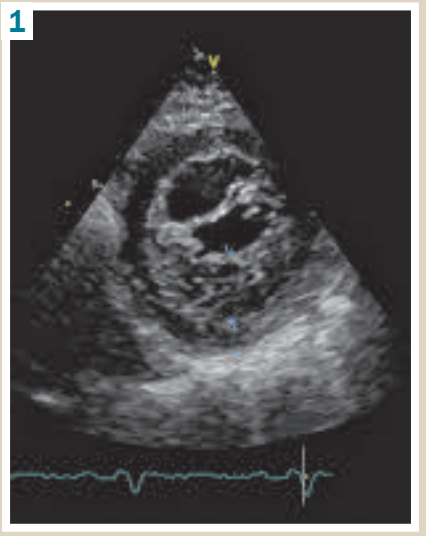
Мета роботи

Представити роль спекл-трекінг ехокардіографії та магнітно-резонансної томографії серця в диференціальній діагностиці некомпактної кардіоміопатії.

Наводимо клінічний випадок пізньої діагностики некомпактного міокарда.

Результати

Пацієнтка Ф., 53 роки, перебувала на лікуванні в кардіологічному відділенні ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. Хвора скаржилася на загальну слабкість, стомлюваність, періодично з'являлось почуття нестачі повітря, біль у ділянці серця колючого характеру без чіткого зв'язку з фізичним навантаженням. Під час детального опитування пацієнтка відзначила, що підіймається на 7 поверх без задишки, не відчуває обмежень при звичайному фізичному навантаженні, периферичних набряків не спостерігала. З анамнезу відомо, що у 2007 році під час профілактичного огляду виявлена повна блокада лівої ніжки пучка Гіса. На той момент у пацієнтки були відсутні будь-які скарги. Хвора була направлена на ехокардіографію, за результатами якої виявлені дилятація ЛШ і помірне зниження фракції викиду в межах 35–40 % за методом Simpson. У зв'язку з патологічними змінами було рекомендовано проведення коронароангіографії, за результатами якої стенотичних уражень коронарних артерій не виявили. Пацієнтці встановлений діагноз «Дилятаційна кардіоміопатія. Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса. Серцева недостатність I стадії зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка». Протягом десяти років перебіг хвороби залишався малосимптомним,



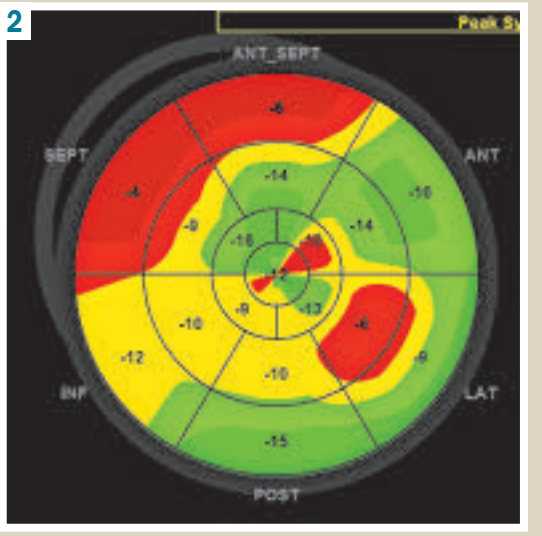


Рис. 1. Двовимірна ехокардіографія, сірошкальний режим. Апікальний зріз ЛШ по короткій осі. Двошаровість будови міокарда, співвідношення між некомпактним і компактним шаром 2,5.

Рис. 2. Кругова діаграма сегментарного поздовжнього стрейну ЛШ на основі 17-сегментної моделі будови ЛШ. У кожному з 17 секторів вказано значення систолічного поздовжнього стрейну певного сегмента ЛШ.

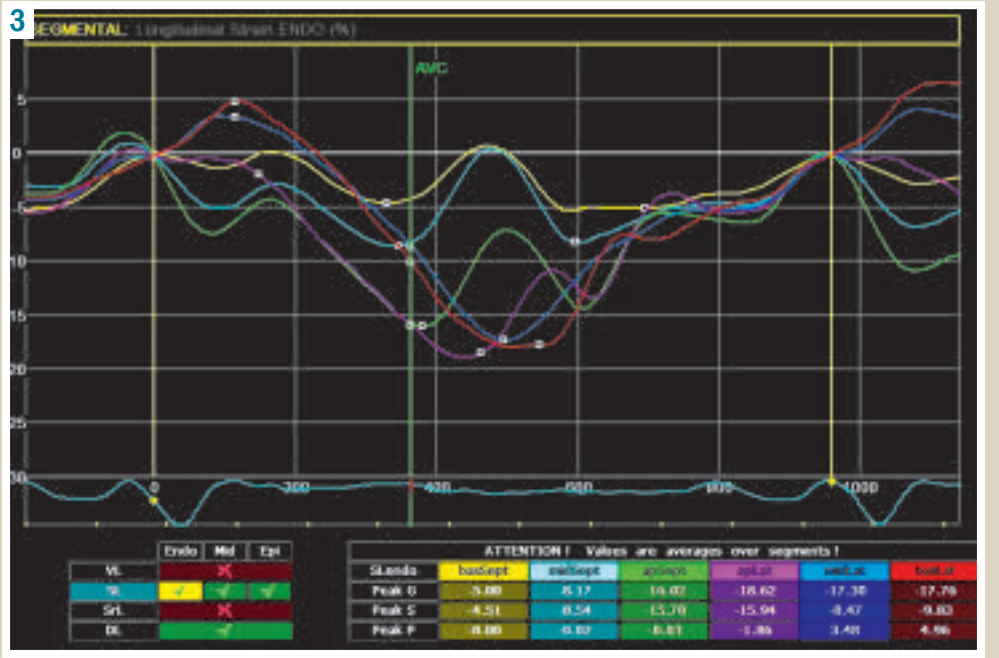


Рис. 3. Графік сегментарних кривих поздовжнього стрейну в чотирикамерній позиції. Визначається дисинхронність кривих деформації через повну блокаду лівої ніжки пучка Гіса. Максимальне значення стрейну (-16 %) в апікальному бічному сегменті ЛШ (фіолетова крива).

визначилися тільки ознаки невротизації пацієнтки внаслідок її обізнаності про наявність захворювання з несприятливим прогнозом. Щорічно проходила ехокардіографічне дослідження, згідно з яким суттєвої динаміки не спостерігали. Регулярну терапію хворна не приймала. На момент звернення пацієнтка вживала карведилол у дозі 3,625 мг двічі на добу протягом кількох місяців.

Об'єктивний стан пацієнтки задовільний. Індекс маси тіла – 27 кг/м^2. Діяльність серця ритмічна. Тони ослаблені. Частота серцевих скорочень – 74 уд/хв, артеріальний тиск – 110/70 мм рт. ст. При аускультації легень визначається везикулярне дихання, хрипів немає. Частота дихальних рухів – 14/хв. Периферичні набряки відсутні.

На ЕКГ вольтаж достатній, електрична вісь відхилена вліво, ритм синусовий, реєструється повна блокада лівої ніжки пучка Гіса.

При двовимірному ехокардіографічному дослідженні визначається помірне збільшення кінцево-діастолічного індексу об'єму ЛШ до 77 мл/м^2 (норма – менше ніж 61 мл/м^2), стінки ЛШ не потовщені. Глобальна скоротливість ЛШ знижена (фракція викиду за методом Simpson – 30 %). На тлі чималої дисинхронії спостерігали дифузну гіпокінезію всіх сегментів ЛШ. Фракція викиду ЛШ за тривимірною ехокардіографією – 34 %. Суттєву клапанну дисфункцію не визначали. Вірогідність легеневої гіпертензії низька. Діастолічна дисфункція I типу – без ознак підвищення тиску наповнення ЛШ.

В апікальних бічних сегментах ЛШ спостерігали двошаровість будови міокарда з наявністю гіпертрабекулярної структури внутрішнього шару. Співвідношення товщини некомпактного шару до компактного шару в систолу становило 2,5 (*рис. 1*).

При спекл-трекінг ехокардіографії спостерігали зниження глобального поздовжнього стрейну ЛШ до 12 % (*рис. 2*).

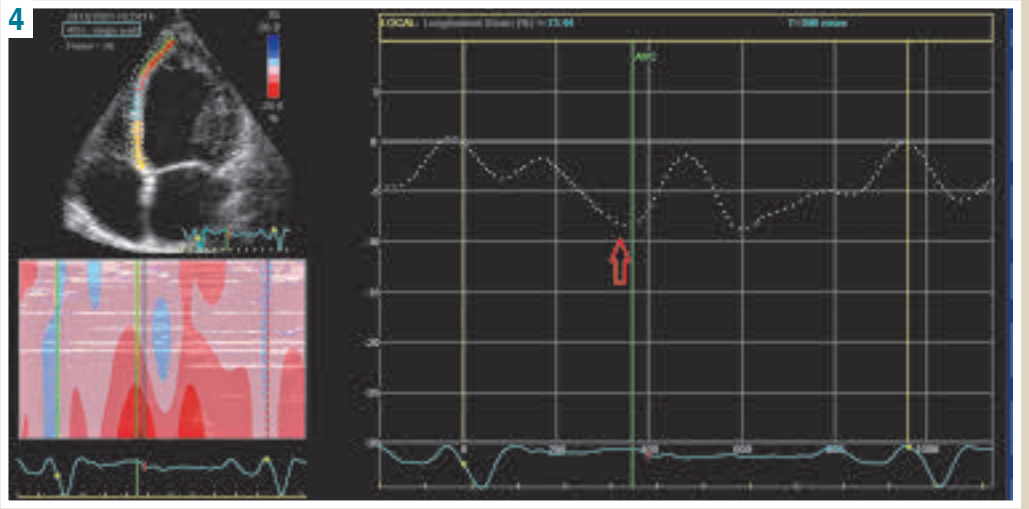


Рис. 4. Патерн поздовжньої деформації міжшлуночкової перегородки з пізнім систолічним піком (червона стрілка) майже перед закриттям аортального клапана (зелена вертикальна лінія) в пацієнтки Ф. із повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса.

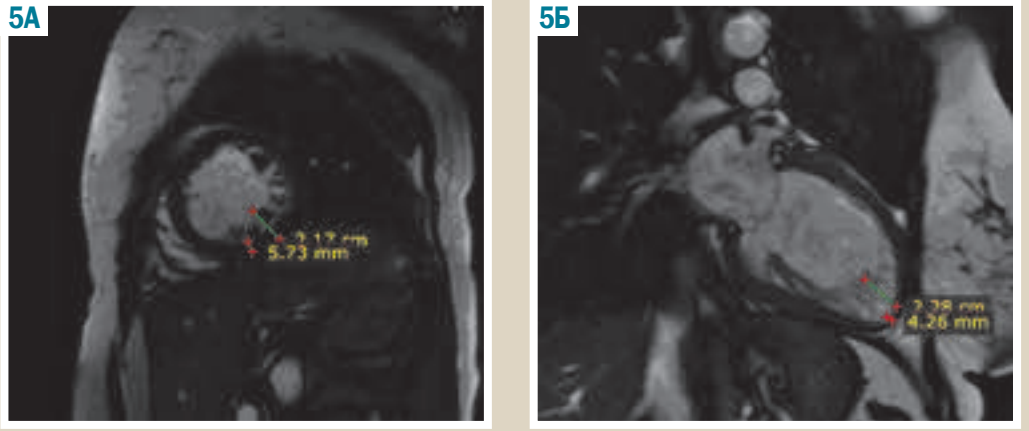


Рис. 5. МРТ-зображення 2-камерної проекції по короткій осі (**А**) та довгій осі (**Б**) ЛШ. На верхівці ЛШ із переходом на бокову стінку спостерігається виражена трабекулярність міокарда у вигляді некомпактного губчастого шару по внутрішньому контуру.

