

Запорожский медицинский журнал



Том 22, № 2(119), март – апрель 2020 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 (Запорожье)
проф. М.Н. Алёхин (Москва, Россия)
академик НАМН Украины, проф. М.А. Андрейчин (Тернополь)
проф. И.Ф. Беленичев (Запорожье)
проф. И.Н. Бондаренко (Днепро)
проф. Маргус Виигимаа (Таллинн, Эстония)
проф. М.Л. Головаха (Запорожье)
проф. М.Н. Долженко (Киев)
проф. Н.Г. Завгородняя (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Запорожан (Одесса)
проф. Луциуш Запрукто (Познань, Польша)
проф. Марек Зентек (Вроцлав, Польша)
проф. А.Г. Каплаушенко (Запорожье)
проф. В.Н. Клименко (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Коваленко (Киев)
проф. С.И. Коваленко (Запорожье)
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. И.А. Мазур (Запорожье)
проф. Кишиштоф Наркевич (Гданьск, Польша)
проф. С.Н. Недельская (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.З. Нетяженко (Киев)
акад. НАМН, чл.-кор. НАН Украины, проф. А.С. Никоненко
проф. Петер Нильссон (Мальмё, Швеция)
проф. Джаннаро Пагано (Неаполь, Италия)
проф. А.И. Панасенко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днепро)
проф. Ю.М. Степанов (Днепро)
проф. В.Д. Сыволап (Запорожье)
проф. В.А. Туманский (Запорожье)
проф. Генриетта Фаркаш (Будапешт, Венгрия)
акад. НАМН Украины, проф. Ю.И. Фещенко (Киев)
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 (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.N. Alekhin (Moscow, Russia)
M.A. Andreichyn (Ternopil, Ukraine)
I.F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
I.M. Bondarenko (Dnipro, Ukraine)
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)
M.N. Dolzhenko (Kyiv, Ukraine)
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)
Yu.I. Feshchenko (Kyiv, Ukraine)
M.L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
A.H. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Klymenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O.V. Korkushko (Kyiv, Ukraine)
N.A. Korzh (Kharkiv, Ukraine)
S.M. Koval (Kharkiv, Ukraine)
S.I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Kovalenko (Kyiv, Ukraine)
O.A. Kozolkin (Zaporizhzhia, Ukraine)
H.O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Lisovyi (Kharkiv, Ukraine)
I.A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)
S.M. Nedelska (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.Z. Netiazhenko (Kyiv, Ukraine)
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)
O.S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
O.I. Panasenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
T.O. Pertseva (Dnipro, Ukraine)
Yu.M. Stepanov (Dnipro, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland)
V.O. Tumanskyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)
V.M. Zaporozhan (Odesa, Ukraine)
Lucjusz Zaprutko (Poznan, Poland)
N.H. Zavorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)
Marek Ziętek (Wroclaw, Poland)

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 категории «А»,
в котором публикуются результаты
диссертаций на соискание учёных
степеней доктора философии,
доктора и кандидата наук.
Область знаний –
охрана здоровья (22);
специальности: медицина – 222,
педиатрия – 228, стоматология –
221, фармация, промышленная
фармация – 226
(приказ МОН Украины
№ 1301 от 15.10.2019 г.)

Журнал включён в

WEB OF SCIENCE[®]

и другие международные
научометрические базы данных.
Статьи рецензируются
по процедуре Double-blind.

Лицензия Creative Commons



Рекомендован к печати

Учёным советом ЗГМУ,
протокол № 8 от 10.03.2020 г.
Подписан в печать
23.03.2020 г.

Редакция:

Начальник редакционно-
издательского отдела
В. Н. Миклашевский
Литературный редактор
О. С. Савеленко
Технический редактор
Ю. В. Полулан
Верстка А. Н. Писарева

Адрес редакции и издателя:

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

Отпечатан

в типографии ООО «Х-ПРЕСС».
69068, г. Запорожье,
ул. Круговая, д. 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свидетельство о госрегистрации
АОО №198468 от 01.07.1999 г.
Формат 60x84/8.
© Бумага мелованная,
бескислотная. Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 3/20.

Zaporozhye Medical Journal

Volume 22 No. 2 March – April 2020

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

Submit papers are peer-reviewed

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

© Запорожский медицинский журнал, 2020

Оригинальные исследования

Лашкул Д. А.

Вплив статинів на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з дисфункцією нирок

Буряк В. В., Візір В. А., Деміденко О. В.

Генетичні детермінанти ліпідних аберацій у хворих на гіпертонічну хворобу

Бабак О. Я., Лапшина К. А.

Вивчення фактора росту фібробластів 21 у хворих із коморбідністю неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби

Матковська Н. Р., Вірстюк Н. Г., Балан У. В.

Оцінювання коморбідності у хворих на алкогольний цироз печінки в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки

Кривенко В. І., Світлицька О. А.

Особливості клінічного перебігу та кардіо-респіраторного моніторингу хворих на обструктивне апное сну та гастроезофагеальну рефлюксну хворобу

Круть Ю. Я., Земляна Н. А.

Маркери проліферації та ангиогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки

Должикова О. В., Єрьоменко Р. Ф., Козар В. В., Литвинова О. М.

Рівень сироваткових і вагінальних імуноглобулінів при експериментальному вагініті та за умов фармакологічної корекції

Ривак Т. Б., Непийвода О. М., Коваль А. Я.

Фармацевтична опіка при симптомах алергії під час вагітності та лактації: раціональний вибір і застосування антигістамінних лікарських засобів

Білецька Е. М., Онул Н. М., Антонова О. В., Главацька В. І., Землякова Т. Д., Головкова Т. А., Калінічева В. В., Безуб О. В.

Біохімічні зміни в організмі дітей як предиктори мікросатурнізму

Шумна Т. Є., Недельська С. М., Михалюк Є. Л., Малахова С. М., Дорошенко Е. Ю., Черненко О. Є., Шишкін М. А., Шаповалова І. В.

Основні аспекти фізичної терапії дітей із бронхіальною астмою

Недельська С. М., Акулова О. Ю., Шумна Т. Є.

Увага як базова складова когнітивних функцій мозку та її особливості в дітей із бронхіальною астмою

Original research

148 Lashkul D. A.

Impact of statins on long-term prognosis in patients with ischemic chronic heart failure with renal dysfunction

154 Buriak V. V., Vizir V. A., Demidenko O. V.

Genetic determinants of lipid aberrations in patients with essential hypertension

161 Babak O. Ya., Lapshyna K. A.

The fibroblasts growth factor 21 study in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension comorbidities

166 Matkovska N. R., Virstiuik N. H., Balan U. V.

Evaluation of comorbidity in patients with alcoholic cirrhosis of the liver associated with non-alcoholic fatty liver disease

174 Kryvenko V. I., Svitlytska O. A.

Clinical course and cardio-respiratory monitoring of patients with obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease

181 Krut Yu. Ya., Zemliana N. A.

Markers of proliferation and angiogenesis in endometrial hyperplastic processes combined with uterine fibroids

186 Dolzhykova O. V., Yeromenko R. F., Kozar V. V., Lytvynova O. M.

The level of serum and vaginal immunoglobulins in experimental vaginitis and its pharmacological correction

192 Ryvak T. B., Nepyivoda O. M., Koval A. Ya.

Pharmaceutical care for symptoms of allergy during pregnancy and lactation: rational choice and use of antihistamines

200 Biletska E. M., Onul N. M., Antonova O. V., Hlavatska V. I., Zemliakova T. D., Holovkova T. A., Kalinicheva V. V., Bezub O. V.

Biochemical changes in the organism of children as predictors of microsaturnism

206 Shumna T. Ye., Nedelska S. M., Mykhaliuk Ye. L., Malakhova S. M., Doroshenko E. Yu., Chernenko Ye. O., Shyshkin M. A., Shapovalova I. V.

The main aspects of physical therapy in children with bronchial asthma

215 Nedelska S. M., Akulova O. Yu., Shumna T. Ye.

Attention as the basic component of cognitive functions of the brain and its features in children with bronchial asthma

Оригинальные исследования

Ясінський Р. М., Разнатовська О. М.

Зміни рівнів адипокінів у хворих на неефективно лікований уперше діагностований туберкульоз легень

**Льовкін О. А., Перцов В. І.,
Лур'є К. І.**

Ефективність і безпека застосування периферичної регіонарної анестезії в невідкладній травматології

**Долгополов О. В., Ярова М. Л.,
Безрученко С. О.**

Ретроспективний аналіз лікування хворих із вивихом акроміального кінця ключиці спеціалізованою пластиною

**Матвійчук Б. О., Бохонко Р. Л., Федчишин Н. Р.,
Цимбала О. П., Федоришин Т. М., Ліщенко І. В.**

Клінічне значення D-димерів крові при тромбозі глибоких вен нижніх кінцівок у пацієнтів із тяжкою поєднаною травмою живота

**Михалюк Є. Л., Потапенко М. С., Гороховський Є. Ю.,
Гуніна Л. М., Головащенко Р. В.**

Особливості вегетативного забезпечення центральної гемодинаміки і фізичної працездатності пловців-спринтерів високої кваліфікації

Демченко А. В., Бірюк В. В.

Особливості психоемоційного стану та когнітивних функцій у пацієнтів із ранніми стадіями хвороби Паркінсона

**Кречун А. В., Михайленко О. О., Ковальов В. М.,
Буйдін Ю. В., Осолодченко Т. П.**

Гідроксикоричні кислоти в сировині гібридних бородатих півників

**Музыка-Стефанчук О. А., Отрадна О. О., Данченко Т. В.,
Музыка Л. А., Савенкова В. Г.**

Публічні адміністративні послуги у сфері охорони здоров'я

Обзоры

Степанов Ю. М., Філіппова О. Ю.

Еволюція уявлень про неалкогольну жирову хворобу печінки: від ризику до катастрофи

Поясник І. М.

Складнощі діагностики в пацієнтів із припущенням про інфікування нейробореліозом

Клинический случай

Івахів О. Л., Вишнеvsька Н. Ю.

Клінічні випадки нетипового та тяжкого перебігу ботулізму

Original research

220 Yasinskyi R. M., Raznatovska O. M.

Changes in the levels of adipokines in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in case of treatment failure

**226 Lovkin O. A., Pertsov V. I.,
Lurie K. I.**

Efficiency and safety of peripheral regional anesthesia application in urgent traumatology

**231 Dolhopolov O. V., Yarova M. L.,
Bezruchenko S. O.**

Retrospective analysis of patients with acromioclavicular joint dislocation treated with a specialized plate

**240 Matviichuk B. O., Bokhonko R. L., Fedchyshyn N. R.,
Tymbala O. P., Fedoryshyn T. M., Lishchenko I. V.**

Clinical value of blood D-dimers in lower extremity deep venous thrombosis in patients with severe combined abdominal trauma

**245 Mykhaliuk Ye. L., Potapenko M. S., Horokhovskiy Ye. Yu.,
Hunina L. M., Holovashchenko R. V.**

Characteristics of autonomic maintenance of central hemodynamics and physical working capacity in highly qualified sprint swimmers

250 Demchenko A. V., Biriuk V. V.

Psychoemotional and cognitive characteristics in patients at the early stages of Parkinson's disease

**256 Krechun A. V., Mykhailenko O. O., Kovalov V. M.,
Buidin Yu. V., Osolodchenko T. P.**

Hydroxycinnamic acids in the raw material of hybrid bearded iris

**261 Muzyka-Stefanchuk O. A., Otradnova O. O.,
Danchenko T. V., Muzyka L. A., Savenkova V. H.**

Public administrative services in health care

Review

267 Stepanov Yu. M., Filippova O. Yu.

Evolving ideas on non-alcoholic fatty liver disease: from risk to catastrophe

275 Poiasnyk I. M.

Diagnostic challenges in patients with suspected Lyme neuroborreliosis

Case report

281 Ivakhiv O. L., Vyshnevskaya N. Yu.

Clinical cases of atypical and severe botulism

Вплив статинів на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу з дисфункцією нирок

Д. А. Лашкул*

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:
серцева
недостатність,
стати́ни, нирки.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 148-153

*E-mail:
lashkuld@gmail.com

Мета роботи – дослідити віддалені наслідки включення в базисну терапію статинів у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) ішемічного ґенезу з дисфункцією нирок.