При сегментарному аналізі кривих поздовжньої деформації визначали, що максимальні значення стрейну зафіксовані в апікальному бічному сегменті, в якому ознаки некомпактності виражені найбільше (*рис. 3*).

Наявність повної блокади лівої ніжки пучка Гіса викликає дисинхронність скорочення ЛШ. Натепер на основі дослідження деформації міокарда встановлено три варіанта скорочення ЛШ в умовах блокади [9]. У представленому клінічному випадку в пацієнтки визначено так званий третій тип – з пізнім систолічним піком (*рис. 4*).

За результатами обстеження пацієнтці встановили попередній діагноз некомпактна кардіоміопатія. Для остаточної верифікації діагнозу хвору скерували до Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України для проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ).

МРТ обстеження. МРТ серця виконали на апараті «Toshiba Vantage Titan HSR 1.5 T» із внутрішньовенним підсиленням (Гадовіст – 10 мл).

За даними МРТ-дослідження встановили: міокард ЛШ нерівномірний, потовщений на рівні верхівки ЛШ із переходом на бокову стінку шляхом губчастого внутрішнього шару міокарда та значної трабекулярності, що відповідає некомпактному міокарду. При цьому загальна товщина двох шарів (компактного шару (К) та некомпактного шару (Н-Ш) ЛШ) становила 18–20 мм по боковій стінці та 26–28мм на верхівці ЛШ відповідно. Співвідношення міокарда К/Н-Ш ЛШ відповідно становить: по боковій стінці 6–7 мм/18 мм, на верхівці ЛШ – 5–6 мм/26–28 мм (*рис. 5*). Індекс співвідношення К/Н-Ш ЛШ на описаних рівнях становить 1/2,5 і більше.

Оцінюючи скоротливу функцію серця в режимі Cine, визначили: глобальна скоротлива функція ЛШ помірно знижена. При морфометричному оцінюванні ліві відділи серця помірно розширені. Розміри ЛШ по короткій осі – 60 мм, по довгій осі – 87 мм.

У режимі T2 FatSat ознак набряку міокарда, інтрамуральних та субепікардіальних вогнищ не виявили. Досліджуючи перфузії міокарда, дефекти перфузії не виявили.

При ранньому та пізньому відтермінованому контрастуванні (на 3–5 і 10–15–20 хвилинах після введення контрастної речовини) визначили зони часткової (локальної) затримки виведення контрастної речовини: в основі трабекул некомпактного шару міокарда та на межі К/Н-Ш міокарда у вигляді гіперінтенсивних локальних лінійних вогнищ затримки МР-контрасту. Також зафіксували затримку виведення МР-контрастної речовини на 15 хвилині МР-дослідження (зона затримки виведення контрастної речовини) у вигляді лінійних вогнищ інтрамурально в міжшлуночковій перетинці (МШП), переважно середній третині, а також на рівні нижньо-бокових відділів ЛШ, що може відповідати ознакам кардіофіброзу.

Лікарський висновок: МР-ознаки потовщення стінки ЛШ в області верхівки з переходом на бокову стінку ЛШ шляхом губчастого внутрішнього некомпактного міокарда ЛШ як вроджена особливість розвитку міокарда ЛШ. Кардіофіброзні зміни в інтрамуральних відділах середньої третини МШП і нижньо-бокових відділів ЛШ нез'ясованого генезу. Ознаки дилятації та дифузного зниження скоротливості ЛШ.

Виявлення некомпактної кардіоміопатії потребує проведення сімейного скринінгу. За результатами обстеження матері та єдиного сина пацієнтки патологічних змін із боку серцево-судинної системи не встановили. Інших родичів першої лінії у хворої немає.

Обговорення

Клінічний випадок показує пізню діагностику некомпактної кардіоміопатії за допомогою сучасних технологій кардіоваскулярної візуалізації. Але запідозрити вказану патологію можна вже під час стандартного ехокардіографічного дослідження, звернувши увагу на гіпертрабекулярність структури серцевого м'яза. Одна з причин недостатньої діагностики цього стану – неправильне виведення апікальної позиції з укороченою верхівкою ЛШ, що не дає можливості детально оцінити структуру апікальних сегментів. З іншого боку, може бути проблема гіпердіагностики некомпактного міокарда. Тому за наявності підвищеної трабекулярності завжди потрібно розраховувати співвідношення між компактним і некомпактним шаром у систолу, а також аналізувати клінічну симптоматику, сімейний анамнез, загальний стан скоротливості міокарда.

Немає даних, що трабекулярна структура міокарда є окремим прогностичним фактором. Загалом безсимптомна гіпертрабекулярність міокарда трапляється не так рідко. В популяційному дослідженні MESA за даними МРТ серця, вона трапляється за критеріями Petersen у 25,7 % учасників в одному сегменті ЛШ та у 8,0 % у двох сегментах у популяції низького ризику без анамнезу серцево-судинних захворювань [10]. Припускають, що гіпертрабекулярність не є критерієм несприятливого прогнозу у хворих із нормальними розмірами та збереженою систолічною функцією ЛШ [11].

Вплив гіпертрабекулярної структури на скоротливість міокарда залишається відкритим питанням. У дослідженні O. Huttin et al. (2014) порівнювали стан деформації міокарда при ідіопатичній дилятаційній та некомпактній кардіоміопатії. Визначено, що у хворих із некомпактним міокардом спостерігаються відносно збережені показники деформації в апікальних сегментах ЛШ [12]. На думку авторів, вищеозначені особливості можуть враховуватися як критерій диференціальної діагностики між некомпактним міокардом із дилятаційною кардіоміопатією.

Додаткова діагностична цінність дослідження деформації міокарда у хворих із наявністю повної блокади лівої ніжки пучка Гіса полягає у визначенні патерна скорочення міжшлуночкової перегородки. У представленому клінічному випадку він характеризувався наявністю пізнього систолічного піка (3 тип). За результатами трирічного проспективного дослідження, цей варіант дисинхронії асоціювався з чотирикратним збільшенням ризику загальної та серцево-судинної смертності порівняно з першим і другим типами скорочення перегородки [13].

Особливостями цього клінічного випадку можна вважати тривалий малосимптомний перебіг захворювання, незважаючи на систолічну дисфункцію лівого шлуночка та пізню діагностику некомпактної кардіоміопатії (через 10 років після звернення). Варто підкреслити, що первинною причиною для обстеження пацієнтки стало раптове виявлення повної блокади лівої ніжки пучка Гіса при проходженні профілактичного огляду. За даними нідерландського мультицентрового дослідження 327 хворих із некомпактною кардіоміопатією, цей вид порушення провідності виявляється у 20 % хворих і вважається предиктором розвитку систолічної дисфункції ЛШ, що підтверджує наведений клінічний випадок [14]. У більш ранньому дослідженні Erwin N. Oechslin et al. (2001) повна блокада лівої ніжки пучка Гіса визначена у 44 % пацієнтів [7]. При маніфестації в пацієнтки хронічної серцевої недостатності вона може бути кандидатом для імплантації ресинхронізувального пристрою. Іншою особливістю можна вважати відсутність сімейного анамнезу, хоча, згідно з даними попередніх досліджень, некомпактний міокард має спорадичний характер майже у 50 % пацієнтів. Локалізація некомпактного шару переважно в апікальних бокових та апікальних нижніх сегментах є найбільш типовою для цієї патології [15].

Висновки

Для встановлення діагнозу некомпактна кардіоміопатія важливу роль виконує мультимодальна кардіоваскулярна візуалізація з залученням таких методів, як магнітно-резонансна томографія, тривимірна ехокардіографія та спекл-трекінг ехокардіографія. Ці методи потрібні не тільки для верифікації діагнозу, але і для прогнозування перебігу захворювання, контролю стану пацієнтів у динаміці.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.01.2019
Після доопрацювання / Revised: 15.01.2019
Прийнято до друку / Accepted: 21.01.2019

Інформація про авторів:
Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Федьків С. В., д-р мед. наук, професор каф. променевої діагностики Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Україна.
Соколова М. В., аспірант каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Нікітюк О. В., зав. кардіологічного відділення, ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, Україна

Информация об авторах:
Колесник М. Ю., д-р мед. наук, профессор каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Федькив С. В., д-р мед. наук, профессор каф. лучевой диагностики, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.
Соколова М. В., аспирант каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Никитюк О. В., зав. кардиологическим отделением, УНМЦ «Университетская клиника» Запорожского государственного медицинского университета, Украина.

Information about authors:

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD DSc, Professor of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Fedkiv S. V., MD, PhD DSc, Professor of the Department of Radiodiagnostics, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.
Sokolova M. V., MD, PhD-student of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Nikitiuk O. V., MD, Head of the Cardiology Department of the TSC "University Clinic", Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

[1] Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy / R. Jenni, E. Oechslin, J. Schneider, et al. // Heart. – 2001. – Vol. 86. – Issue 6. – P. 666–71.
[2] Isolated left ventricular noncompaction syndrome / C. Stanton, C. Bruce, H. Connolly, et al. // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 104. – Issue 8. – P. 1135–8.
[3] Isolated ventricular non-compaction: an underdiagnosed cause of congestive heart failure / S. Schwartzenberg, J. Sherez, D. Wexler, et al. // Isr. Med. Assoc. J. – 2009. – Vol. 11. – Issue 7. – P. 426–9.
[4] Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases / T.K. Chin, J.K. Perloff, R.G. Williams, et al. // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – Issue 2. – P. 507–13.
[5] Left ventricular non compaction: epidemiology, clinical findings, diagnosis and therapy / G. Novo, F. Vernuccio, G. Fazio, et al. // Minerva Cardioangiol. – 2015. – Vol. 63. – Issue 3. – P. 239–51.
[6] Left ventricular noncompaction: imaging findings and diagnostic criteria / F. Zuccarino, I. Vollmer, G. Sanchez, et al. // AJR Am. J. Roentgenol. – 2015. – Vol. 204. – Issue 5. – P. 519–30.
[7] Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis / E.N. Oechslin, C.H. Attenhofer Jost, J.R. Rojas, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – Issue 2. – P. 493–500.
[8] Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging / S.E. Petersen, J.B. Selvanayagam, F. Wiesmann, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – Issue 1. – P. 101–5.
[9] Septal deformation patterns delineate mechanical dyssynchrony and regional differences in contractility: analysis of patient data using a computer model / G.E. Leenders, J. Lumens, M.J. Cramer, et al. // Circ. Heart Fail. – 2012. – Vol. 5. – Issue 1. – P. 87–96.
[10] The relationship of left ventricular trabeculation to ventricular function and structure over a 9.5-year follow-up: the MESA study / F. Zemrak, M.A. Ahlman, G. Captur, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64. – Issue 19. – P. 1971–80.
[11] Key questions relating to left ventricular noncompaction cardiomyopathy: is the emperor still wearing any clothes? / R.H. Anderson, B. Jensen, T.J. Mohun, et al. // Can. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 33. – Issue 6. – P. 747–757.
[12] Myocardial deformation pattern in left ventricular non-compaction: Comparison with dilated cardiomyopathy / O. Huttin, C. Venner, Z. Frikha, et al. // Int. J. Cardiol. Heart Vasc. – 2014. – Vol. 5. – P. 9–14.
[13] Clinical significance of septal deformation patterns in heart failure patients receiving cardiac resynchronization therapy / A. Menet, A. Bernard, C. Tribouilloy, et al. // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2017. – Vol. 18. – Issue 12. – P. 1388–1397.
[14] Genetics, clinical features, and long-term outcome of noncompaction cardiomyopathy / J.I. van Waning, K. Caliskan, Y.M. Hoedemaekers, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 71. – Issue 7. – P. 711–722.
[15] Echocardiographic characteristics of isolated left ventricular noncompaction / A. Fazlinezhad, M. Vojdanparast, S. Sarafan, P. Nezafati // ARYA Atheroscler. – 2016. – Vol. 12. – Issue 5. – P. 243–247.