Матеріали та методи. У дослідження після отримання інформованої згоди залучили 383 особи (81,9 % чоловіків), які хворі на ХСН ішемічного ґенезу II–IV функціонального класу, медіана віку – 59 [53; 66] років. Пацієнтів поділили на дві групи: 1 – 140 хворих (81,4 % чоловіків) на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ (ХСНзФВ) і дисфункцією нирок, 2 група – 243 хворих (82,3 % чоловіків) на ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ (ХСНзбФВ) і дисфункцією нирок. Як гіполіпідемічний засіб хворі отримували аторвастатин або розувастатин.

Результати. Встановили, що включення статинів у базисну терапію хворих на ХСНзФВ і дисфункцією нирок призводить до зниження ризику виникнення кумулятивної кінцевої точки на 51 % (відносний ризик (ВР) 0,49; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,26–0,91; $p < 0,05$) з перевагою на користь групи застосування аторвастатину порівняно з розувастатином (ВР 0,37; 95 % ДІ 0,21–0,69; $p < 0,001$). У хворих на ХСНзбФВ із дисфункцією нирок при включенні статинів у базисну терапію визначили тільки тенденцію до зниження ризику настання кумулятивної кінцевої точки (ККТ) (ВР 0,62; 95 % ДІ 0,15–2,51; $p > 0,05$).

Висновки. У хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ і дисфункцією нирок включення статинів (переважно аторвастатину) в комплексне лікування супроводжувалося зниженням ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки, повторної госпіталізації з приводу гострої декомпенсації ХСН. У хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ за наявності дисфункції нирок під час вибору гіполіпідемічного препарату перевагу слід надавати аторвастатину для зменшення ризику досягнення ККТ.

Key words:
heart failure,
statins, kidney.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (2), 148-153

Impact of statins on long-term prognosis in patients with ischemic chronic heart failure with renal dysfunction

D. A. Lashkul

The aim of the study was to investigate the long-term effects of the inclusion in the basic therapy of statins in patients with ischemic chronic heart failure with renal dysfunction.

Materials and methods. The study, after obtaining informed consent, involved 383 patients with ischemic CHF of II-IV functional class, median age – 59 [53; 66] years (men – 81.9 %). Patients were divided into two groups: group 1 – 140 patients (81.4 % of men) with ischemic CHF with reduced EF (HFrEF) and renal dysfunction, group 2 – 243 patients (82.3 % of men) with ischemic CHF with preserved EF (HFpEF) and renal dysfunction. As a hypolipidemic agent, patients received atorvastatin or rosuvastatin.

Results. It was found that the inclusion of statins in the basic therapy for patients with HFrEF and renal dysfunction leads to a 51 % reduction in the risk of cumulative endpoint (relative risk (RR) of 0.49; 95 % confidence interval (CI) of 0.26–0.91; $P < 0.05$) with preference for atorvastatin group versus rosuvastatin (RR 0.37; 95 % CI 0.21–0.69; $P < 0.001$). In patients with HFpEF and renal dysfunction using statins in the basic therapy, there was only a tendency to reduce the risk of cumulative endpoint (RR 0.62; 95 % CI 0.15–2.51; $P > 0.05$).

Conclusions. In patients with ischemic CHF with reduced EF and renal dysfunction, the inclusion of statins (mainly atorvastatin) in the complex treatment is associated with a reduced risk of developing a cumulative endpoint, re-hospitalization for acute HF decompensation. Patients with ischemic CHF with preserved EF in the presence of renal dysfunction, atorvastatin should be given preference in the choice of hypolipidemic drug in order to reduce the risk of achieving cumulative endpoint.

Ключевые слова:
сердечная
недостаточность,
стати́ны, почки.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 148-153

Влияние статинов на отдаленный прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с дисфункцией почек

Д. А. Лашкул

Цель работы – изучить отдаленные последствия включения в базисную терапию статинов у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с дисфункцией почек.

Материалы и методы. В исследование после получения информированного согласия включены 383 больных (81,9 % мужчин) ХСН ишемического генеза II–IV функционального класса, медиана возраста – 59 [53; 66] лет. Пациенты разделены на две группы: 1 – 140 больных (81,4 % мужчин) ХСН ишемического генеза со сниженной ФВ (ХСНсФВ) и дисфункцией почек, 2 группа – 243 больных (82,3 % мужчин) ХСН ишемического генеза с сохраненной ФВ (ХСНсохрФВ) и дисфункцией почек. В качестве гиполлипидемического средства больные получали аторвастатин или розувастатин.

Результаты. Установлено, что включение статинов в базисную терапию больных ХСНсФВ и дисфункцией почек приводит к снижению риска возникновения кумулятивной конечной точки на 51 % (относительный риск (ОР) 0,49; 95% до-

верительный интервал (ДИ) 0,26–0,91; $p < 0,05$) с перевесом в пользу группы применения аторвастатина по сравнению с розувастатином (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,21–0,69; $p < 0,001$). У больных ХСНсохрФВ и дисфункцией почек при включении статинов в базисную терапию получена лишь тенденция к снижению риска наступления кумулятивной конечной точки (ККТ) (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,15–2,51; $p > 0,05$).

Выводы. У больных ХСН ишемического генеза со сниженной ФВ и дисфункцией почек включение статинов (преимущественно аторвастатина) в комплексное лечение сопровождается снижением риска развития кумулятивной конечной точки, повторной госпитализации по поводу острой декомпенсации ХСН. У больных ХСН ишемического генеза с сохраненной ФВ при наличии дисфункции почек при решении вопроса выбора гиполлипидемического препарата предпочтение следует отдавать аторвастатину для уменьшения риска достижения ККТ.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – важлива медико-соціальна проблема сьогодення [1]. Коморбідна патологія, а саме наявність ниркової дисфункції, обтяжує перебіг ХСН та унеможливає екстраполяцію наукових даних на всю популяцію хворих [2,3]. Сучасне лікування має на меті покращення якості та тривалості життя хворих. До прогноз-модифікувальних засобів у хворих на ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка належать інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ), бета-адреноблокатори та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) [1]. Статини зарекомендували себе як засоби, що знижують рівень ліпопротеїдів низької щільності і впливають на прогноз за наявності ішемічної хвороби серця незалежно від вихідного рівня ліпідного профілю [4]. Але досі є суперечливі дані щодо можливості ефективного та безпечного застосування цієї групи препаратів у хворих на хронічну серцеву недостатність [5]. До того ж донині немає доказової бази щодо застосування жодного фармакологічного засобу у пацієнтів зі збереженою фракцією викиду [1]. Отже, актуальним є оцінювання використання статинів як ліпідзнижувальних і прогноз-модифікувальних препаратів у хворих на ХСН ішемічного генезу з різним фенотипом.

Мета роботи

Дослідити віддалені наслідки включення в базисну терапію статинів у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з дисфункцією нирок.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили відповідно до стандартів належної клінічної практики та принципів Гельсінської декларації на базі відділення аритмій та серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради.

У відкрите проспективне дослідження після отримання інформованої згоди залучили 383 особи, які хворі на ХСН ішемічного генезу II–IV функціонального класу, медіана віку – 59 [53; 66] років (81,9 % чоловіків). Пацієнтів поділили на дві групи: 1 – 140 хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ (ХСНзнФВ) і дисфункцію нирок: 114 (81,4 %) чоловіків і 26 (28,6 %) жінок, медіана віку – 60 [54; 68] років; 2 група – 243 хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ (ХСНзбФВ) і дисфункцію нирок: 200 (82,3 %) чоловіків і 43 (17,7 %) жінки, медіана віку – 58 [52; 65] років.

Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Супутня артеріальна гіпертензія в анамнезі встановлена у 336 (87,7 %) хворих, дисліпідемія – у 306 (79,9%),

інфаркт міокарда – у 271 (70,5 %), стабільна стенокардія – у 209 (54,6 %), тютюнопаління – у 105 (27,4 %), фібриляція передсердь – у 79 (20,6 %), цукровий діабет – у 73 (19,1 %), інвазивні коронарні втручання – у 110 (28,7 %).

ХСН діагностували за сучасними настановами з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, систолічну дисфункцію визначали при фракції викиду ЛШ ≤ 45 %. Усі пацієнти отримували стандартну базисну терапію хронічної серцевої недостатності [6]. У групі ХСНзнФВ 118 пацієнтів отримували статини, 22 особи внаслідок різних причин не приймали ці препарати. У групі ХСНзбФВ 233 пацієнти отримували статини, 10 хворих з різних причин не приймали статини.

Для оцінювання віддалених наслідків визначили тверді клінічні кінцеві точки (ККТ): повторний інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, раптову коронарну смерть, випадки госпіталізації, що пов'язані з серцевою недостатністю, зареєстровані протягом 3 років після підписання інформованої згоди. Статистичне опрацювання даних проводили за допомогою пакета статистичних програм «Statistica for Windows 13» (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Усі дані наведені як середнє значення (М), стандартне відхилення ($\pm SD$), медіана (Me), міжквартильний інтервал (МКІ). Для оцінювання функції виживання використали метод множинних оцінок Каплана–Мейєра. Для порівняння виживання у групах використовували лог-ранговий тест. Відмінності вважали вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Результати

Вплив фармакотерапії на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з дисфункцією нирок. Аналізуючи вплив фармакотерапії, встановили: додавання до стандартної терапії хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ і ДН статинів (рис. 1) призводить до зниження ризику виникнення комбінованої кінцевої точки на 51 % (відносний ризик (ВР) 0,49; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,26–0,91; $p < 0,05$).

Додатково здійснили аналіз ефективності застосування різних доз статинів. Не отримали дані щодо позитивного ефекту збільшення інтенсивності статинотерапії (рис. 2). Втім встановили суттєві відмінності між окремими молекулами статинів. За результатами лог-ранк тесту (рис. 3), виживаність краща у групі застосування аторвастатину порівняно з розувастатином (ВР 0,37; 95 % ДІ 0,21–0,69; $p < 0,001$).

Окремо виконали аналіз впливу фармакотерапії на ризик госпіталізації з приводу декомпенсації хронічної серцевої недостатності. У випадку включення статинів (ВР 0,32; 95 % ДІ 0,14–0,72; $p < 0,01$) зменшувалася потреба в госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН ішемічного ґенезу у хворих зі зниженою фракцією викиду ЛШ (рис. 4).

Вплив фармакотерапії на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка з

дисфункцією нирок. Окремо проаналізували результати фармакотерапії з включенням статинів у базисну терапію хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ і дисфункцією нирок.

Виявили тенденцію до зниження ризику настання ККТ (ВР 0,62; 95 % ДІ 0,15–2,51; $p > 0,05$). Однак, зіставляючи молекули, встановили, що призначення аторвастатину (рис. 5) асоціюється зі статистично вірогідним зниженням ризику (ВР 0,18; 95 % ДІ 0,08–0,42; $p < 0,001$).

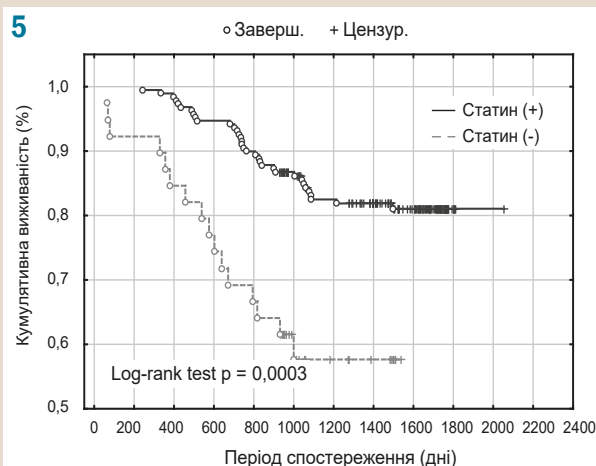
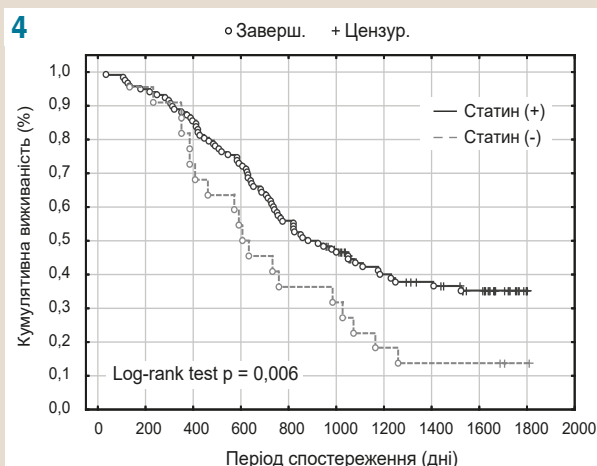
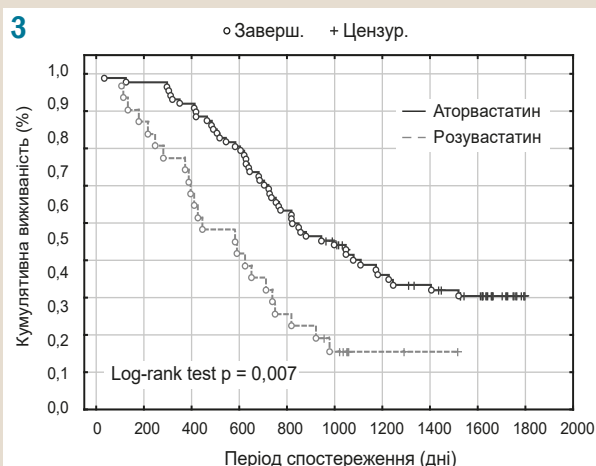
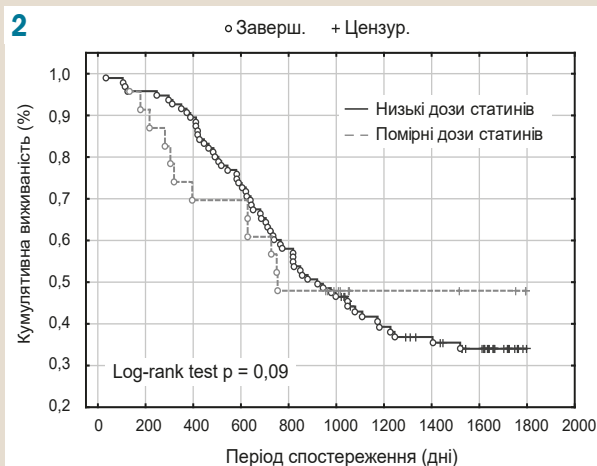
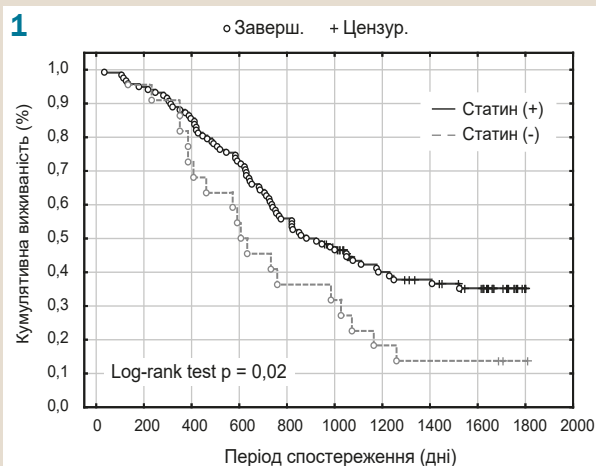


Рис. 1. Вплив статинотерапії на ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзФВ із дисфункцією нирок.

Рис. 2. Вплив інтенсивної статинотерапії на ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзФВ із дисфункцією нирок.

Рис. 3. Кумулятивна виживаність хворих на ХСНзФВ із дисфункцією нирок залежно від статину.

Рис. 4. Вплив статинів на кумулятивну виживаність без госпіталізацій з приводу декомпенсації хворих на ХСНзФВ із дисфункцією нирок.

Рис. 5. Вплив статинотерапії на ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзФВ із дисфункцією нирок.

Обговорення

Результати дослідження свідчать про доцільність включення статинів у комплексне лікування хворих на ХСН ішемічного ґенезу.

Експериментальні дослідження та метааналіз показали: статини сповільнюють ремоделювання серця та розвиток систолічної дисфункції [7]. Однак у двох великих рандомізованих дослідженнях (CORONA і GISSI-HF) не виявили позитивний вплив розувастатину в пацієнтів із систолічною ХСН [8]. Ці два дослідження включали пацієнтів порівняно похилого віку, які мали важку систолічну серцеву недостатність за наявності та без ішемічної хвороби серця. Дослідження CORONA включало пацієнтів з ішемічною систолічною серцевою недостатністю, а в дослідженнях GISSI-HF понад 60 % осіб – не ішемічного ґенезу. Post hoc аналіз результатів цих досліджень показав, що статини були ефективними в пацієнтів із низьким рівнем натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) (<103 пмоль/л або 868 пг/мл) і підвищеним рівнем високочутливого С-реактивного білка (ВЧ-СРБ) (>або = 2,0 мг/л) [8].

Результати нашого дослідження збігаються з даними Шведського національного реєстру, що включав понад 21 000 хворих на ХСН зі зниженою фракцією викиду ЛШ. Однорічна виживаність становила 83 % у групі пацієнтів, які отримували статини, та 79 % для групи без статинів (BP 0,81; 95 % ДІ 0,76–0,86; $p < 0,001$). Поліпшення прогнозу вірогідне за наявності ІХС в анамнезі [9].

В іншому великому метааналізі вивчили неопубліковані дані рандомізованих контрольованих досліджень статинів у період між 1994 і 2014 р. В аналізі залучили 17 досліджень і включили понад 130 тисяч хворих на ХСН. У первинній і вторинній профілактиці статини помірно знижують ризик госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН і комбіновану точку (госпіталізація та смерть унаслідок СН), незалежно від наявності в анамнезі інфаркту міокарда [10].

Кілька експериментальних та обсерваційних досліджень показали ефективність статинів при діастолічній дисфункції ЛШ [11]. У реєстрі JASPER оцінювали вплив статинів на смертність у пацієнтів із ХСН і збереженою ФВ за відсутності ішемічної хвороби серця. Призначення статинів асоціювалося зі зниженням трирічної смертності (BP, 0,21; 95 % ДІ 0,06–0,72; $p = 0,014$), випадків некоронарної смерті ($p = 0,028$) та регоспіталізацій ($p < 0,001$). Цей ефект не залежав від рівня холестерину та тяжкості СН [12].

У метааналізі 6 рандомізованих контрольованих досліджень із 10 993 хворими на хронічну хворобу нирок вивчили вплив статинів залежно від дози на розвиток клінічних подій. Високоінтенсивна терапія показала позитивний вплив на ризик розвитку інсульту у хворих на ХХН (BP 0,69, 95 % ДІ 0,56–0,85), але вплив на загальну смертність, інфаркт міокарда, розвиток СН і нефропротекцію не доведений [13].

Al-Gobari M. et al. в метааналізі показали, що статини не знижують ризик раптової серцевої смерті у хворих на ХСН (BP 0,92, 95 % ДІ 0,70–1,21), загальної смертності (BP 0,88, 95 % ДІ 0,75–1,02), але суттєво знижують госпіталізацію внаслідок декомпенсації ХСН (BP 0,79, 95 % ДІ 0,66–0,94) [14]. В іншому дослідженні цієї групи авторів показано, що в пацієнтів із СН (зі зниженою або

збереженою фракцією викиду) призначення статинів не пов'язане з кращою виживаністю через 1 рік спостереження. Автори не виключають, що окрема субпопуляція хворих на СН може мати певні переваги порівняно з усією популяцією пацієнтів із СН [15].

У дослідженні CHART-2 встановили, що використання високих доз статинів порівняно з низькими дозами в лікуванні пацієнтів із ХСН ішемічного ґенезу асоціювалося зі зниженням ризику загальної смертності та повторної госпіталізації, котра пов'язана з СН незалежно від рівня ЛПНЩ [16]. Група дослідників із м. Сараєво встановила, що терапія ліпофільними статинами пов'язана з істотно кращими віддаленими результатами в пацієнтів із СН [17].

Результати порівняння впливу статинів на смертність у хворих на ХСН залежно від фракції викиду опублікували Lee M. S. et al. [18]. Так, у хворих на ХСН зі збереженою ФВ терапія статинами асоціюється зі зниженням смертності (BP 0,73, 95 % ДІ 0,66–0,81, $p < 0,001$) та госпіталізації з будь-яких причин (BP 0,82, 95 % ДІ 0,76–0,89, $p < 0,001$). У хворих на ХСН зі зниженою ФВ не виявили статистично вірогідного впливу на смертність (BP 0,86, 95 % ДІ 0,74–1,0, $p = 0,054$) або госпіталізацію (BP 0,92, 95 % ДІ 0,82–1,04, $p = 0,17$). Також у пацієнтів із проміжною ФВ не встановили вірогідний вплив на зниження смертності (BP 0,76, 95 % ДІ 0,60–0,95, $p = 0,02$) або госпіталізацію (BP 1,07, 95 % ДІ 0,9–1,27, $p = 0,44$).

В іншому дослідженні виявили позитивний вплив від призначення статинів у хворих на ХСН зі збереженою ФВ без ІХС [19]. Так, ризик загальної смертності та кардіоваскулярної смертності у хворих без ІХС був статистично нижчий у тих, хто отримував статини, порівняно з особами, які статини не приймали (BP 0,63, 95 % ДІ 0,44–0,91, $p = 0,01$ і BP 0,59, 95 % ДІ 0,37–0,94, $p = 0,02$, відповідно). Ризик у хворих на ІХС вірогідно не відрізнявся у тих, хто отримував статини, і тих, хто ці препарати не приймав (BP 0,97, 95 % ДІ 0,72–1,31, $p = 0,83$ та BP 0,95, 95 % ДІ 0,66–1,36, $p = 0,77$ відповідно). Дані реальної клінічної практики істотно контрастують із висновками великих рандомізованих досліджень. Так, у роботі P. Gastelurrutia et al. встановлено, що статини незалежно й суттєво знижують ризик смертності пацієнтів із СН, включаючи пацієнтів із неішемічною природою захворювання [20].