References

[1] Jenni, R., Oechslin, E., Schneider, J., Attenhofer Jost., C., & Kaufmann, P. A. (2001). Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*, 86(6), 666–71. doi: 10.1136/heart.86.6.666
[2] Stanton, C., Bruce, C., Connolly, H., Brady, P., Syed, I., Hodge, D., et al. (2009). Isolated left ventricular noncompaction syndrome. *Am J Cardiol.*, 104(8), 1135–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.062
[3] Schwartzenberg, S., Sherez, J., Wexler, D., Aviram, G., & Keren, G. (2009). Isolated ventricular non-compaction: an underdiagnosed cause of congestive heart failure. *Isr Med Assoc J.*, 11(7), 426–9.
[4] Chin, T. K., Perloff, J. K., Williams, R. G., Jue, K., & Mohrmann, R. (1990). Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*, 82(2), 507–13. doi: 10.1161/01.CIR.82.2.507
[5] Novo, G., Vernuccio, F., Fazio, G., Grutta, G., Lo Voi, A., Giambanco, S., et al. (2015). Left ventricular non compaction: epidemiology, clinical findings, diagnosis and therapy. *Minerva Cardioangiol.*, 63(3), 239–51.
[6] Zuccarino, F., Vollmer, I., Sanchez, G., Navallas, M., Pugliese, F., & Gayete, A. (2015). Left ventricular noncompaction: imaging findings and diagnostic criteria. *AJR Am J Roentgenol.*, 204(5), 519–30. doi: 10.2214/AJR.13.12326
[7] Oechslin, E. N., Attenhofer Jost., C. H., Rojas, J. R., Kaufmann, P. A., & Jenni, R. (2000). Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol.*, 36(2), 493–500. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00755-5
[8] Petersen, S. E., Selvanayagam, J. B., Wiesmann, F., Robson, M. D., Francis, J. M., Anderson, R. H., et al. (2005). Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.,* 46(1), 101–5. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.045
[9] Leenders, G. E., Lumens, J., Cramer, M. J., De Boeck, B. W., Doevendans, P. A., Delhaas, T., & Prinzen F. W. (2012). Septal deformation patterns delineate mechanical dyssynchrony and regional differences in contractility: analysis of patient data using a computer model. *Circ Heart Fail,* 5(1), 87–96. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962704
[10] Zemrak, F., Ahlman, M. A., Captur, G., Mohiddin, S. A., Kawel-Boehm, N., Prince, M. R., et al. (2014). The relationship of left ventricular trabeculation to ventricular function and structure over a 9.5-year follow-up: the MESA study. *J Am Coll Cardiol.,* 64(19), 1971–80. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.035
[11] Anderson, R. H., Jensen, B., Mohun, T. J., Petersen, S. E., Aung, N., Zemrak, F., et al. (2017). Key questions relating to left ventricular non-compaction cardiomyopathy: is the emperor still wearing any clothes? *Can J Cardiol.*, 33(6), 747–757. doi: 10.1016/j.cjca.2017.01.017
[12] Huttin, O., Venner, C., Frikha, Z., Voilliot, D., Marie, P. Y., Aliot, E., et al. (2014). Myocardial deformation pattern in left ventricular non-compaction: Comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol Heart Vasc.,* 5, 9–14. doi: 10.1016/j.ijcha.2014.11.001
[13] Menet, A., Bernard, A., Tribouilloy, C., Leclercq, C., Gevaert, C., Guyomar, Y., et al. (2017). Clinical significance of septal deformation patterns in heart failure patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging,* 18(12), 1388–1397. doi: 10.1093/ehjci/jew289
[14] van Waning, J. I., Caliskan, K., Hoedemaekers, Y. M., van Spaendonck-Zwarts, K. Y., Baas, A. F., Boekholdt, S. M., et al. (2018). Genetics, clinical features, and long-term outcome of noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.*, 71(7), 711–722. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.019
[15] Fazlinezhad, A., Vojdanparast, M., Sarafan, S., & Nezafati, P. (2016). Echocardiographic characteristics of isolated left ventricular noncompaction. *ARYA Atheroscler.*, 12(5), 243–247.

UDC: 616.5-004:616.24-008.331.1]-036-079.4

Clinical case of delayed systemic sclerosis and pulmonary arterial hypertension diagnostics

L. I. Vasylieva, Ye. D. Yehudina, O. S. Kalashnykova*

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro

Key words: pulmonary hypertension, systemic sclerosis, cardiac catheterization.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 276–280

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161515

***E-mail:** oksana.dma@gmail.com

Pulmonary hypertension is a frequent and severe complication of systemic sclerosis (SSc). SSc-PAH patients have a worse prognosis than patients with idiopathic PAH.

We report a case of a patient with delayed SSc and PAH diagnostics. Limited SSc was established in a 61-year-woman with 20 years of Raynaud's syndrome anamnesis. But diagnosis of SSc-PAH was determined in severe and late symptomatic stage with signs of right heart congestion, NYHA III FC and mPAP 48 mmHg. This emphasizes the need for clinicians to be aware of limited SSc and have a high index of PH suspicion in such patients.

Клінічний випадок пізньої діагностики системної склеродермії та легеневої артеріальної гіпертензії

Л. І. Васильєва, Є. Д. Єгудіна, О. С. Калашникова

Ключові слова: легенева гіпертензія, системна склеродермія, катетеризація серця.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 276–280

Легенева гіпертензія є частим та загрозливим ускладненням системної склеродермії. Прогноз у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією, що асоційована зі склеродермією, гірший порівняно з пацієнтами з ідіопатичною артеріальною гіпертензією.

Наведений клінічний випадок пізньої діагностики системної склеродермії та асоційованої з нею легеневої артеріальної гіпертензії. У пацієнтки віком 61 рік з 20-річним анамнезом синдрома Рейно вперше діагностована лімітована форма системної склеродермії на стадії виражених проявів легеневої гіпертензії із середнім тиском у легеневій артерії 48 мм рт. ст., тяжкої правошлуночкової серцевої недостатності та III ФК NYHA. Це показує необхідність обізнаності та своєчасної діагностики лімітованої форми склеродермії та потребує посиленої уваги в ранньому виявленні легеневої гіпертензії в таких хворих.

Клинический случай поздней диагностики системной склеродермии и легочной артериальной гипертензии

Л. И. Васильева, Е. Д. Егудина, О. С. Калашникова

Ключевые слова: легочная гипертензия, системная склеродермия, катетеризация сердца.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 276–280

Легочная гипертензия является частым и серьезным осложнением системной склеродермии. Прогноз у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной со склеродермией, хуже в сравнении с пациентами с идиопатической легочной артериальной гипертензией.

Представили клинический случай поздней диагностики системной склеродермии и ассоциированной с ней легочной артериальной гипертензии. У пациентки в возрасте 61 год с 20-летним анамнезом синдрома Рейно была впервые диагностирована лимитированная форма системной склеродермии на стадии выраженных проявлений легочной гипертензии со средним давлением в легочной артерии 48 мм рт. ст., тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточностью и III ФК NYHA. Это подчеркивает необходимость осведомленности и своевременной диагностики лимитированной формы склеродермии и требует повышенного внимания в раннем выявлении легочной гипертензии у таких пациентов.

Systemic sclerosis (SSc) is a multiorgan autoimmune connective tissue disease characterized by vasculopathy and fibrosis. The prevalence of SSc ranges from 7 million to 489 million [1].

Cardiorespiratory complications, such as pulmonary hypertension (PH) and interstitial lung disease are the main causes of mortality in SSc patients [2]. Different types of PH may occur in SSc patients: pulmonary arterial hypertension associated with SSc (SSc-PAH), pulmonary veno-occlusive disease (PVOD), pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease (PH-ILD), pulmonary hypertension associated with left heart disease (PH-LHD). Among them SSc-PAH is the most common studied variant with prevalence of 8–15 % [3,4] and significantly lower survival rate in comparison with idiopathic PAH [5,6]. Without treatment the average life expectancy after symptoms manifestation has been 2–3 years [7]. Patients with teleangiectasia, anti-centromere antibodies, older age and longer disease duration are at the higher risk for developing PAH [8–10]. In Ukraine there is lack of epidemiological studies on PAH in SSc. According to the registry of SSc patients established in the Rheumatology Department of Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinic the pulmonary artery pressure assessed by transthoracal echocardiography (TTE) was 23 mmHg in 190 patients with SSc, among them 25.3 % had pulmonary fibrosis [11].

Significant efforts have been made to improve the diagnostics and classification of PH. According to ESC/ERS guidelines 2015 PH is defined as mPAP of 25 mmHg or greater obtained by cardiac catheterisation at rest [12]. In March 2018, on the 6 World Symposium of PAH in NICE a new PH haemodynamic definition was proposed. Thus, mPAP >20 mmHG should be considered as upper normal value and pre-capillary PH could be defined as mPAP

>20 mmHg, pulmonary artery wedge pressure (PAWP) <15 mmHg and pulmonary vascular resistance (PVR) >3 WU. This definition allows to identify pulmonary vascular disease at an earlier stage. The impact of the new definition on the number of pre-capillary PH patients identified would be low with preliminary data suggesting an increase of less than 10 % [13]. In the study of Coghlan et al., 71 patients with SSc were clinically assessed at baseline and after 3 years, including right heart catheterisation (RHC). Among them 3 % developed PH and 7 % developed SSc-PAH. PVR, tricuspid regurgitation velocity, diffusion capacity and the size of the inferior vena cava at baseline were independent predictors for the development of PH during follow-up [14].

Another study of J. V. Cristopher et al. demonstrates, that 16 SSc patients with borderline mPAP from 21 to 24 mmHg have developed manifest PAH at the time of follow-up RHC (median follow up 45 months). At baseline catheterization these 16 patients with borderline PH had mPVR of 2.9 WU and it increased to 4.9 WU at follow up. Patients with borderline mPAP were more likely to develop PH than patients with mPAP ≤20 mm Hg [15].

SSc-PAH belongs to Group 1 disease of the PH classification, at the same time the number of SSc patients with mPAP > 20 mmHg and PAWP > 15 mmHg at rest is in the range of 20–45 % [16,17]. After significant parenchymal lung disease exclusion, they will be classified as PH due to SSc-PH-LHD, or Group 2 of the PH classification [12]. The underlying causes of LHD can include the presence or absence of valvular heart disease, heart failure with reduced ejection fraction or heart failure with preserved ejection fraction. Elevation in pulmonary vascular pressures can be related to several mechanisms: passive transmission of pressures from the left atrium, changes in vascular compliance due to elevated left atrial pressure [18] and changes in the pulmonary vascular tone or vascular remodeling.