Висновки

1. У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ і дисфункцією нирок включення статинів (переважно аторвастатину) в комплексне лікування супроводжується зниженням ризику настання кумулятивної кінцевої точки, повторної госпіталізації з приводу гострої декомпенсації ХСН. Ефективність прогноз-модифікувальної дії аторвастатину не залежить від інтенсивності дозування.

2. У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ за наявності дисфункції нирок під час вибору гіполіпідемічного препарату перевагу слід надавати аторвастатину для зменшення ризику досягнення ККТ.

Перспективи подальших досліджень полягають у тривалому спостереженні для визначення ефективності та безпечності цієї терапії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.09.2019

Після доопрацювання / Revised: 09.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 16.10.2019

Відомості про автора:

Лашкул Д. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about author:

Lashkul D. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Disease 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Лашкул Д. А., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 27. P. 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [2] Takahama H., Kitakaze M. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: potential therapeutic targets. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2017. Vol. 313. Issue 4. P. H715-H721. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00215.2017>
- [3] Лашкул Д. А. Предиктори розвитку несприятливих подій у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією. *Запорізький медичний журнал*. 2016. № 3. С. 4-9. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.3.76914>
- [4] 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A. L. Catapano et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 39. P. 2999-3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- [5] Katsiki N., Doumas M., Mikhailidis D. P. Lipids, Statins and Heart Failure: An Update. *Current Pharmaceutical Design*. 2016. Vol. 22. Issue 31. P. 4796-4806. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160701073452>
- [6] Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) / Л. Г. Воронков та ін. *Серцева недостатність*. 2012. № 3. С. 60-96.
- [7] Effects of Statin Treatment on Cardiac Function in Patients With Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / L. Zhang et al. *Clinical Cardiology*. 2010. Vol. 34. Issue 2. P. 117-123. <https://doi.org/10.1002/clc.20821>
- [8] Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF / M. J. Feinstein et al. *European Journal of Heart Failure*. 2015. Vol. 17. Issue 4. P. 434-441. <https://doi.org/10.1002/ehf.247>
- [9] Association Between Use of Statins and Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / U. Alehagen et al. *Circulation: Heart Failure*. 2015. Vol. 8. Issue 2. P. 252-260. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.114.001730>
- [10] The effect of statin therapy on heart failure events: A collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials / D. Preiss et al. *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 241. Issue 1. P. e21. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.086>
- [11] Simvastatin preserves diastolic function in experimental hypercholesterolemia independently of its lipid lowering effect / D. Mannheim et al. *Atherosclerosis*. 2011. Vol. 216. Issue 2. P. 283-291. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.036>
- [12] Effect of Statins on Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Without Coronary Artery Disease Report From the JASPER Study / K. Marume et al. *Circulation*. 2019. Vol. 83. Issue 2. P. 357-367. <https://doi.org/10.1253/circ.18-0639>
- [13] High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / Y.-L. Yan et al. *BMJ Open*. 2015. Vol. 5. Issue 5. P. e006886. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006886>
- [14] No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials / M. Al-Gobari et al. *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. Issue 2. P. e0171168. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171168>

- [15] Effects of Statins to Reduce All-Cause Mortality in Heart Failure Patients: Findings from the EPICAL2 Cohort Study / M. Al-Gobari et al. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2019. Vol. 19. Issue 5. P. 497-508. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00346-4>
- [16] Prognostic Impact of Statin Intensity in Heart Failure Patients With Ischemic Heart Disease: A Report From the CHART-2 (Chronic Heart Failure Registry and Analysis in the Tohoku District 2) Study / T. Oikawa et al. *Journal of the American Heart Association*. 2018. Vol. 7. Issue 6. P. e007524. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.007524>
- [17] Impact of Different Types of Statins on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for Ischemic Heart Failure / F. Zvizdic et al. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2018. Vol. 72. Issue 6. P. 401-405. <https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.401-405>
- [18] Comparison of Effects of Statin Use on Mortality in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Left Ventricular Ejection Fraction / M.-S. Lee et al. *The American Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 122. Issue 3. P. 405-412. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.027>
- [19] Tsujimoto T., Kajio H. Favorable effects of statins in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in patients without ischemic heart disease. *International Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 255. P. 111-117. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.109>
- [20] Statins in Heart Failure: The Paradox Between Large Randomized Clinical Trials and Real Life / P. Gastelurrutia et al. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012. Vol. 87. Issue 6. P. 555-560. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.02.018>

References

- [1] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanet, J. R., Harjola, V. -P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., ... van der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [2] Takahama, H., & Kitakaze, M. (2017). Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: potential therapeutic targets. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 313(4), H715-H721. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00215.2017>
- [3] Lashkul, D. A. (2016). Predyktry rozvytku nespryiatlyvykh podii u khvorykh na khronichnu sersevu nedostatnist ishemichnoho henezu zi znyzhenoiu fraktsiei vykydu livoho shlunochka ta nyrkovoiu dysfunktsiei [Predictors of adverse events in patients with ischemic chronic heart failure with reduced ejection fraction and renal dysfunction]. *Zaporozhye medical journal*, (3), 4-9. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.3.76914> [in Ukrainian].
- [4] Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., Hoes, A. W., Jennings, C. S., Landmesser, U., Pedersen, T. R., Reiner, Z., Riccardi, G., Taskinen, M. -R., Tokgozoglu, L., Verschuren, W. M. M., Vlachopoulos, C., Wood, D. A., & Zamorano, J. L. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 37(39), 2999-3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- [5] Katsiki, N., Doumas, M., & Mikhailidis, D. P. (2016). Lipids, Statins and Heart Failure: An Update. *Current Pharmaceutical Design*, 22(31), 4796-4806. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160701073452>
- [6] Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Bahrii, A. E., Dziak, H. V., Diadyk, O. I., Zharinov, O. Y., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukai, O. H., Rudyk, Yu. S., & Parkhomenko, O. M. (2012). Rekomendatsii z diahnozyky ta likuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2012) [Recommendations for the diagnosis and management of chronic heart failure (2012)]. *Sertseva nedostatnist*, (3), 60-96. [in Ukrainian].
- [7] Zhang, L., Zhang, S., Jiang, H., Sun, A., Zou, Y., & Ge, J. (2010). Effects of Statin Treatment on Cardiac Function in Patients With Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Cardiology*, 34(2), 117-123. <https://doi.org/10.1002/clc.20821>
- [8] Feinstein, M. J., Jhund, P., Kang, J., Ning, H., Maggioni, A., Wikstrand, J., Kjekshus, J., Tavazzi, L., McMurray, J., & Lloyd-Jones, D. M. (2015). Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *European Journal of Heart Failure*, 17(4), 434-441. <https://doi.org/10.1002/ehf.247>
- [9] Alehagen, U., Benson, L., Edner, M., Dahlström, U., & Lund, L. H. (2015). Association Between Use of Statins and Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*, 8(2), 252-260. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.114.001730>
- [10] Preiss, D., Campbell, R. T., Murray, H. M., Ford, I., Packard, C. J., Sattar, N., & McMurray, J. J. V. (2015). The effect of statin therapy on heart failure events: A collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Atherosclerosis*, 241(1), Article e21. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.086>

- [11] Mannheim, D., Herrmann, J., Bonetti, P. O., Lavi, R., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2011). Simvastatin preserves diastolic function in experimental hypercholesterolemia independently of its lipid lowering effect. *Atherosclerosis*, 216(2), 283-291. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.036>
- [12] Marume, K., Takashio, S., Nagai, T., Tsujita, K., Saito, Y., Yoshikawa, T., & Anzai, T. (2019). Effect of Statins on Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Without Coronary Artery Disease Report From the JASPER Study. *Circulation Journal*, 83(2), 357-367. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-18-0639>
- [13] Yan, Y. -L., Qiu, B., Wang, J., Deng, S. -B., Wu, L., Jing, X. -D., Du, J. -L., Liu, Y. -J., & She, Q. (2015). High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 5(5), Article e006886. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006886>
- [14] Al-Gobari, M., Le, H. -H., Fall, M., Gueyffier, F., & Burnand, B. (2017). No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*, 12(2), Article e0171168. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171168>
- [15] Al-Gobari, M., Agrinier, N., Soudant, M., Burnand, B., & Thilly, N. (2019). Effects of Statins to Reduce All-Cause Mortality in Heart Failure Patients: Findings from the EPICAL2 Cohort Study. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 19(5), 497-508. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00346-4>
- [16] Oikawa, T., Sakata, Y., Nochioka, K., Miura, M., Tsuji, K., Onose, T., Abe, R., Kasahara, S., Sato, M., Shiroto, T., Takahashi, J., Miyata, S., & Shimokawa, H. (2018). Prognostic Impact of Statin Intensity in Heart Failure Patients With Ischemic Heart Disease: A Report From the CHART-2 (Chronic Heart Failure Registry and Analysis in the Tohoku District 2) Study. *Journal of the American Heart Association*, 7(6), Article e007524. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.007524>
- [17] Zvizdić, F., Godinjak, A., Durak-Nalbantic, A., Rama, A., Iglica, A., Vucijak-Grgurevic, M., & Sokolovic, S. (2018). Impact of Different Types of Statins on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for Ischemic Heart Failure. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 72(6), 401-405. <https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.401-405>
- [18] Lee, M. -S., Duan, L., Clare, R., Hekimian, A., Spencer, H., & Chen, W. (2018). Comparison of Effects of Statin Use on Mortality in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*, 122(3), 405-412. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.027>
- [19] Tsujimoto, T., & Kajio, H. (2018). Favorable effects of statins in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in patients without ischemic heart disease. *International Journal of Cardiology*, 255, 111-117. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.109>
- [20] Gastelurrutia, P., Lupón, J., de Antonio, M., Urrutia, A., Díez, C., Coll, R., Altimir, S., & Bayes-Genis, A. (2012). Statins in Heart Failure: The Paradox Between Large Randomized Clinical Trials and Real Life. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(6), 555-560. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.02.018>

Генетичні детермінанти ліпідних аберацій у хворих на гіпертонічну хворобу

В. В. Буряк^{ID}*^{B,D}, В. А. Візир^{ID}^{A,F}, О. В. Деміденко^{ID}^{C,E}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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:

аполіпопротеїн Е, генетичний поліморфізм, гіпертонічна хвороба, дисліпідемія.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 154-160

*E-mail:

buryak525@gmail.com

Мета роботи – дослідження генетичних детермінант ліпідних аберацій у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ).

Матеріали та методи. Обстежили 310 хворих на ГХ. У всіх пацієнтів визначили однонуклеотидний поліморфізм аполіпопротеїну Е (АпоЕ) та компоненти ліпідного спектра крові.

Результати. Середні рівні загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) і коефіцієнта атерогенності (КА) становили $5,18 \pm 0,08$ ммоль/л, $1,32 \pm 0,03$ ммоль/л, $3,06 \pm 0,07$ ммоль/л, $1,74 \pm 0,05$ ммоль/л та $3,21 \pm 0,08$ од. відповідно. У хворих на ГХ генетичний поліморфізм АпоЕ представлений наявністю алелів Е2 (13,26 %), Е3 (93,87 %) та Е4 (30,65 %), а також генотиповими варіантами Е2/Е2 (0,65 %), Е2/Е3 (10,97 %), Е2/Е4 (1,61 %), Е3/Е3 (57,74 %), Е3/Е4 (25,16 %) та Е4/Е4 (3,87 %). Порівняно з Е2/Е3 варіантом фіксували збільшення ЗХ і ЛПНЩ на 17,56 % ($p < 0,05$) та 25,70 % ($p < 0,01$) відповідно за наявності генотипу Е2/Е4, а також підвищення КА на 38,18 % ($p < 0,05$) в гомозиготних носіїв Е4. Гіпертензивні носії алеля Е4 в гомозиготному варіанті характеризувалися елевацією сироваткового рівня ТГ на 20,23 % ($p < 0,05$) проти гомозигот за Е3, збільшенням ТГ і ЛПНЩ на 25,3 % ($p < 0,05$) та 25,33 % ($p < 0,05$) відповідно – проти Е3/Е4. Водночас порівняно з гетерозиготним варіантом Е2/Е4 спостерігали вірогідну редукцію концентрації ЗХ і ЛПНЩ на 12,90 % ($p < 0,05$) і 15,69 % ($p < 0,001$) відповідно у гомозиготних носіїв алеля Е3, а також односпрямована динаміка аналогічних показників на 11,04 % ($p < 0,05$) і 11,48 % ($p < 0,05$) при верифікації генотипу Е3/Е4. Рівень ЛПВЩ не залежав від будь-якого варіанта генетичної гетерогенності АпоЕ.

Висновки. За даними верифікації однонуклеотидного поліморфізму АпоЕ, у хворих на ГХ найчастіше виявляють алель Е3 (93,87 %) та його гомозиготний генотиповий варіант (57,74 %), в разі гетерозиготного варіанта ідентифікації переважає генотип Е3/Е4 (25,16 %). Наявність генотипу Е2/Е4 вірогідно асоціюється зі збільшенням сироваткової концентрації ЗХ і ЛПНЩ, а гомозиготний варіант за алелем Е4 супроводжується елевацією рівнів ТГ, ЛПНЩ і КА.

Key words:

apolipoprotein E, genetic polymorphism, essential hypertension, dyslipidemia.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (2), 154-160

Genetic determinants of lipid aberrations in patents with essential hypertension

V. V. Buriak, V. A. Vizir, O. V. Demidenko

Aim. To reveal the relationship between apolipoprotein E gene polymorphism and lipid spectrum modification in patients with essential hypertension.

Materials and methods. The lipid spectrum components and apolipoprotein E gene polymorphism were analyzed in 310 patients with essential hypertension.

Results. The mean plasma levels of total cholesterol, high and low density lipoproteins, triglycerides and the atherogenic index were 5.18 ± 0.08 mmol/l, 1.32 ± 0.03 mmol/l, 3.06 ± 0.07 mmol/l, 1.74 ± 0.05 mmol/l and 3.21 ± 0.08 , respectively. In patients with essential hypertension, the genetic polymorphism of apolipoprotein E was characterized by the alleles E2 (13.26 %), E3 (93.87 %) and E4 (30.65 %) presence. Based on single nucleotide polymorphism identification, there were defined the following genotypes: E2/E2 (0.65 %), E2/E3 (10.97 %), E2/E4 (1.61 %), E3/E3 (57.74 %), E3/E4 (25.16 %) and E4/E4 (3.87 %). Individuals with E2/E4 genotype had higher levels of total cholesterol (+17.56 %, $P < 0.05$) and low density lipoproteins (+25.7 %, $P < 0.01$), and atherogenic index was increased (+38.18 %, $P < 0.05$) in E4/E4 carriers in comparison with E2/E3. Hypertonic E4/E4 carriers were found to have elevated plasma triglycerides (+20.23 %, $P < 0.05$) in comparison with E3/E3, as well as increased triglycerides (+25.3 %, $p < 0.05$) and very low density lipoproteins (+25.33 %, $P < 0.05$) in comparison with E3/E4 carriers. E3/E3 and E3/E4 carriers demonstrated decrease in total cholesterol (-12.9 %, $P < 0.05$) and (-11.04 %, $P < 0.05$), respectively, as well as low density lipoproteins (-15.69 %, $P < 0.001$) and (-11.48 %, $P < 0.05$), respectively, as compared to E2/E4. The plasma content of high density lipoproteins was not dependent on ApoE genotype.

Conclusions. In patients with essential hypertension, the most common allele is E3 (93.87 %) and the E3/E3 genotype (57.74 %), while the E3/E4 genotype is 25.16 %. Presence of the E2/E4 genotype is significantly associated with the elevated total cholesterol and low density lipoproteins plasma levels, whereas the E4/E4 genotype is accompanied by the increased triglycerides, low density lipoproteins levels and atherogenic index.

Генетические детерминанты липидных абераций у больных гипертонической болезнью

В. В. Буряк, В. А. Визир, А. В. Демиденко

Цель работы – исследование генетических детерминант липидных абераций у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы. Обследовали 310 больных ГБ. Всем пациентам проведена идентификация однонуклеотидного полиморфизма аполипопротеина Е (АпоЕ) и компонентов липидного спектра крови.

Результаты. Средние уровни общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и коэффициента атерогенности (КА) составляли $5,18 \pm 0,08$ ммоль/л, $1,32 \pm 0,03$ ммоль/л, $3,06 \pm 0,07$ ммоль/л, $1,74 \pm 0,05$ ммоль/л и $3,21 \pm 0,08$ ед. соответственно. У больных ГБ генетический полиморфизм АпоЕ представлен наличием аллелей E2 (13,26 %), E3 (93,87 %) и E4 (30,65 %), а также генотипическими вариантами: E2/E2 (0,65 %), E2/E3 (10,97 %), E2/E4 (1,61 %), E3/E3 (57,74 %), E3/E4 (25,16 %) и E4/E4 (3,87 %). В сравнении с E2/E3 вариантом отмечено увеличение ОХ и ЛПНП на 17,56 % ($p < 0,05$) и 25,70 % ($p < 0,01$) соответственно при наличии генотипа E2/E4, а также повышение КА на 38,18 % ($p < 0,05$) у гомозиготных носителей E4. Гипертензивные носители аллеля E4 в гомозиготном варианте характеризовались элевацией сывороточного уровня ТГ на 20,23 % ($p < 0,05$) против гомозигот по E3, увеличением ТГ и ЛПНП на 25,3 % ($p < 0,05$) и 25,33 % ($p < 0,05$) соответственно – против E3/E4. Относительно гетерозиготного варианта E2/E4 отмечена достоверная редукция концентрации ОХ и ЛПНП на 12,90 % ($p < 0,05$) и 15,69 % ($p < 0,001$) соответственно у гомозиготных носителей аллеля E3, а также однонаправленная динамика аналогичных показателей на 11,04 % ($p < 0,05$) и 11,48 % ($p < 0,05$) при верификации генотипа E3/E4. Уровень ЛПВП не зависел от какого-либо варианта генетической гетерогенности АпоЕ.

Выводы. По данным верификации однонуклеотидного полиморфизма АпоЕ, у больных ГБ чаще всего определяли аллель E3 (93,87 %) и его гомозиготный генотипический вариант (57,74 %), в случае гетерозиготного варианта идентификации преобладает генотип E3/E4 (25,16 %). Наличие генотипа E2/E4 достоверно ассоциируется с увеличением сывороточной концентрации ОХ и ЛПНП, тогда как гомозиготный вариант по аллелю E4 сопровождается элевацией уровней ТГ, ЛПНП и КА.

Ключевые слова: аполипопротеин Е, генетический полиморфизм, гипертоническая болезнь, дислипидемия.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 154-160

За даними епідеміологічних досліджень Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до основних типів неінфекційних захворювань (НІЗ), що позиціонуються як хронічні патологічні стани й мають тривалий перебіг, а також є результатом впливу комбінації генетичних, фізіологічних, екологічних, поведінкових факторів тощо і становлять до 80 % у структурі смертності, належать серцево-судинна патологія, онкологічні хвороби та хронічні респіраторні захворювання, а також діабет, тягар яких є диспропорційно великим у країнах із низьким і середнім рівнем доходів, на які припадає понад три чверті летальних випадків від НІЗ у всьому світі (понад 85 % серед осіб віком від 30 до 70 років) [1]. До серцево-судинних захворювань (ССЗ) атеросклеротичного ґенезу, які переважають у структурі загальної кардіо-васкулярної патології, належать ішемічна хвороба серця, церебро-васкулярна патологія, захворювання магістральних судин і периферичних артерій, артеріальна гіпертензія (АГ) [2,3]. За сучасною концепцією ВООЗ, найголовнішим метаболічним фактором (враховуючи нейрогуморальні механізми реалізації) ризику передчасної смерті є саме підвищення артеріального тиску (АТ) (у кожної п'ятої особи), за яким ідуть надлишкова маса тіла, ожиріння, гіперглікемія [4].

Загальноосвітовий показник поширення АГ у дорослих осіб у 2014 р. становив 22 % [5]. Враховуючи показники «офісного» АТ, глобальна поширеність АГ у 2015 р. становила 1,13 млрд осіб, з них понад 150 млн – у країнах Центральної та Східної Європи [6]. Здійснивши багатофакторний аналіз загальної смертності, встановили: понад 7 % смертей у світі безпосередньо пов'язані з поєднанням АГ, тютюнопаління та високого рівня холестерину у крові [7]. Для пацієнтів з АГ щонайменше помірного рівня кардіо-васкулярного ризику або з уже наявною серцево-судинною патологією тільки зниження показників системного АТ не є оптимальним засобом редукції потенційного ризику фатальних ускладнень, тому ці особи потребують адитивного призначення статинів, приймання яких відповідає додатковому зниженню ризику виникнення інфаркту міокарда (на 30 %) та інсульту (на 25 %) навіть за умов адекватного контролю АТ [8].

Безперечно, застосування гіполіпідемічних та антигіпертензивних компонентів терапії у стратегії профілактики ССЗ на загальнопопуляційному рівні є економічно вигідним і цілком обґрунтованим в осіб високого ризику

[9–11], але чимала частина таких пацієнтів не досягає терапевтичних цілей [12,13]. Офіційні статистичні дані свідчать, що у 2016 р. в Україні наявність НІЗ (на частку яких припадав 91 % випадків загальної летальності при загальноосвітовому показнику в 71 %) відповідала підвищенню ризику передчасної смерті в популяції віком 30–70 років до 35 % і 16 % в осіб чоловічої та жіночої статі відповідно саме внаслідок кардіо-васкулярних захворювань (63 %), а безпосередньо АГ – у чоловіків і жінок у 35 % та 30 % відповідно, посідаючи друге місце після тютюнопаління та ожиріння [14].

Встановлено, що певні генетичні маркери асоційовані з підвищенням ризику ССЗ, але нині їхнє практичне застосування не рекомендоване у клінічній практиці через відсутність погодженого консенсусу щодо того, які саме гени та відповідні однонуклеотидні поліморфізми мають бути включені до генетичної панелі та який метод слід використовувати для розрахунку генетичного ризику. Але можливість використання цих маркерів як предикторів кардіо-васкулярних подій поряд із традиційними факторами ризику доведено в майже половині досліджень у цій галузі, зокрема показана ефективність генетичного скринінгу при гіперхолестеринемії як ключового фактора розвитку ССЗ [15]. Тому наступні дослідження мають на меті оцінити потенціал широчини спектра генетичних чинників для оптимізації прогнозування ризику ССЗ.

Як відомо, ліпіди плазми крові циркулюють в асоціації з різними протеїнами, зокрема аполіпопротеїнами [15]. За сучасними настановами з питань дисліпідемії, для діагностики специфічних генетично зумовлених гіперліпідемій розглядають доцільність генотипування аполіпопротеїну Е (АпоЕ) [16–18], що є одним із ключових регуляторів рівня ліпідів плазми крові [19] і найчастіше представлений трьома ізоформами (АпоЕ2, АпоЕ3 та АпоЕ4). З позиції біомедицини, технологічна революція, що нині відбувається у сфері охорони здоров'я, щодо зміни уявлень про етіопатогенез і лікування захворювань людства, пов'язана з досягненнями в галузях біології, фармакології, молекулярної медицини та генетики [20].