Another challenge to the PH specialist may be diagnostics and treatment of PVOD in suspected SSc-PH patients. This condition remains poorly understood and accounts for 5–10 % of cases initially misdiagnosed as IPAH. Haemodynamic presentation of PVOD is similar to IPAH, particularly with respect to wedge pressure, which is invariably normal in both disease conditions [19,20], that was reflected in the ESC/ERS guideline PH 2009 [12]. In updated clinical classification (Nice 2018) PVOD was determined as PAH with overt sings of venous / capillaries (PVOD/PCH) involvement [13]. Recent genetic studies have shown that PVOD occurs sporadically or is inherited in families due to recessive mutations of the eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4 (EIF2AK4) gene which encodes the GCN2 protein [21]. Clinicians should be aware in cases, when patient experiences worsening after initiation of the specific PAH treatment or becomes refractory to this therapy.

Major finding that has important implications for both the initial clinical classification of SSc-PH patients and their long-term management is change in hemodynamic classification over time. In the PHAROS cohort [22], 30 % of patients changed their PAWP on follow-up RHC to the degree where they cross over the PAWP classification threshold of 15mmHg, including almost one-quarter of patients who had an initial PAWP ≤15 mmHg. This occurred independently of whether the patient was placed on a PH medication. In the REVEAL registry, 16 % of PAH patients with mixed etiology changed their PAWP enough on follow-up to have what is termed a “PAWP class change”, at the same time 65 % of patients with a PAWP >15 mmHg had a PAWP <15 mmHg on repeat RHC [23]. There are several explanations why PAWP may truly change in SSc-PH patients. First, patients who develop an elevated PAWP over time may simply have developed heart failure with preserved ejection fraction in addition to their underlying PH, since heart failure is a disease associated with aging and diastolic dysfunction which is common in SSc [24]. But in the PHAROS study no increased baseline diastolic dysfunction was found in patients with an initial PAWP <15 mmHg who had an elevated PAWP on their follow-up RHC, there were no differences in TTE measurements of diastolic dysfunction or left atrial size when performed at the time of the second RHC, making progressive development of heart failure with preserved ejection fraction less likely [23]. Second, either improvements or decrements over time in right ventricular (RV) function can alter left heart filling pressures by RV-LV interdependence [25]. And the last one, therapies such as diuretics and PH medications may have altered PAWP.

SSc being a well-known risk factor for developing PAH, but there are still delays in diagnosing PAH and consequently more than 80 % of patients present with the World Health Organization (WHO) functional class III or IV at this point [26]. Coghlan et al. reported the first evidence-based algorithm (DETECT) for the screening of PAH in SSc [9]. The DETECT algorithm is a tool to identify patients with PAH in the asymptomatic stages, through the study of clinical variables, pulmonary function tests, immunological, biological, electrocardiographic and finally, echocardiographic parameters. The application of the DETECT algorithm was conducted in two steps through the website PAH risk calculator (http://detect-pah.com) [27], the first step for referring the patient for echocardiography and the second for carrying out RHC [26]. The ESC/ESR 2015 PH guidelines introduce the DETECT algorithm as a valid method to be performed for annual screening of PAH in patients with SSc [12].

It is a very common situation for SSc patients, when several mechanisms can work together and lead to PH. Careful phenotyping of PH in SSc is very important because it has an impact on treatment choice, therefore different treatments and strategies are indicated for the different subgroups of patients.

Despite the attention that PH has drawn in recent years, significant gaps remain in the management of challenging cases of PH in Ukraine.

In September 2016 a 63-year-old female presented to the centre with mixed dyspnea on a moderate exertion progressively increased over the last year; fatigue; episodes of burning or tightness in the chest and pain lasting more than a few minutes, getting worse with activity; chronic ankle edema; two pillow orthopnea for 2 months; pain in fingers and toes, their paleness, sensations of cold and numbness; back pain; dizziness while walking.

In 2015, the patient was hospitalized due to angioparalitic stage of Raynaud’s syndrome to the Rheumatology Department of the City Hospital. She had peripheric artery disease with involvement of forearm and tibial arteries

without hemodynamic abnormality. She noted a history of Raynaud's syndrome and sclerodactyly for more than 20 years, but she was not examined for scleroderma. Her medical history also included anamnesis of arterial hypertension for 35 years and ischemic stroke (March 2015). The patient was in menopause for 10 years, had one pregnancy with 1 normal birth in anamnesis.

Physical examination of the patient identified sclerodactyly, cyanosis, jugular vein pulsation. Thyroid gland was normal without masses. There was no adenopathy. Chest was hyposthenic and symmetric, nontender without masses or discharges. BMI was 26.7. RR was 22 per minute. Lung fields were clear to auscultation. BP was 145/95 mmHg sitting, HR was 92 per minute. Cardiac auscultation revealed systolic murmur on the left parasternal border and enhanced P2. Abdomen was symmetrical, soft, flat, bowel sounds were present, no bruits, nontender to palpation. Flunk dullness was noted on percussion. Liver edge was +2 cm, spleen, kidney did not palpate. Extremities examination revealed sclerodactyly, signs of chronic venous stasis changes in both legs, 1+ edema until the knees.

Bendopnea test [28,29]: BP was 130/85 mmHg and BR was 4 within 15 seconds in sitting position. While bending 30 seconds dyspnea occurred on the 10 second. After the patient returned in sitting position BP was 138/92 mmHg, BR was 7 within 15 seconds.

The 6-MWT distance was 192 meters with desaturation from 95 % to 91 % and pulse increased from 96 to 118 beats per minute. Borg dyspnea score was assessed as 4.

Chest radiography revealed increased cardiothoracic ratio, clear lung fields with prominent central pulmonary arteries.

On ECG, there was left axis deviation, rhythm was sinus with HR 87 per minute and amplitude signs of right atrium enlargement.

The result of spirometry (FEV1 84 %, FEV1/ FVC 126) did not reveal any abnormalities.

Clinical blood analysis: HGB 158 g/L, RBC 4.8 10^{12}/L, WBC 7.1 10^{9}/L; Platelets 202 g/L.

Biochemical analysis: total bilirubin 8 umol/L, LDL 3.1 mmol/L, alkaline phosphatase 114 U/L, ALT 18 U/L/, AST 30 U/L, creatinine 107 umol/L, urea 350 μmol/L, total protein 65 g/L, albumin 39 g/L, sodium 140 mmol/L, potassium 5.0 mmol/L. Differential diagnoses of HIV, hepatitis B and C virus, thrombophilia, thyroid disorders were excluded by laboratory tests. NT-proBNP was 845 pg/ml (RR <130 pg/ml). Index-anticentromer antibody IgG > 8.

Based on ACR (including the LeRoy and Medsger modifications) and the EULAR Criteria for Systemic Sclerosis [30], limited SSc was diagnosed as the presence of Raynaud's syndrome plus SSc-specific autoantibodies.

Screening for PH using step 1 of the DETECT algorhithm showed 329 risk score.

Further testing included TTE which showed a markedly dilated RV (end-diastolic diameter 51 mm) and right atrium (right atrium area 31 cm^2), reduced tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) (10 mm), severe tricuspid regurgitation (>2.6 mm/sec), RV/LV was 1.0, at the same time estimated systolic pulmonary artery pressure (sPAP) was 107 mmHg, abnormal function of the interventricular septum (IVS), a nonhaemodynamic relevant pericardial effusion (100 ml), and a dilated vena cava inferior (9.7 mm) were revealed. Left ventricle (LV) ejection fraction was 74 %, iLV mass – 64 g/cm^2. There were no signs of congenital heart disease.

After calculating the total risk score by step 2 of the DETECT algorithm, RHC was performed.

Hemodynamic evaluation by RHC verified pre-capillary PH: mPAP 48 mmHg, PAWP 9 mmHg and PVR of 800 dyn*sec/cm^5, cardiac index 2.0 l/min/m^2. Mixed venous partial pressure of oxygen was 31 mmHg, arterial partial pressure of oxygen was 51 mmHg. Ventavis inhalation performed during RHC did not meet the criteria for an acute vasoreactive response.

Coronaroangiography findings included 65 % stenosis of left anterior descending artery and 30 % stenosis of left circumflex artery.

Abdomen ultrasound showed echo-signs of fatty liver disease. Portal vein was 1.0 cm. The wall of gallbladder was thickened up to 0.4 cm and hyperechoic, echogenicity of pancreas was increased without masses. Marked aortic sclerosis was seen.

As a result, the patient's diagnosis was confirmed as mild PAH WHO FC II, associated with limited SSc, intermediate risk. III stage of right heart failure with RV systolic dysfunction and LV preserved systolic function.

PAH treatment was initiated with Revatio 60 mg daily. Concomitant therapy consisted of Valsartan / Hydrochlorothiazide 160/12.5 mg daily, Acetylsalicylic acid 75 mg daily, Atorvastatin 20 mg daily, Thorasemide 10 mg daily, Furosemide 40 mg daily, Spironolactone 50 mg daily. The patient had rheumatologist consultation, but no medications for SSc were administered.

The patient had remained clinically stable for 4 months. In March 2017, she was admitted to the hospital with tachycardia, worsening of right heart failure, signs of fluid retention and increased dyspnea, deterioration to NYHA III. There was atrial fibrillation on ECG with HR of 110 beats per minute and BP of 134/85 mmHg. Anticoagulation with Rivaroxaban 20 mg daily was initiated immediately. Due to aggravation of heart failure symptoms, early cardioversion was considered.

On transesophageal examination, right ventricle outflow tract thrombus and left atrial appendage thrombus were found. These results pointed on management the patient with rate control therapy. After escalation of diuretic therapy and achievement of rate control between 90–100 beats per minute, some improvement of right heart failure congestion symptoms was observed, but the patient still remained in NYHA III. In 6-MWT the covered distance was 170 m. TTE hemodynamic parameters did not differ from baseline: RV/LV 1.0; sPAP 105 mmHg, iS RA 19.4 cm/m^2, LVEF 65 %, paradoxical motion became more pronounced.

After clinical examination, we observed progression to NYHA FC III in our patient, but there were no TTE changes and no 6-MWD test decrease to 15 %. Right heart catheterization was not done due to presence of RVOT thrombus. Decision about sequential drug combination therapy was done and Ventavis was administered additionally.

The patient had remained in the same clinical status without improvement following initiation of combination therapy. In October 2017, she suddenly died.

Our clinical case demonstrates outcomes of delayed SSc and PH diagnostics. Thus, limited SSc was established

in the 61-year-woman after 20 years of Raynaud's syndrome anamnesis. During hospitalization with paralytic form of Raynaud's syndrome in 2015, our patient had already complained of dyspnea, but none of these symptoms were taken in a point for SSc suspicion and subsequent screening for PH with the DETECT algorithm. Diagnosis of PAH was determined in severe and late symptomatic stage with signs of right heart congestion, NYHA III FC and mPAP 48 mmHg. This emphasizes the need for clinicians to be aware of limited SSc and have a high index of PH suspicion in such patients. Ongoing follow-up and critical re-evaluation of the diagnosis with individual assessment of clinical status, co-morbidities and treatment efficacy are essential due to the high risk of cardiovascular complications.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.06.2018
Після доопрацювання / Revised: 06.02.2019
Прийнято до друку / Accepted: 26.02.2019

Information about authors:
Vasylieva L. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 3, SI "Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.
Yehudina Ye. D., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 3, SI "Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.
Kalashnykova O. S., MD, PhD, Professor Assistant of the Department of Internal Medicine 3, SI "Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

Відомості про авторів:
Васильєва Л. І., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини 3, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
Єгудіна Є. Д., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини 3, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
Калашникова О. С., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини 3, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Сведения об авторах:
Васильева Л. И., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины 3, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.
Егудина Е. Д., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины 3, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.
Калашникова О. С., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины 3, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.

References

[1] Chifflot, H., Fautrel, B., Sordet, C., Chatelus, E., & Sibilia, J. (2008) Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.*, 37(4), 223–35. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.05.003
[2] Abu-Shakra, M., & Lee, P. (1995) Mortality in systemic sclerosis: a comparison with the general population. *J. Rheumatol.*, 22(11), 2100–2102.
[3] Hao, Y., Thakkar, V., Stevens, W., Morrisroe, K., Prior, D., Rabusa, C., et al. (2015) A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis. Res. Ther.,* 17, 7. doi: 10.1186/s13075-015-0517-5
[4] Muangchan, C., Baron, M., & Pope, J. (2013) The 15% rule in scleroderma: the frequency of severe organ complications in systemic sclerosis: A systematic review. *J. Rheumatol.*, 40(9), 1545–56. doi: 10.3899/jrheum.121380
[5] Fisher, M. R., Mathai, S. C., Champion, H. C., Girgis, R. E., Housten-Harris, T., Hummers, L., et al. (2006) Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis. Rheum.,* 54(9), 3043–3050. doi: 10.1002/art.22069
[6] Kawut, S. M., Taichman, D. B., Archer-Chicko, C. L., Palevsky, H. I., Kimmel, S. E., et al. (2003) Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest*, 123(2), 344–350. doi: 10.1378/chest.123.2.344
[7] D'Alonzo, G. E., Barst, R. J., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H., Detre, K. M., et al. (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.*, 115(5), 343–9.
[8] Steen, V. D., Lucas, M., Fertig, N., & Medsger, Jr T. A. (2007) Pulmonary arterial hypertension and severe pulmonary fibrosis in systemic sclerosis patients with a nucleolar antibody. *J. Rheumatol.*, 34, 2230–5.
[9] Coghlan, J. G., Denton, C. P., Grünig, E., Bonderman, D., Distler, O., Khanna, D., et al. (2014) Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann. Rheum. Dis.*, 73(7), 1340–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203301
[10] Chung, L., Domsic, R. T., Lingala, B., Alkassab, F., Bolster, M., Csuka, M. E., et al. (2014) Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res.*, 66(3), 489–95. doi: 10.1002/acr.22121
[11] Semenov, V., Kuryata, O., & Lysunets, T. (2018) Clinical pattern of systemic sclerosis in Central Ukraine. Association between clinical manifestations of systemic sclerosis and hypertension. *Reumatologia*, 56(1), 24–30. doi: 10.5114/reum.2018.74745
[12] Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., et al. (2015) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Respir. J.*, 46(4), 903–75. doi: 10.1183/13993003.01032-2015
[13] Simonneau, G. (2018) PH haemodynamic definitions and clinical classifications and characteristics of specific PAH subgroups. *Materials of 6 World Symposium on Pulmonary Hypertension. Nice.*
[14] Coghlan, J. G., Wolf, M., Distler, O., Denton, C. P., Doelberg, M., Harutyunova, S., et al. (2018) Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur. Respir. J.*, 51(4), pii: 1701197. doi: 10.1183/13993003.01197-2017
[15] Valerio, C. J., Schreiber, B. E., Handler, C. E., Denton, C. P., & Coghlan, J. G. (2013) Borderline Mean Pulmonary Artery Pressure in Patients With Systemic Sclerosis: Transpulmonary Gradient Predicts Risk of Developing Pulmonary Hypertension. *Arthritis and Rheumatology*, 65(4), 1074–84. doi: 10.1002/art.37838
[16] Fox, B. D., Shimony, A., Langleben, D., Hirsch, A., Rudski, L., Schlesinger, R., et al. (2013) .High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.*, 42(4), 1083–91. doi: 10.1183/09031936.00091212
[17] Avouac, J., Airò, P., Meune, C., Beretta, L., Dieude, P., Caramaschi, P., et al. (2010) Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J. Rheumatol.,* 37(11), 2290–8. doi: 10.3899/jrheum.100245
[18] Tedford, R. J., Hassoun, P. M., Mathai, S. C., Girgis, R. E., Russell, S. D., Thiemann, D. R., et al. (2012) Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation.*, 125(2), 289–97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051540
[19] Dai, Z., & Matsui, Y. (2014) Pulmonary veno-occlusive disease: an 80-year-old mystery. *Respiration.,* 88(2), 148–57. doi: 10.1159/000359973
[20] Montani, D., Achouh, L., Dorfmüller, P., Le Pavec, J., Sztrymf, B., Tchérakian, C., et al. (2008) Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)*, 87(4), 220–33. doi: 10.1097/MD.0b013e31818193bb
[21] Eyries, M., Montani, D., Girerd, B., Perret, C., Leroy, A., Lonjou, C., et al. (2014) EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet.*, 46(1), 65–9. doi: 10.1038/ng.2844
[22] Lammi, M. R., Saketkoo, L. A., Gordon, J. K., & Steen, V. D. (2018) Changes in hemodynamic classification over time are common in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: insights from the PHAROS cohort. *Pulmonary Circulation.*, 8(2), 2045893218757404. doi: 10.1177/2045893218757404

[23] Frost, A. E., Farber, H. W., Barst, R. J., Miller, D. P., Elliott, C. G., & McGoon, M. D. (2013) Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: insights from the REVEAL Registry. *Chest*., 143(1), 185–195. doi: 10.1378/chest.11-1387
[24] Ciurzynski, M. B. P., Bienias, P., Lichodziejewska, B., Szewczyk, A., Glińska-Wielochowska, M., Jankowski, K., et al. (2008) Assessment of left and right ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis. *Kardiol. Pol*., 66, 269–276.
[25] Lazar, J. M., Flores, A. R., Grandis, D. J., Orie, J. E., & Schulman, D. S. (1993) Effects of chronic right ventricular pressure overload on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol*., 72(15), 1179–82. https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90990-T
[26] Rubenfire, M., Huffman, M. D., Krishnan, S., Seibold, J. R., Schiopu, E., & McLaughlin, V. V. (2013) Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era. *Chest*., 144(4), 1282–1290. doi: 10.1378/chest.12-0653
[27] DETECT – DETECTion of PAH in SSC. Retrieve from http://detect-pah.com.
[28] Thibodeau, J. T., Turer, A. T., Gualano, S. K., Ayers, C. R., Velez-Martinez, M., Mishkin, J. D., et al. (2014) Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*., 2(1), 24–31. doi: 10.1016/j.jchf.2013.07.009
[29] Brandon, N., & Mehra, M. R. (2013) «Flexo-dyspnea»: A novel clinical observation in the heart failure syndrome. *J Heart Lung Transplant*., 32(8), 844–5. doi: 10.1016/j.healun.2013.06.006
[30] van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A., et al. (2013) 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*., 72(11), 1747–55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424

УДК: 616.314-007+616.314.18-002.4+616.314-084

Відновлення нормальних оклюзійних співвідношень при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит із включеними дефектами зубних рядів

А. С. Мельничук*, М. М. Рожко, Г. М. Мельничук

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

Мета роботи – відновлення оклюзійних співвідношень на ортопедичних етапах комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит (ГП) хронічного перебігу I та II ступенів розвитку із включеними дефектами зубних рядів за допомогою апарата «T-Scan» для досягнення стабілізації хвороби.

Матеріали та методи. Обстежили 55 пацієнтів віком 20–44 роки: 20 стоматологічно здорових із нормальними оклюзійними співвідношеннями зубних рядів і 35 хворих на ГП хронічного перебігу I та II ступенів із частковою (1–3) втратою зубів III і IV класів за Кеннеді. Після визначення стану оклюзійних співвідношень усім хворим провели комплексне лікування ГП. Так, виконували вибіркове пришліфовування або підвищення оклюзійної площини композитним матеріалом під контролем апарата «T-Scan III», досягаючи максимально правильного розподілу оклюзійних контактів. Водночас виконали місцеве інструментальне та медикаментозне лікування, використовуючи антимікробні, протизапальні препарати й медикаменти загальної дії, що впливають на метаболічні порушення, всередину. Далі розпочинали ортопедичне лікування, заміщуючи дефекти зубних рядів незнімними металокерамічними конструкціями під контролем апарата «T-Scan III». Результати лікування оцінювали відразу та через 6 і 12 місяців.

Результати. Підтверджено, що в нормі розподіл жувального тиску між лівою та правою частинами зубощелепної системи становить 50 % на 50 %. Однак виявили, що у здорових осіб оклюзійні співвідношення не завжди ідеальні, а діапазон коливань становить (48,7 на 51,3) ± 0,24 %. На етапах ортопедичного лікування та, особливо, під час припасування конструкцій за допомогою апарата «T-Scan III» досягали визначеної норми, прагнучи до ідеалу. Досягнутий комплексним лікуванням стан пародонта й оклюзії утримувався понад 12 місяців, що підтверджено клініко-рентгенологічними показниками.

Висновки. Відновлення правильних оклюзійних співвідношень під контролем апарата «T-Scan III» на ортопедичних етапах комплексного лікування хворих на ГП із включеними дефектами зубних рядів після ініціальної та медикаментозної пародонтальної терапії сприяло швидкій ремісії ГП і забезпечувало профілактику різноманітних ускладнень і стійку стабілізацію патологічного процесу в пародонті.

Ключові слова: генералізований пародонтит, включені дефекти зубних рядів, стоматологічна оклюзія, T-Scan, комплексне лікування.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 281–286

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.2.161521

***E-mail:** a.touch777@gmail.com

Восстановление нормальных окклюзионных соотношений при комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом с включенными дефектами зубных рядов

А. С. Мельничук, Н. М. Рожко, Г. М. Мельничук

Цель работы – восстановление окклюзионных соотношений на ортопедических этапах комплексного лечения больных генерализованным пародонтитом (ГП) хронического течения I и II степени развития с включенными дефектами зубных рядов с помощью аппарата «T-Scan» для достижения стабилизации болезни.

Материалы и методы. Обследованы 55 пациентов в возрасте 20–44 лет: 20 стоматологически здоровых с нормальными окклюзионными соотношениями зубных рядов и 35 больных ГП хронического течения I и II степеней с частичной (1–3) потерей зубов III и IV классов по Кеннеди. После определения состояния окклюзионных соотношений всем больным провели комплексное лечение ГП: осуществляли избирательное пришлифовывание или повышение окклюзионной плоскости композитным материалом под контролем аппарата «T-Scan III», достигая максимально правильного распределения окклюзионных контактов. В то же время проводили местное инструментальное и медикаментозное лечение с использованием антимикробных и противовоспалительных препаратов и медикаментов общего действия, коррегирующих метаболические нарушения, вовнутрь. Далее начинали ортопедическое лечение, замещая дефекты зубных рядов несъемными металлокерамическими конструкциями под контролем аппарата «T-Scan III». Результаты оценивали сразу, через 6 и 12 месяцев.