Молекулярно-генетичні дослідження у світі сучасного пошуку новітніх детермінант неінфекційних захворювань, що підтверджується сталою динамікою патентування аналогічних розробок за попередні 5 років, можна вважати своєчасними й актуальними, оскільки на загальнодержавному рівні більш-менш фундамен-

тальні дослідження з цього питання не здійснювали. За останні 10 років у фахових наукових виданнях України трапляються поодинокі публікації [21] щодо цього питання, а отже потенційно воно має наукову новизну та практичну цінність.

Отже, враховуючи глобальні настанови з профілактики ССЗ, що передбачають застосування заходів щодо елімінації або мінімізації впливу факторів ризику цієї патології на загальнопопуляційному й індивідуальному рівнях [22], доцільним та актуальним є визначення особливостей генетичного поліморфізму АпоЕ у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) для оптимізації прогнозування та лікування дисліпідемії.

Мета роботи

Визначити генетичні детермінанти ліпідних аберацій у хворих на гіпертонічну хворобу.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 310 повнолітніх осіб із верифікованою ГХ [8], які протягом 2018–2019 рр. перебували на стаціонарному лікуванні або під амбулаторним спостереженням в умовах КНП «Міська лікарня № 7» Запорізької міської ради. Залучаючи хворих у дослідження, використовували критерії: вік понад 18 років, верифікована гіпертонічна хвороба, підписана інформована згода. Критерії виключення: вторинні артеріальні гіпертензії, патологічні стани, що впливають на метаболізм холестерину (крім цукрового діабету), попереднє приймання гіполіпідемічних засобів, наявність супутньої хвороби Альцгеймера.

Аналізуючи клініко-анамнестичні та демографічні характеристики обстежених осіб, виявили, що середній вік хворих на ГХ і тривалість анамнезу захворювання становили $56,11 \pm 0,68$ [54,78; 57,45] року та $6,51 \pm 0,48$ [5,57; 7,44] року відповідно; рівні систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) – $141,33 \pm 1,34$ [138,7; 143,96] мм рт. ст. і $87,62 \pm 0,79$ [86,06; 89,17] мм рт. ст. відповідно; переважали чоловіки – 177 (57,1 %) осіб. Крім того, середній рівень загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) та коефіцієнта атерогенності (КА) відповідав значенням $5,18 \pm 0,08$ [5,02; 5,34] ммоль/л, $1,32 \pm 0,03$ [1,27; 1,37] ммоль/л, $3,06 \pm 0,07$ [2,92; 3,2] ммоль/л, $0,79 \pm 0,02$ [0,75; 0,83] ммоль/л, $1,74 \pm 0,05$ [1,64; 1,83] ммоль/л та $3,21 \pm 0,08$ [3,05; 3,38] од. відповідно.

Рівень системного АТ визначали за результатами вимірювання «офісних» показників САТ і ДАТ за методикою Короткова [23] та за рекомендаціями Європейського співтовариства кардіологів [8]. Для визначення однонуклеотидного поліморфізму АпоЕ та компонентів ліпідного спектра в усіх пацієнтів натще брали зразки крові з вени. Серед показників ліпідного спектра за допомогою клінічного біохімічного автоматичного аналізатора «Собас с311» діагностичної лабораторії «Брайт-Біо» (м. Запоріжжя, Україна) та відповідних реактивів визначили сироваткові рівні ЗХ, ЛПВЩ та ТГ. Рівень ЛПДНЩ верифікований за співвідношенням $[ТГ/2,2]$, ЛПНЩ – за

формулою $[ЗХ-ЛПВЩ-ЛПДНЩ]$ і КА – за формулою $[(ЗХ-ЛПВЩ)/ЛПВЩ]$ [24]. Варіанти генетичного поліморфізму АпоЕ верифікували, використовуючи ампліфікатор «Thermal Cycler CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems», а також SNP-ідентифікатори (rs7412 та rs429358) в умовах навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології. Наявність відповідного генотипу АпоЕ визначали на підставі порівняння результатів однонуклеотидного поліморфізму [25]. Ідентифікацію лабораторних параметрів виконали в рамках чинних програм спільних наукових досліджень із кафедрою внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету.

Статистично результати опрацювали, використовуючи рекомендовані для медико-біологічних досліджень методики [26], які відповідають критеріям доказової медицини, із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Дані наведені як середнє арифметичне та стандартна помилка, а також 95 % довірчий інтервал. Значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Встановили, що у хворих на ГХ генетичний поліморфізм АпоЕ представлений наявністю алелів Е2 ($n = 41$, 13,26 %), Е3 ($n = 291$, 93,87 %) та Е4 ($n = 95$, 30,65 %) (табл. 1).

На підставі ідентифікації однонуклеотидного поліморфізму АпоЕ верифікували генотипові варіанти: Е2/Е2 ($n = 2$, 0,65 %), Е2/Е3 ($n = 34$; 10,97 %), Е2/Е4 ($n = 5$; 1,61 %), Е3/Е3 ($n = 179$; 57,74 %), Е3/Е4 ($n = 78$; 25,16 %) та Е4/Е4 ($n = 12$; 3,87 %). Отже, у хворих на ГХ виявили домінують гомозиготних варіантів АпоЕ ($n = 193$; 62,26 %), більшість із них мала алель Е3 і генотип Е3/Е3 (92,75 %). Ця тенденція зберігалася незалежно від статі та віку пацієнтів, але повний спектр генотипів АпоЕ притаманний тільки особам віком від 60 до 74 років, які становили третину групи спостереження ($n = 105$; 33,87 %). З іншого боку, гетерозиготні індивідууми так само характеризувалися наявністю переважно алеля Е3 ($n = 112$; 95,73 %), але варіанта генотипу Е3/Е4 ($n = 78$, 66,67 %).

Вміст компонентів ліпідного спектра не мав статистично значущої різниці залежно від наявності гомо- чи гетерозиготних варіантів поліморфізму АпоЕ, але спостерігали тенденцію до збільшення рівнів ЗХ, ЛПНЩ і КА, а також редукції вмісту ЛПВЩ від Е2 до Е3 та Е4. Вагоміші розбіжності показників ліпідного спектра встановили залежно від наявності специфічного фенотипового варіанта АпоЕ. Так, порівняно з Е2/Е3 варіантом зафіксували збільшення ЗХ і ЛПНЩ на 17,56 % ($p < 0,05$) та 25,7 % ($p < 0,01$) відповідно за наявності генотипу Е2/Е4, а також підвищення показника КА на 38,18 % ($p < 0,05$) у гомозиготних носіїв Е4. Гіпертензивні носії алеля Е4 в гомозиготному варіанті характеризувалися елевацією сироваткового рівня ТГ на 20,23 % ($p < 0,05$) проти гомозигот за Е3, збільшенням ТГ і ЛПНЩ на 25,3 % ($p < 0,05$) та 25,33 % ($p < 0,05$) відповідно – проти Е3/Е4. Порівняно з гетерозиготним варіантом Е2/Е4 спостерігали вірогідну

Таблиця 1. Показники ліпідного спектра плазми крові залежно від варіантів генотипу аполіпропротеїну Е у хворих на гіпертонічну хворобу

Компоненти ліпідного спектра	Варіанти генотипів АпоЕ					Δ, %
	Е2/Е3 (n = 34)	Е2/Е4 (n = 5)	Е3/Е3 (n = 179)	Е3/Е4 (n = 78)	Е4/Е4 (n = 12)	
	1	2	3	4	5	
ЗХ, ммоль/л	5,01 ± 0,22 [4,58–5,45]	5,89 ± 0,27 [5,36–6,42]	5,13 ± 0,11 [4,91–5,34]	5,24 ± 0,16 [4,93–5,56]	5,65 ± 0,36 [4,96–6,35]	Δ ₁₋₂ +17,56 (p < 0,05) Δ ₂₋₃ -12,9 (p < 0,05) Δ ₂₋₄ -11,04 (p < 0,05)
ЛПНЩ, ммоль/л	2,84 ± 0,21 [2,44–3,25]	3,57 ± 0,08 [3,41–3,73]	3,01 ± 0,10 [2,82–3,2]	3,16 ± 0,14 [2,88–3,45]	3,55 ± 0,36 [2,83–4,26]	Δ ₁₋₂ +25,7 (p < 0,01) Δ ₂₋₃ -15,69 (p < 0,001) Δ ₂₋₄ -11,48 (p < 0,05)
ТГ, ммоль/л	1,80 ± 0,19 [1,48–2,12]	2,19 ± 0,58 [1,06–3,32]	1,73 ± 0,07 [1,6–1,86]	1,66 ± 0,09 [1,48–1,83]	2,08 ± 0,15 [1,78–2,38]	Δ ₁₋₂ +20,23 (p < 0,05) Δ ₁₋₅ +25,3 (p < 0,05)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,82 ± 0,07 [0,67–0,96]	0,99 ± 0,26 [0,48–1,51]	0,79 ± 0,03 [0,73–0,85]	0,75 ± 0,04 [0,67–0,83]	0,94 ± 0,07 [0,81–1,08]	Δ ₁₋₅ +25,33 (p < 0,05)
КА, од.	2,96 ± 0,24 [2,49–3,43]	3,51 ± 0,33 [2,88–4,15]	3,19 ± 0,12 [2,96–3,41]	3,24 ± 0,16 [2,93–3,55]	4,09 ± 0,44 [3,22–4,96]	Δ ₁₋₅ +38,18 (p < 0,05)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,35 ± 0,07 [1,22–1,49]	1,33 ± 0,09 [1,14–1,51]	1,33 ± 0,04 [1,26–1,4]	1,31 ± 0,05 [1,22–1,4]	1,16 ± 0,08 [1,01–1,31]	

редукцію концентрації ЗХ і ЛПНЩ на 12,9 % (p < 0,05) і 15,69 % (p < 0,001) у гомозиготних носіїв алеля Е3, а також односпрямовану динаміку відповідних показників на 11,04 % (p < 0,05) і 11,48 % (p < 0,05) при верифікації генотипу Е3/Е4. Відзначимо, що у хворих на ГХ рівень ЛПВЩ не залежав від будь-якого варіанта генетичної гетерогенності АпоЕ.

Обговорення

Аналізуючи клініко-демографічні дані пацієнтів, встановили, що серед гіпертензивних пацієнтів переважають чоловіки. Це можна пояснити як особливостями вибірки, так і збільшенням поширеності захворювання у них. Середній вік хворих на ГХ загалом відповідає загальновідомим епідеміологічним даним з АГ, зіставний із загальносвітовим показником [23]. Тривалість анамнезу захворювання порівняно з попередніми дослідженнями [27] має тенденцію до зменшення та майже не змінюється з віком за результатами регресійного аналізу, що за наявності популяційної вибірки більшої статистичної потужності можна пояснити тільки незадовільним станом питання щодо своєчасності верифікації підвищеного АТ, пізнім зверненням пацієнтів за допомогою тощо, зумовлюючи погіршення прогностичних характеристик або збільшенням відсотка пацієнтів з уперше діагностованою гіпертензією. Середні значення системного АТ відповідають критеріям формування ізольованої систолічної АГ І ступеня. Враховуючи вік пацієнтів, це можна аргументувати ініціацією процесів атерогенезу магістральних артерій. Крім того, виявлені біохімічні аберації підтверджують асоціацію АГ із формуванням несприятливого ліпідного профілю зі збільшенням його атерогенного потенціалу.