Результаты. Подтверждено, что в норме распределение жевательного давления между левой и правой частями зубочелюстной системы составляет 50 % на 50 %. Однако установили, что у здоровых окклюзионные соотношения не всегда идеальные, а диапазон колебаний составляет (48,7 на 51,3) ± 0,24 %. На этапах ортопедического лечения и, особенно, во время припасовки конструкций с помощью аппарата «T-Scan III» достигли определенной нормы, стремясь к идеалу. Достигнутое комплексным лечением состояние пародонта и окклюзии удерживалось более 12 месяцев, что подтверждалось клинико-рентгенологическими показателями.

Выводы. Восстановление правильных окклюзионных соотношений под контролем аппарата «T-Scan III» на ортопедических этапах комплексного лечения больных ГП с включенными дефектами зубных рядов после инициальной и медикаментозной пародонтальной терапии, способствовало быстрой ремиссии ГП и обеспечивало профилактику различных осложнений и устойчивую стабилизацию патологического процесса в пародонте.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, включенные дефекты зубных рядов, стоматологическая окклюзия, T-Scan, комплексное лечение.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 281–286

Key words:
periodontitis, dental arch, dental occlusion, T-Scan, treatment.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (2), 281–286

Restoration of normal occlusal relations in the complex treatment of patients with generalized periodontitis and bounded edentulous spaces

A. S. Melnychuk, M. M. Rozhko, H. M. Melnychuk

The aim of the work is to restore occlusal relations during the orthopedic stages of complex treatment in patients with chronic course of generalized periodontitis (GP) of the I and II degree and bounded edentulous spaces using the "T-Scan" system to achieve stable disease.

Materials and methods. A total of 55 patients aged from 20 to 44 years old were examined, including 20 persons with oral health and occlusal equilibration and 35 patients with GP in its chronic phase of the I and II degree presenting with Kennedy classes III and IV partially edentulous situation (1–3). After evaluation of the dental occlusion relationships, all patients were performed a complex treatment of GP by selective grinding or occlusal surface adjustment with a composite material under the control of the apparatus "T-Scan III", achieving the most correct distribution of occlusal contacts. At the same time, the local instrumental and medical treatment using antimicrobial and anti-inflammatory drugs and medicines with systemic effect orally to correct metabolic disorders. This was followed by the orthopedic treatment, restoring the dentition defects with fixed metal-ceramic structures under the control of the "T-Scan III" system. The results of therapy were evaluated immediately, after 6 and 12 months.

Results. We have confirmed that the normal masticating pressure between the left and right parts of the dentofacial system is distributed evenly. However, we have found out, that there are not always ideal occlusion relationships, and the variation range is (48.7 to 51.3) ± 0.24 % in healthy persons. At the stages of orthopedic treatment, and especially fitting denture with the help of the "T-Scan III" system, we have reached the norm determined by us, striving for perfection. The state of periodontium and occlusion achieved after the complex treatment, remained for more than 12 months, that was confirmed by clinico-radiological data.

Conclusions. Restoration of normal occlusal relations under the control of the "T-Scan III" system contributed to rapid GP remission during the orthopedic stages of complex treatment in patients with GP and bounded edentulous spaces after initial and medicamentous periodontal therapy and provided prevention of various complications and long-term stabilization of the pathological process in the periodontium.

Відомо, що при розвитку запальних і дистрофічних змін у пародонті звичайне оклюзійне навантаження починає перевищувати витривалість пародонта і перетворюється з чинника, що стимулює обмінні процеси, у травмувальний. Це порушує трофіку та призводить до пошкодження тканин. Так виникає травматична оклюзія, що спричиняє генералізований пародонтит (ГП), оскільки передчасні контакти можуть бути його пусковим механізмом [1]. При цьому розвивається стан декомпенсації, коли функціональні резерви стають недостатніми, а порушення інтенсивності функціонального навантаження негативно впливає на процеси обміну в пародонті [2–4].

Нерівномірний розподіл жувального навантаження на окремі ділянки зубних рядів у разі ГП призводить до суттєвих оклюзійних порушень і перевантаження одних частин зубокоміркового комплексу та недовантаження інших [5]. І перевантаження (травматична оклюзія), і недовантаження (гіпофункція) пародонта несприятливо діють на стан регіонарного кровообігу, є додатковим чинником ризику прогресування і розвитку ускладнень ГП [6–8]. Одним з основних методів у комплексному лікуванні ГП є вирівнювання оклюзійної площини та силових взаємовідносин між зубними рядами за допомогою шинувальних апаратів або зубних протезів [9]. При цьому важливе значення має своєчасність заміщення дефектів зубних рядів, враховуючи оклюзійні співвідношення [10].

Для вибору правильної конструкції протезу потрібно дуже точно встановити оклюзійні співвідношення, тому спосіб їх оцінювання має важливе значення [11]. Це зумовлює необхідність використання нових і передових методик, зокрема застосування комп'ютеризованого аналізу оклюзії T-Scan (Tekscan) [12,13], який повністю усуває з процесу ухвалення клінічного рішення суб'єктивну складову, як при використанні інших методів оцінювання стану оклюзії [14,15].

Мета роботи

Відновлення міжоклюзійних співвідношень на ортопедичних етапах комплексного лікування хворих на ГП хронічного перебігу I та II ступенів розвитку із включеними дефектами зубних рядів за допомогою апарата «T-Scan».

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 55 соматично здорових пацієнтів віком 20–44 роки: 20 стоматологічно здорових людей із нормальними міжоклюзійними співвідношеннями зубних рядів, 35 хворих на ГП хронічного перебігу I та II ступенів розвитку з частковою втратою зубів. Дефекти зубних рядів відповідали III і IV класам за Кеннеді, кількість втрачених зубів – від 1 до 3. Усі обстежені пацієнти дали інформовану згоду на дослідження з використанням відповідних методик дослідження та медикаментів.

Для оптимізації оклюзійної діагностики та підвищення її точності оклюзійні співвідношення оцінювали за допомогою комп'ютерного аналізу, використовуючи апарат «T-Scan III» фірми Tekscan, Inc., Boston, USA, а отримані дані зберігали в персональному комп'ютері, використовували на різних етапах після лікування та у віддалених термінах (через 6 і 12 місяців) для моніторингу. Методика дослідження оклюзійних контактів детально описана в попередній публікації [16].

Після ретельного клініко-рентгенологічного обстеження у хворих здійснювали вибіркове пришліфовування або підвищення оклюзійної площини композитним матеріалом під контролем апарата «T-Scan III». При цьому досягали максимального розподілу оклюзійних контактів, чим і розвантажували зубощелепну систему. За потреби реставрували зуби, які не брали участі в оклюзійному контакті.

Водночас проводили первинне терапевтичне лікування (т. зв. ініціальну пародонтальну терапію), що включало фазу початкового інструментального лікування (за необхідності здійснювали хірургічне втручання) та фазу медикаментозного лікування, коли місцево застосовували препарати із протизапальною та протимікробною дією (полоскання розчином на основі гекситидину, холінусаліцилату, хлорбутанолу двічі на день протягом 5–7 днів, аплікації на ясна та інстиляції в пародонтальні кишені гелю на основі метранідазолу та хлоргексидину біглюконату на 20–30 хвилин двічі на день протягом 5–7 днів). Загальне медикаментозне лікування передбачало призначення ангіопротектора, антигіпоксанта, антиоксиданта на основі лікарської рослини гінкго білоба по 1 капсулі тричі на добу протягом 1 місяця, а також остеотропного препарату природного походження, що містить осеїн-гідроапатитову сполуку по 1 таблетці 1 раз на добу впродовж 1 місяця [17]. Усунувши запалення у тканинах пародонта, починали ортопедичне лікування, заміщуючи дефекти зубних рядів незнімними металокерамічними конструкціями під контролем апарата «T-Scan III». Встановили, що ортопедичні методи, які використовують для лікування ГП, дають змогу закріпити терапевтичні заходи саме завдяки нормалізації оклюзійних співвідношень, що сприяє усуненню патологічної рухомості зубів і поліпшує кровопостачання та трофіку тканин пародонта [2].

Результати

Відомо, що для оцінювання оклюзійних співвідношень враховують показник збалансованості оклюзії, тобто відсоткове співвідношення оклюзійних контактів зліва та справа в завершальний момент змикання щелеп. У нормі розподіл жувального тиску між лівою та правою частинами зубощелепної системи становить 50 % на 50 %. Таким ідеальним був розподіл оклюзійних співвідношень у обстеженого здорового пацієнта (*рис. 1*), в якого зафарбування на 2D і 3D зображеннях оклюзіограми рівномірне. Вектор сумарної сили в нього, як і належить у нормі, знаходиться в білому овалі й не виходить за його межі, що і характеризує правильність змикання (за даними виробника).

Навіть за відсутності патології в пацієнтів найчастіше спостерігали певне відхилення від цього співвідношення, тому як норму взяли інтервал 50 ± 3 % (з невеликою похибкою), який в обстежених здорових осіб становив у середньому (48,7 на 51,3) ± 0,24 %. При цьому на 2D і 3D зображеннях оклюзіограм площа зафарбовування оклюзійних площин відповідно до кожної групи зубів залишається рівномірною, і вектор сумарної сили розміщується в білому овалі. Отже, на етапах ортопедичного лікування прагнули досягти ідеалу, тому під час припасування конструкцій контролювали оклюзійні співвідношення за допомогою апарата «T-Scan III», досягаючи стану, коли вектор сумарної сили перебував в межах норми – в овалі.

Комплексне лікування сприяло встановленню відразу після лікування рівномірного майже ідеального оклюзійного співвідношення в усіх хворих. Після завершення ортопедичного лікування це співвідношення зберігалося у віддалених термінах спостереження.

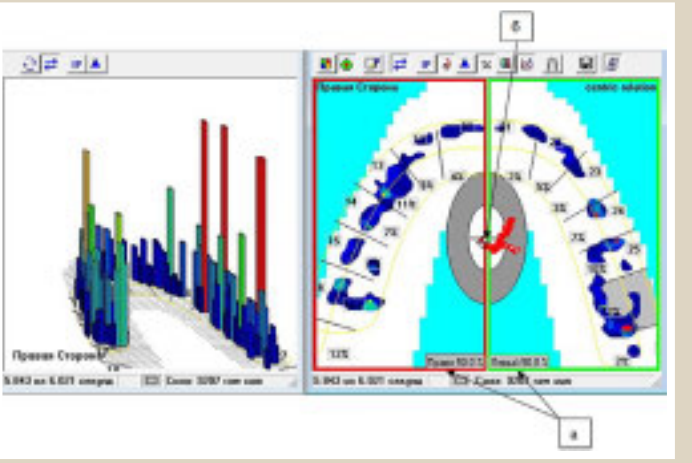


Рис. 1. Дані здорового пацієнта А., 20 років. Норма оклюзійних співвідношень.

а: розподіл оклюзійного співвідношення щелеп 50 % на 50 %; **б:** вектор сумарної сили знаходиться в білому овалі.

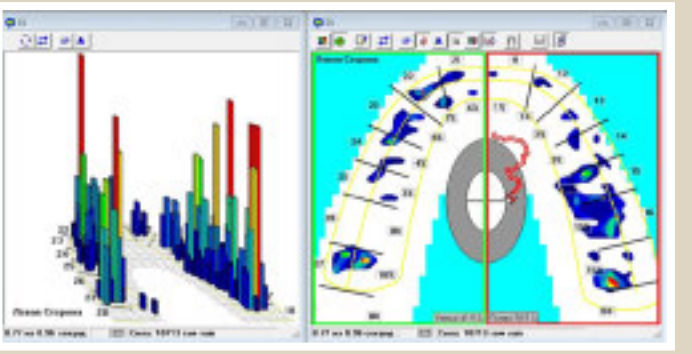


Рис. 2. Дані пацієнта В., 38 років, який хворий на ГП II ступеня, має дефект зубного ряду III класу за Кеннеді (відсутній 26 зуб), до лікування.

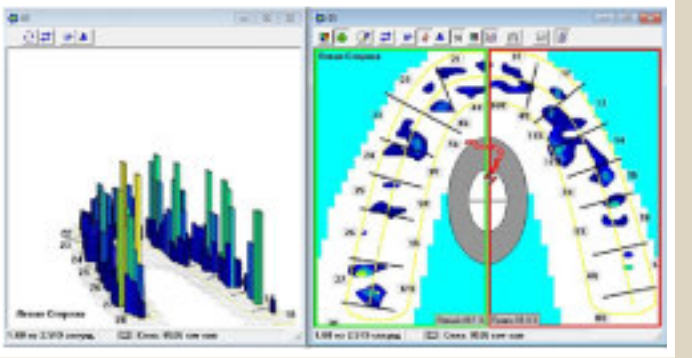


Рис. 3. Дані пацієнта В., 38 років, який хворий на ГП II ступеня та має дефект зубного ряду III класу за Кеннеді (відсутній 26 зуб), після вибіркового пришліфовування.

Для прикладу наводимо оклюзіограми хворих на ГП на етапах ортопедичного лікування. Зокрема, у хворого В. із дефектом зубного ряду III класу за Кеннеді до лікування оклюзійне співвідношення правої та лівої частин щелеп становило 41,5 % на 58,5 %, що вказувало на перевантаження правого боку. Вектор сумарної сили не знаходився в білому овалі. На 3D зображенні виявили супраконтакти в ділянці 17, 15, 22 і 27 зубів (*рис. 2*).

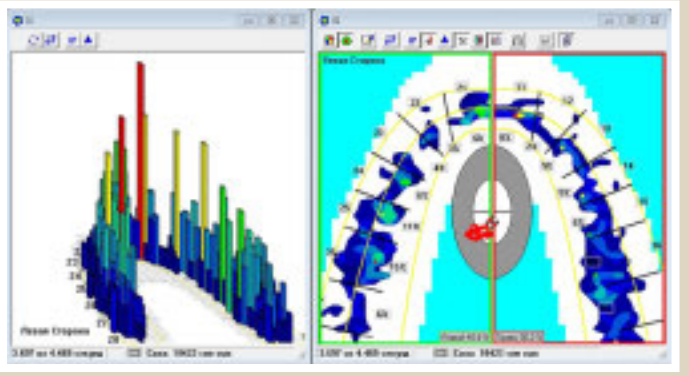


Рис. 4. Дані пацієнта В., 38 років, який хворий на ГП II ступеня та має дефект зубного ряду III класу за Кеннеді, перед фіксацією незнімної ортопедичної конструкції з опорами на 25 і 27 зубах, але до її припасування.

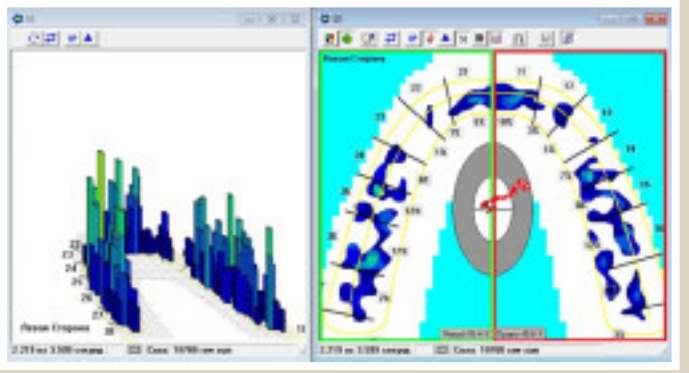


Рис. 5. Дані пацієнта В., 38 років, який хворий на ГП II ступеня та має дефект зубного ряду III класу за Кеннеді, після припасування та фіксації ортопедичної конструкції з опорами на 25 і 27 зубах.

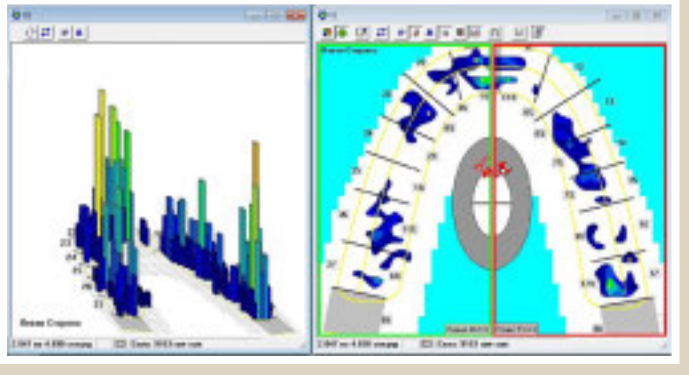


Рис. 6. Дані пацієнта Т., 27 років, який хворий на ГП I ступеня, з дефектом зубного ряду IV класу за Кеннеді (відсутній 12 зуб), до лікування.

Після вибіркового пришліфовування в цього пацієнта розподіл оклюзійного навантаження на правий і лівий боки щелеп досягнув норми – оклюзійне співвідношення становило 48,1 % на 51,9 %, але ідеальне співвідношення (50 % на 50 %) не досягнуте. Супраконтакти не виявлені, вектор сумарної сили знаходився в білому овалі (*рис. 3*).

Перед припасуванням ортопедичної конструкції на оклюзіограмі хворого В. виявили: співвідношення між правим і лівим боками щелеп утримувалося в межах норми (49,8 % на 50,2 %), вектор сумарної сили знаходився в білому овалі, однак знову з'явилися супраконтакти (*рис. 4*).

Після припасування ортопедичної конструкції у хворого В. співвідношення обох боків щелеп наближалося до ідеального, становлячи 50,4 % на 49,6 %, а вектор сумарної сили знаходився в центрі білого овалу. Це засвідчує, що на момент повної оклюзії всі оклюзійні сили розподілилися рівномірно, і підтверджується тим, що на 3D зображенні немає супраконтактів (*рис. 5*).

Отже, такий майже ідеальний розподіл оклюзійного навантаження між правою та лівою частинами щелеп убезпечує ортопедичну конструкцію від сколу кераміки, розцементування коронок на опорних зубах, усуває основний травматичний чинник для тканин пародонта, добре впливає на стан скронево-нижньощелепного суглоба та сприяє досягненню функціонального комфорту у пацієнта.

Нормальних оклюзійних співвідношень за допомогою апарата «T-Scan III» вдалося досягнути і у хворих на ГП із дефектом зубних рядів IV класу за Кеннеді. Як клінічний приклад наводимо оклюзіограму хворого Т., в якого діагностовано ГП I ступеня розвитку та дефект зубного ряду IV класу за Кеннеді. До лікування оклюзійне співвідношення правої та лівої частин щелеп становило 46,6 % на 53,4 %, що вказувало на перевантаження лівого боку. Вектор сумарної сили не знаходився в білому овалі. На 3D зображенні виявили супраконтакти (*рис. 6*).

На етапі вибіркового пришліфовування співвідношення лівого та правого боків щелеп стало 49,9 % на 50,1 %, що засвідчило майже ідеальний розподіл оклюзійних навантажень на щелепи. Вектор сумарної сили перебував в білому овалі. На 3D зображенні супраконтакти не визначили (*рис. 7*).

Після ортопедичного лікування оклюзійне співвідношення правої та лівої частин щелеп становило 47,4 % на 52,6 %. Отже, розподіл оклюзійних навантажень утримався в межах норми. Вектор сумарної сили зберігався в білому овалі (*рис. 8*).

Здійснені дослідження показали, що точне визначення супраконтактів на етапі ортопедичного лікування за допомогою апарата «T-Scan III» як при первинній діагностиці, так і на етапах припасування та фіксації незнімної ортопедичної конструкції сприяє уникненню помилок, зокрема дисгармонії оклюзії. Це можливе завдяки тому, що комп'ютеризована програма T-Scan дає змогу оцінити стан функціональних співвідношень, тиск на оклюзійну поверхню, який виникає при взаємодії зубів верхньої та нижньої щелеп при рухах нижньої щелепи, і часову послідовність виникнення контактів, що дає змогу здійснити «цільове» коректування, результатом якого є точна й передбачувана оклюзія [12] та досягнення майже ідеального співвідношення між лівою та правою частинами зубощелепної системи, приблизно до 50 % на 50 %. Детальний аналіз оклюзії до ортопедичного лікування та усунення негативного впливу оклюзійного фактора під час ортопедичного лікування через планування оклюзійних змін – сучасний і правильний підхід у стоматології [18].

Оклюзійне співвідношення щелеп, яке отримали на завершальному етапі ортопедичного лікування, зберігається тривалий час, забезпечує функціональний комфорт і в комплексі з іншими терапевтичними заходами сприяє тривалій стабілізації патологічного процесу у

тканинах пародонта, що підтверджено клініко-рентгенологічними показниками.

Висновки

Відновлення правильних оклюзійних співвідношень під контролем апарата «T-Scan III» на ортопедичних етапах комплексного лікування хворих на ГП із включеними дефектами зубних рядів після ініціальної та медикаментозної пародонтальної терапії сприяло швидкій ремісії ГП і забезпечувало профілактику різноманітних ускладнень і стійку стабілізацію патологічного процесу в пародонті.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні стану мікроциркуляції тканин пародонта у хворих на ГП із включеними дефектами зубних рядів за допомогою функціональних методів дослідження.

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

Надійшла до редакції / Received: 26.04.2018
Після доопрацювання / Revised: 19.10.2018
Прийнято до друку / Accepted: 30.10.2018

Відомості про авторів:
Мельничук А. С., канд. мед. наук, асистент, доцент каф. стоматології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.
Рожко М. М., д-р мед. наук, професор каф. стоматології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.
Мельничук Г. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячої стоматології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Сведения об авторах:
Мельничук А. С., канд. мед. наук, ассистент, доцент каф. стоматологии, Учебно-научный институт последипломного образования ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.
Рожко Н. М., д-р мед. наук, профессор каф. стоматологии, Учебно-научный институт последипломного образования ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.
Мельничук Г. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. детской стоматологии, ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Information about authors:
Melnychuk A. S., MD, PhD, Assistant, Associate Professor of the Department of Dentistry, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.
Rozhko M. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Dentistry, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.
Melnychuk H. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

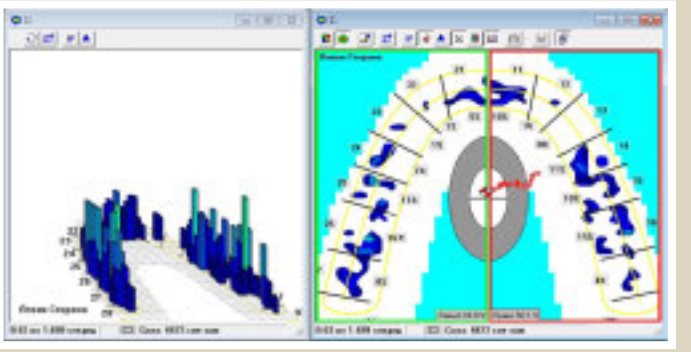


Рис. 7. Дані пацієнта Т., 27 років, який хворий на ГП I ступеня та мав дефект зубного ряду IV класу за Кеннеді (відсутній 12 зуб), після вибіркового пришліфовування.