Частота виявлення генотипів та алелей гена АпоЕ у хворих на ГХ загалом відповідає загальнопопуляційному рівню та узгоджується з відомими раніше даними [19]. Так, за результатами аналізу одностатистичного поліморфізму наявність алелів Е2, Е3 і Е4 виявили у 13,26 %, 93,87 % та 30,65 % хворих відповідно, що підтверджує переважну поширеність єдиного «нормального» алеля Е3 в загальній євразійській популяції на рівні понад 70 % [28,29]. Спроба верифікації так званих «мутантних» алелів АпоЕ потребує розширення діапазону групи спостереження. Як наслідок, співвідношення виявлених варіантів генотипу Е2/Е2, Е2/Е3, Е2/Е4, Е3/Е3, Е3/Е4 та Е4/Е4 становило

0,006 : 0,110 : 0,016 : 0,577 : 0,252 : 0,039. Різниця частоти генетичного поліморфізму АпоЕ оцінена як вірогідна (p = 0,001) за результатами розрахунку критерію Пірсона (χ^2). Незважаючи на генетичну гетерогенність популяції, переважали гомозиготні варіанти комбінації алелів (62,26 %), серед них 92,75 % становив генотип Е3/Е3. Аналогічну ситуацію спостерігали у групі гетерозиготних носіїв алелів АпоЕ, а генотип Е2/Е2 зафіксований лише в поодиноких випадках у представників обох статей. Така закономірність розподілу алелів і генотипів АпоЕ у хворих на ГХ зберігалася незалежно від віку та статі, чим можна підтвердити клінічну одноманітність, кількісну достатність і репрезентативність наведеної вибірки. Відзначимо також наявність повного спектра поліморфізму АпоЕ тільки в осіб похилого віку, що потребує продовження вивчення для можливого пояснення феномена. Наведені особливості можуть бути специфічною ознакою тільки гіпертензивних хворих.

Оскільки не встановили вірогідну різницю показників ліпідного спектра в обстежених осіб між гетеро- та гомозиготними варіантами генотипів АпоЕ, можна припустити, що тип наслідування не впливає на формування ліпідних аберацій. З іншого боку, не виявили вірогідну різницю між цими показниками, враховуючи окремі типи алелів, що свідчить про необхідність підсилення статистичної потужності результатів шляхом збільшення обсягу вибірки. Однак спостерігали тенденцію до підвищення рівнів ЗХ, ЛПНЩ та КА, а також редукції вмісту ЛПВЩ від Е2 до Е3 та Е4, що частково узгоджується з попередніми даними [21,30] і підтверджує наявність найбільш атерогенного потенціалу сироватки в носіїв алеля Е4, а наявність алеля Е2 асоціюється з відносно сприятливим профілем метаболізму ліпопротеїдів.

Враховуючи низький відсоток виявлення генотипу Е2/Е2 у хворих на ГХ, асоційовані з ними показники виключені з наступного статистичного аналізу. Однак наявність альтернативних варіантів генотипу АпоЕ зумовила суттєвіші відмінності показників, які досліджували. Так, генотип Е2/Е4 виявився найнесприятливішим за показником ЛПНЩ (менше – за рівнем ЗХ) порівняно іншими гетерозиготами і з найпоширенішим гомозиготним варіантом Е3/Е3, що підтверджує показаний раніше атерогенний потенціал комбінації алелів Е2 та Е4 [21,28]. Щодо рівня ТГ і значень КА, найбільш «агресивною» виявилася гомозиготна комбінація алеля Е4. Це вказує на підвищення атерогенного потенціалу сироватки крові у хворих на ГХ унаслідок гіпертригліцеридемії та асоці-

йованої з нею елевації ЛПДНЩ. Відсутність вірогідних відмінностей ЛПВЩ у хворих із різними генотипами АпоЕ дає змогу припустити, що останній не відіграє ключову роль у метаболізмі антиатерогенних компонентів ліпідного спектра або рівень ЛПВЩ є незалежною від варіанта наслідування категорією.

Висновки

1. За даними верифікації однонуклеотидного поліморфізму АпоЕ, у хворих на ГХ найчастіше виявляють алель Е3 (93,87 %) та його гомозиготний генотиповий варіант (57,74 %), у разі гетерозиготного варіанта ідентифікації переважає генотип Е3/Е4 (25,16 %).

2. Наявність генотипу Е2/Е4 вірогідно асоціюється зі збільшенням сироваткової концентрації ЗХ і ЛПНЩ, а гомозиготний варіант за алелем Е4 супроводжується елевацією рівнів ТГ, ЛПНЩ і КА.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження впливу генетичного поліморфізму АпоЕ на формування дисліпідемії у хворих на ГХ сприятиме розробленню відповідної прогностичної моделі, а також диференційному підходу до вибору гіполіпідемічної терапії для оптимізації лікування порушень ліпідного обміну.

Фінансування

Дослідження частково показує результати виконання запланованої дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук «Прогностичне значення генетичного поліморфізму Апо-Е ліпопротеїну в формуванні дисліпідемії та способи її корекції у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії» доцента кафедри внутрішніх хвороб 2 ЗДМУ та НДР кафедри внутрішніх хвороб 2 ЗДМУ «Вплив коморбідних станів на перебіг серцево-судинних захворювань: клініко-патогенетичні, структурно-функціональні та лікувально-прогностичні аспекти», № державної реєстрації 0119U100452 (2019–2024).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.08.2019

Після доопрацювання / Revised: 29.08.2019

Прийнято до друку / Accepted: 09.09.2019

Відомості про авторів:

Буряк В. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-1343-2430

Візір В. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-5486-2963

Демиденко О. В., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-8431-037X

Information about authors:

Buriak V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

Demidenko O. V., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Буряк В. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Визир В. А., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Демиденко А. В., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственного медицинского университета, Украина.

Список литературы

- [1] Noncommunicable diseases // *World Health Organization*. 2018; URL : <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- [2] Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control / ed. : S. Mendis, P. Puska, B. Norrving. World Health Organization, 2011. 164 p. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/
- [3] Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 42. P. 3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
- [4] Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / M. H. Forouzanfar et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 388. Issue 10053. P. 1659-1724. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31679-8)
- [5] Global status report on noncommunicable diseases 2014 // *World Health Organization*. 2014. URL : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114>
- [6] Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants / B. Zhou et al. *The Lancet*. 2017. Vol. 389. Issue 10064. P. 37-55. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31919-5)
- [7] Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis / M. A. Suchard et al. *The Lancet*. 2019. Vol. 394. Issue 10211. P. 1816-1826. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32317-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32317-7)
- [8] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [9] Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study / A. McConnachie et al. *European Heart Journal*. 2014. Vol. 35. Issue 5. P. 290-298. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu232>
- [10] Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach / H. Mistry et al. *British Medical Journal Open*. 2012. Vol. 2. Issue 5. P. e001029. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001029>
- [11] Explaining the Decline in Coronary Heart Disease Mortality in Portugal Between 1995 and 2008 / M. Pereira et al. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013. Vol. 6. Issue 6. P. 634-642. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.113.000264>
- [12] Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study / J. R. Banegas et al. *European Heart Journal*. 2011. Vol. 32. Issue 17. P. 2143-2152. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr080>
- [13] Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project / D. De Smedt et al. *European Heart Journal*. 2012. Vol. 33. Issue 22. P. 2865-2872. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs210>
- [14] Noncommunicable diseases country profiles 2018 // *World Health Organization*. 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512>
- [15] 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 29. P. 2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [16] 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A. L. Catapano et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 39. P. 2999-3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- [17] Refinement of Variant Selection for the LDL Cholesterol Genetic Risk Score in the Diagnosis of the Polygenic Form of Clinical Familial Hypercholesterolemia and Replication in Samples from 6 Countries /