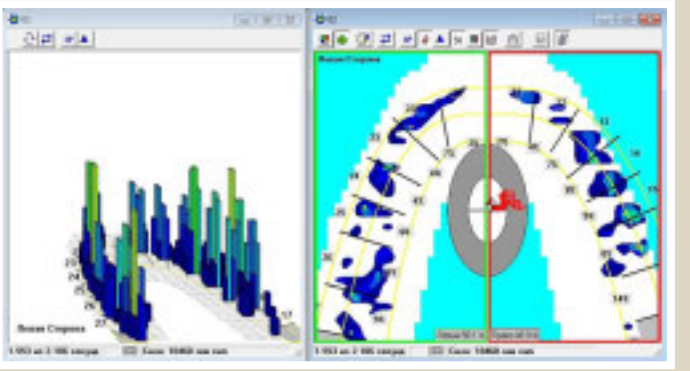


Рис. 8. Дані пацієнта Т., 27 років, який хворий на ГП I ступеня, з дефектом зубного ряду IV класу за Кеннеді, відразу після ортопедичного лікування з опорами на 11 і 13 зубах.

Список літератури

[1] Янушевич О.О. Влияние окклюзионной травмы на развитие заболеваний пародонта / О.О. Янушевич, Г.С. Рунова, А.Д. Гончаренко // Российская стоматология. – 2009. – Т. 2. – №3. – С. 16–19.
[2] Виявлення ролі оклюзійних взаємовідношень у патогенезі генералізованого пародонтиту на ранніх стадіях захворювання / В.П. Неспрядько, Н.В. Лисейко, П.П. Топка, Д.К. Гуща // Український стоматологічний альманах. – 2011. – №2. – С. 57–59.
[3] Лещук Л.С. Метод комплексного терапевтично-ортопедичного лікування хронічного генералізованого пародонтиту середнього ступеня важкості / Л.С. Лещук, М.О. Сорока // Практична медицина. – 2008. – Т. XIV. – №1. – С. 98–101.
[4] Брагин Е.А. Роль окклюзионных нарушений в развитии заболеваний височно-нижнечелюстного сустава, дисфункций жевательных мышц и заболеваний пародонта / Е.А. Брагин, А.А. Долгалев, Н.В. Брагарева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №1. – С. 103–109.
[5] Жегулович З.Є. Взаємозв'язок між проявами оклюзійної дисгармонії у пацієнтів з захворюваннями пародонта на ранніх стадіях розвитку / З.Є. Жегулович // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 4. – Т. 2(114). – С. 318–323.
[6] Ожоган З.Р. Клініка, діагностика та ортопедичні методи лікування захворювань пародонта / З.Р. Ожоган, О.І. Бульбук, О.В. Бугерчук. – Івано-Франківськ, 2008. – 228 с.
[7] Asavavorarit N. Characterization of Physiologic Occlusion / N. Asavavorarit, S. Mitrirrattanakul // M. Dent J. – 2014. – Vol. 34. – №3. – P. 263–269.
[8] Стоматологія : підручник : у 2 кн. – К. : Медицина, 2013. – Кн. 1 / М.М. Рожко, З.Б. Попович, В.Д. Куроєдова та ін. ; за ред. М.М. Рожка. – 872 с.
[9] Handbook of Research on Computerized Occlusal Analysis Technology Application in Dental Medicine / Ed. by R.B. Kerstein. – Global Book series (AMTCP), 2015. – 250 p.
[10] Біда О.В. Патологічні зміни оклюзії, обумовлені частковою втратою зубів, ускладненою зубощелепними деформаціями / О.В. Біда // Вісник стоматології. – 2016. – №4. – С. 34–37.
[11] Коіс Дж. Функціональна оклюзія: лікування з науковим підходом [Електронний ресурс] / Дж. Коіс. – Режим доступу: http://mediclab.com.ua/index.php?newsid=13685
[12] Neff A.W. Using Computerized Occlusal Analysis / A.W. Neff // Inside Dentistry. – 2009. – Vol. 5. – Issue 1.
[13] Solow R. Computerized digital occlusal analisis of occlusal splints / R. Solow // www.ineedce.com. – 2013. – P. 1–8.
[14] Юрченко С.Ю. T-Scan в диагностике неврогенных заболеваний полости рта / С.Ю. Юрченко, А.В. Шумский, А.А. Мацкевич // Клиническая стоматология. – 2011. – №2. – С. 76–78.

[15] Федорова О.В. Можливості використання системи комп'ютерного аналізу оклюзійних контактів при ортопедичному лікуванні пацієнтів із вторинними зубощелепними деформаціями (огляд літератури) / О.В. Федорова // Український стоматологічний альманах. – 2017. – №3. – С. 49–52.
[16] Мельничук А.С. Использование аппарата «T-Scan III» при комплексном лечении генерализованного пародонтита у пациентов с включенными дефектами зубных рядов / А.С. Мельничук, Н.М. Рожко // Стоматолог. Минск. – 2013. – №1(8). – С. 25–29.
[17] Пат. на корисну модель №74632, МПК A61K 6/00, A61P1/02. Спосіб лікування генералізованого пародонтиту / А.С. Мельничук, Г.М. Мельничук, М.М. Рожко та ін. – № u2012 03191, заявл. 19.03.2012; опубл. 12.11.2012 // Бюлетень. – №21.
[18] Жегулович З.Є. Клінічна характеристика дентальної оклюзії після відновлення у конформативному підході / З.Є. Жегулович // Новини стоматології. – 2015. – №2(83). – С. 18–23.

References

[1] Ianushevich, O. O., Runova, G. S., & Goncharenko, A. D. (2009) Vliyanie okklyuzionnoj travmy na razvitie zabolevanij parodonta [Effect of occlusal trauma on the development of periodontal pathology]. *Rossiyskaya stomatologiya,* 2(3), 16–19 [in Russian].
[2] Nespriadko, V. P., Lyseiko, N. V., Topka, P. P., & Hushcha, D. K. (2011) Vyiavlennia roli okliuzyvnykh vzaiemovidnoshen u patohenezi heneralizovanoho parodontytu na rannikh stadiiakh zakhvoriuvannia [Detection of the role of occlusive relationships in the pathogenesis of generalized periodontitis in the early stages of the disease]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh,* 2, 57–59. [in Ukrainian].
[3] Leshchuk, L. S., & Soroka, M. O. (2008) Metod kompleksnoho terapevtychno-ortopedychnoho likuvannia khronichnoho heneralizovanoho parodontytu serednoho stupenia vazhkosti [Method of complex therapeutic-orthopedic treatment of chronic generalized periodontitis of moderate severity]. *Praktychna medytsyna,* 1, 98–101. [in Ukrainian].
[4] Bragin, E. A., Dolgalev, A. A., & Bragareva, N. V. (2014) Rol' okklyuzionnykh narushenij v razvitii zabolevanij visochno-nizhnechelyustnogo sustava, disfunkcii zhevatel'nykh myshc i zabolevanij parodonta [The role of occlusal disorders in the development of diseases of temporomandibular joint dysfunction masticatory muscles and periodontal disease]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya,* 1, 103–109. [in Russian].
[5] Zhegulovich, Z. Ye. (2014) Vzaiemozv'iazok mizh proiavamy okliuziinoi dysharmonii u patsiientiv z zakhvoriuvanniamy parodonta na rannikh stadiiakh rozvytku [Relationship between manifestations of occlusion disharmony in patients with periodontal diseasesat the early stages of development]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny,* 4, 2(114), 318–323 [in Ukrainian].
[6] Ozhohan, Z. R., Bulbuk, O. I., & Buherchuk, O. V. (2008) *Klinika, diahnostyka ta ortopedychni metody likuvannia zakhvoriuvan parodonta [Clinic, diagnostic and orthopedic methods of treatment of periodontal diseases].* Ivano-Frankivsk. [in Ukrainian].
[7] Asavavorarit, N., & Mitrirrattanakul, S. (2014) Characterization of Physiologic Occlusion. *M. Dent J.,* 34(3), 263–269.
[8] Rozhko, M. M., Popovych, Z. B., Kuroiedova, V. D., Mykhailenko, T. M., Paliichuk, I. V., Ornatta, H. S., et al. (2013) Stomatolohiia [Dentistry]. (Vol. 1). Kyiv: Medytsyna. [in Ukrainian].
[9] Kerstein, R. B. (2015) Handbook of Research on Computerized Occlusal Analysis Technology Application in Dental Medicine. Global Book series (AMTCP).
[10] Bida, O. V. (2016) Patolohichni zminy okliuzii, obumovleni chastkovoiu vtratoiu zubiv, uskladnenoiu zuboshchelepnymy deformatsiiamy [Pathological changes of occlusion caused by partial losses of teeth, complicated by teeth deformations]. *Visnyk stomatolohii,* 4, 34–37 [in Ukrainian].
[11] Cois, J. Funktsionalna okliuziia: likuvannia z naukovym pidkhodom [Functional occlusion: treatment with the help of scientific approach]. Retrieved from http://mediclab.com.ua/index.php?newsid=13685.
[12] Neff, A. W. (2009) Using Computerized Occlusal Analysis. *Inside dentistry,* 5(1).
[13] Solow, R. (2013) Computerized digital occlusal analysis of occlusal splints. Retrieved from www.ineedce.com.
[14] Yurchenko, S. Yu., Shumskij, A. V., & Mackevich, A. A. (2011) T-Scan v diagnostike nevrogennykh zabolevanij polosti rta [T-Scan in the diagnosis of neurogenic diseases of the oral cavity]. *Klinicheskaya stomatologiya,* 2, 76–78. [in Russian].
[15] Fedorova, O. V. (2017) Mozhlyvosti vykorystannia systemy komp'iuternoho analizu okliuziinykh kontaktiv pry ortopedychnomu likuvanni patsiientiv iz vtorynnymy zuboshchelepnymy deformatsiiamy (ohliad literatury) [Possibilities of the use of the system of computer analysis of occlusal contacts during orthopedic treatment of patients with secondary dento-facial deformations (review of literature)]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh,* 3, 49–52. [in Ukrainian].
[16] Melnichuk, A. S., & Rozhko, N. M. (2013) Ispol'zovanie apparata "T-Scan III" pri kompleksnom lechenii generalizovannogo parodontita u pacientov s vklyuchennymi defektami zubnykh ryadov [The use of "T-Scan III" in complex treatment of generalized parodontitis * in bounded partially edentulous patients]. *Stomatolog. Minsk,* 1(8), 25–29. [in Russian].
[17] Melnychuk, A. S., Melnychuk, H. M., Rozhko, M. M., Kateryniuk, V. Yu., Kashivska, R. S., Ostapiak, I. Z., & Melnychuk, S. S. (patentee) (2012) Patent Ukrainy na korysnu model №74632, MPK A61K 6/00, A61R1/02. Sposib likuvannia heneralizovanoho parodontytu [Patent of Ukraine on utility model №74632, IPC A61K 6/00, A61P1/02. Method of the generalized periodontitis treatment]. *Biulleten,* 21. [in Ukrainian].
[18] Zhehulovych, Z. Ye. (2015) Klinichna kharakterystyka dentalnoi okliuzii pislia vidnovlennia u konformatyvnomu pidkhodi [Clinical characteristics of dental occlusion after recovery in the conformational approach]. *Novyny stomatolohii,* 2(83), 18–23. [in Ukrainian].