- M. Futema et al. *Clinical Chemistry*. 2015. Vol. 61. Issue 1. P. 231-238. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.231365>
- [18] The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management / R. A. Hegele et al. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014. Vol. 2. Issue 8. P. 655-666. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70191-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70191-8)
- [19] Буряк В. В., Визир В. А. Генетический полиморфизм аполипопротеинов: прогностическое значение детекции и перспективы клинической аппликации. *Молодий вчений*. 2016. № 10. С. 49-53. URL : <http://molodyvycheny.in.ua/files/journal/2016/10/12.pdf>
- [20] Кутько І. І., Матюшенко І. Ю. Перспективи розвитку біомедицини на основі NBIC-технологій в країнах світу і Україні. *Новини медицини та фармації*. 2016. № 3. С. 16-19. URL : <http://www.mif-ua.com/archive/article/42492>
- [21] Ковалева О. Н., Беловол А. Н., Виноградова С. В. Роль ε2/ε3/ε4-полиморфизма гена аполипопротеина Е в развитии дислипидопротеинемии и атеросклероза (обзор литературы). *Журнал АМН України*. 2008. Т. 14. № 2. С. 218-234.
- [22] A Dictionary of Epidemiology / ed. M. S. Porta. 6th ed. New York : Oxford University Press, 2014. 376 p.
- [23] Артеріальна гіпертензія: клінічна настанова : затв. наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012. URL : https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf
- [24] Hickman, P. E. Recommendations for lipid testing and reporting by Australian pathology laboratories. *Pathology*. 2007. Vol. 39. Issue 3. P. 297-298. <https://doi.org/10.1080/00313020701358129>
- [25] APOE. SNPedia, 2019. URL : <https://www.snpedia.com/index.php/APOE>
- [26] Румянцев П. О., Саенко В. А., Румянцева У. В. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ. *Проблемы эндокринологии*. 2009. Т. 55. № 5. С. 48-55. <https://doi.org/10.14341/probl20095548-55>
- [27] Буряк В. В. Липідний спектр та вміст гомоцистеїну у хворих з артеріальною гіпертензією, асоційованою з патологією екстракраніальних артерій : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Запоріж. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2011. 20 с.
- [28] Полиморфизм гена аполипопротеина Е и атеросклероз / М. И. Воевода и др. *Атеросклероз*. 2008. Т. 4. № 1. С. 11-26.
- [29] Малашенкова И. К., Крынский С. А., Мамошина М. В., Дидковский Н. А. Полиморфизм гена APOE: влияние аллеля APOE4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера. *Медицинская иммунология*. 2018. Т. 20. № 3. С. 303-312. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-3-303-312>
- [30] Plasma levels of apolipoprotein E, APOE genotype, and all-cause and cause-specific mortality in 105949 individuals from a white general population cohort / K. L. Rasmussen, A. Tybjaerg-Hansen, B. G. Nordestgaard, R. Frikke-Schmidt. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40. Issue 33. P. 2813-2824. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz402>
- References**
- [1] World Health Organization. (2018, June 1). *Noncommunicable diseases*. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/non-communicable-diseases>
- [2] Mendis, S., Puska, P., & Norrving, B. (Eds.). (2011). *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. World Health Organization. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/
- [3] Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., & Nichols, M. (2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*, 37(42), 3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
- [4] Forouzanfar, M. H., Afshin, A., Alexander, L. T., Anderson, H. R., Bhutta, Z. A., Biryukov, S., Brauer, M., Burnett, R., Cercy, K., Charlson, F. J., Cohen, A. J., Dandona, L., Estep, K., Ferrari, A. J., Frostad, J. J., Fullman, N., Gething, P. W., Godwin, W. W., Griswold, M., ... Murray, C. J. L. (2016). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1659-1724. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31679-8)
- [5] World Health Organization. (2014). *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114>
- [6] Zhou, B., Bentham, J., Di Cesare, M., Bixby, H., Danaei, G., Cowan, M. J., Paciorek, C. J., Singh, G., Hajifathalian, K., Bennett, J. E., Taddei, C., Bilano, V., Carrillo-Larco, R. M., Djalalinia, S., Khatibzadeh, S., Lugero, C., Peykari, N., Zhang, W. Z., Lu, Y., ... Zuhiga Cisneros, J. (2017). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *The Lancet*, 389(10064), 37-55. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31919-5)
- [7] Suchard, M. A., Schuemie, M. J., Krumholz, H. M., You, S. C., Chen, R., Pratt, N., Reich, C. G., Duke, J., Madigan, D., Hripcsak, G., & Ryan, P. B. (2019). Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. *The Lancet*, 394(10211), 1816-1826. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32317-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32317-7)
- [8] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., ... Brady, A. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [9] McConachie, A., Walker, A., Robertson, M., Marchbank, L., Peacock, J., Packard, C. J., Cobbe, S. M., & Ford, I. (2014). Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *European Heart Journal*, 35(5), 290-298. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd232>
- [10] Mistry, H., Morris, S., Dyer, M., Kotseva, K., Wood, D., & Buxton, M. (2012). Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach. *British Medical Journal Open*, 2(5), Article e001029. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001029>
- [11] Pereira, M., Azevedo, A., Lunet, N., Carreira, H., O'Flaherty, M., Capewell, S., & Bennett, K. (2013). Explaining the Decline in Coronary Heart Disease Mortality in Portugal Between 1995 and 2008. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 6(6), 634-642. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.113.000264>
- [12] Banegas, J. R., Lopez-Garcia, E., Dallongeville, J., Guallar, E., Halcox, J. P., Borghi, C., Masso-Gonzalez, E. L., Jimenez, F. J., Perk, J., Steg, P. G., De Backer, G., & Rodriguez-Artalejo, F. (2011). Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *European Heart Journal*, 32(17), 2143-2152. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr080>
- [13] De Smedt, D., Kotseva, K., De Backer, D., Wood, D., De Backer, G., Dallongeville, J., Seppo, L., Pajak, A., Reiner, Z., Vanuzzo, D., Georgiev, B., Gotcheva, N., & Annemans, L. (2012). Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. *European Heart Journal*, 33(22), 2865-2872. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs210>
- [14] World Health Organization. (2018). *Noncommunicable diseases country profiles 2018*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512>
- [15] Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. -T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Lechen, M.-L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29), 2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [16] Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., Hoes, A. W., Jennings, C. S., Landmesser, U., Pedersen, T. R., Reiner, Z., Riccardi, G., Taskinen, M. -R., Tokgozoglu, L., Verschuren, W. M. M., Vlachopoulos, C., Wood, D. A., & Zamorano, J. L. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 37(39), 2999-3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- [17] Futema, M., Shah, S., Cooper, J. A., Li, K., Whittall, R. A., Sharifi, M., Goldberg, O., Drogari, E., Mollaki, V., Wiegman, A., Defeseche, J., D'Agostino, M. N., D'Angelo, A., Rubba, P., Fortunato, G., Walus-Miarka, M., Hegele, R. A., Aderayo Bamimore, M., Durst, R., ... Humphries, S. E. (2015). Refinement of Variant Selection for the LDL Cholesterol Genetic Risk Score in the Diagnosis of the Polygenic Form of Clinical Familial Hypercholesterolemia and Replication in Samples from 6 Countries. *Clinical Chemistry*, 61(1), 231-238. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.231365>
- [18] Hegele, R. A., Ginsberg, H. N., Chapman, M. J., Nordestgaard, B. G., Kuivenhoven, J. A., Aversa, M., Borén, J., Bruckert, E., Catapano, A. L., Descamps, O. S., Hovingh, G. K., Humphries, S. E., Kovanen, P. T., Masana, L., Pajukanta, P., Parhofer, K. G., Raal, F. J., Ray, K. K., Santos, R. D., ... Wiklund, O. (2014). The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(8), 655-666. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70191-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70191-8)
- [19] Буряк В. В., Визир В. А. (2016). Генетический полиморфизм аполипопротеинов: прогностическое значение детекции и перспективы клинической

- aplikatsii [Apolipoprotein genetic polymorphism: detection prognostic value and clinical application perspectives]. *Molodyi vchenyi*, (10), 49-53. <http://molodyvcheny.in.ua/files/journal/2016/10/12.pdf> [in Russian].
- [20] Kutko, I. I., & Matiushenko, I. Yu. (2016). Perspektyvy rozvytku biomedycyny na osnovi NBIC-tehnologii v krainakh svitu i Ukraini [Prospects for the development of biomedicine based on NBIC technologies in countries around the world and in Ukraine]. *Novyny medytsyny ta farmatsii*, (3), 16-19. <http://www.mif-ua.com/archive/article/42492> [in Ukrainian].
- [21] Kovaleva, O. N., Belovol, A. N., & Vinogradova, S. V. (2008). Rol' $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -polimorfizma gena apolipoproteina E v razvitii dislipoproteinemii i ateroskleroza (obzor literatury) [Role of $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -polymorphism of apolipoprotein gene in the development of dyslipoproteinemia and atherosclerosis (review of literature)]. *Zhurnal AMN Ukrainy*, 14(2), 218-234 [in Russian].
- [22] Porta, M. S. (Ed.). (2014). *A Dictionary of Epidemiology* (6th ed.). Oxford University Press.
- [23] Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy, & Asotsiatsiia kardiologiv Ukrainy. (2017). *Arterialna hipertenzii: klinichna nastanova: zatv. nakazom MOZ Ukrainy vid 24.05.2012 roku № 384. [Arterial hypertension: clinical guideline. Approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine from May 24, 2012 № 384]*. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf [in Ukrainian].
- [24] Hickman, P. E. (2007). Recommendations for lipid testing and reporting by Australian pathology laboratories. *Pathology*, 39(3), 297-298. <https://doi.org/10.1080/00313020701358129>
- [25] (2019, November 5). APOE. SNPedia. <https://www.snpedia.com/index.php/APOE>
- [26] Rummyantsev, P. O., Saenko, V. A., & Rummyantseva, U. V. (2009). Statisticheskie metody analiza v klinicheskoi praktike. Chast' I. Odnomernyy statisticheskii analiz [Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 1. Univariate statistical analysis]. *Problemy endokrinologii*, 55(5), 48-55. <https://doi.org/10.14341/probl200955548-55> [in Russian].
- [27] Buriak, V. V. (2011). *Lipidnyi spektr ta vmist homotsysteinu u khvorykh z arterialnoi hipertenzieiu, asotsiovanoiu z patolohieiu ekstrakraniialnykh arterii*. (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [Lipid spectre and homocysteine content in patients with arterial hypertension, associated with extracranial arteries pathology]. (Extended abstract of candidate's thesis). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [28] Voevoda, M. I., Schakhtschneider, E. V., Maximov, V. N., Kulikov, I. V., & Romashchenko, A. G. (2008). Polimorfizm gena apolipoproteina E i ateroskleroz [Polymorphism of apolipoprotein E gene and atherosclerosis]. *Ateroskleroz*, 4(1), 11-26. [in Russian].
- [29] Malashenkova, I. K., Krynskiy, S. A., Mamoshina, M. V., & Didkovskiy, N. A. (2018). Polimorfizm gena APOE: vliyanie alleleya APOE4 na sistemnoe vospalenie i ego rol' v patogeneze bolezni Al'tsgeimera [ApoE gene polymorphism: the impact of ApoE4 allele on systemic inflammation and its role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Medical Immunology]. *Medytsynska immunologiya*, 20(3), 303-312. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-3-303-312> [in Russian].
- [30] Rasmussen, K. L., Tybjaerg-Hansen, A., Nordestgaard, B. G., & Frikke-Schmidt, R. (2019). Plasma levels of apolipoprotein E, APOE genotype, and all-cause and cause-specific mortality in 105949 individuals from a white general population cohort. *European Heart Journal*, 40(33), 2813-2824. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz402>

Вивчення фактора росту фібробластів 21 у хворих із коморбідністю неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби

О. Я. Бабак^{A,E,F}, К. А. Лапшина^{ID} *^{B,C,D}

Харківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчення стану паренхіми печінки та рівнів фактора росту фібробластів 21 (FGF-21) у плазмі крові хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ).

Матеріали та методи. Обстежили 60 хворих на НАЖХП віком від 30 до 60 років (середній вік – 50,1 ± 6,9 року). Група контролю – 20 практично здорових добровольців. Статистично значущих відмінностей за гендерним розподілом у групах пацієнтів не було. В усіх пацієнтів визначали клініко-лабораторні показники крові, сечі та біохімічні показники крові. Визначення FGF-21 здійснювали імуноферментним методом у плазмі крові, використовуючи набори ELISA.

Результати. Оцінювання стану паренхіми печінки показало, що у хворих на НАЖХП на тлі ГХ переважала стадія фіброзу печінки (ФП) F2–3 – 60 % випадків. Залежно від стадії ФП визначили зростання ферментативної активності печінки ($p < 0,05$, крім порівняння результатів хворих зі стадіями F0 та F1), показників ліпідного профілю ($p < 0,001$) та HOMA-індексу ($p < 0,05$). Підвищення рівня FGF-21 виявили в усіх хворих на НАЖХП на тлі ГХ, в яких він був більшим за показник практично здорових осіб у 3,4 раза ($p = 0,001$). Виявили також його підвищення залежно від стадії фібротичних змін у печінці ($p < 0,05$, крім порівняння результатів хворих зі стадіями F1 та F2–3). Кореляції, які визначили, підтверджують патогенетичний зв'язок між FGF-21 і розвитком запалення в печінці ($p < 0,05$).

Висновки. Рівні FGF-21 у плазмі крові хворих на НАЖХП на тлі ГХ перевищують показники групи контролю, зростають зі збільшенням ступеня фіброзу печінки та асоціюються з порушенням ліпідного та вуглеводного метаболізму хворих. Результати характеризують цитокін, який дослідили, як перспективний предикторний маркер прогресування НАЖХП.

Ключові слова:

неалкогольна
жирова хвороба
печінки,
гіпертонічна
хвороба,
фіброз печінки,
фактор росту
фібробластів-21.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 161-165

*E-mail:
ekaterinalapshyna@
gmail.com

The fibroblasts growth factor 21 study in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension comorbidities

O. Ya. Babak, K. A. Lapshyna

The purpose of the study was to evaluate the fibroblast growth factor 21 levels (FGF-21) in blood plasma and the liver parenchyma state in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients with hypertension.

Materials and methods. 60 NAFLD patients aged 30 to 60 years were examined. The average age of the patients was (50.1 ± 6.9) years. The control group consisted of 20 practically healthy volunteers. All the patients were diagnosed with NAFLD, traditionally examined by clinical and laboratory methods, assessed for trophological status and lipid metabolism. The determination of FGF-21 was performed by the immune enzyme method in blood plasma using ELISA kits.

Results. Evaluation of the liver parenchyma state demonstrated that in patients with NAFLD and hypertension, the F2-3 stage of fibrosis predominated in 60 % of cases. Depending on the existing stage of fibrosis, there was an increase in the liver enzymatic activity ($P < 0.05$, except the comparison results in patients with F0 and F1 stages), lipid profile ($P < 0.001$) and HOMA index ($P < 0.05$). An increase in the level of FGF-21 was detected in all NAFLD patients with hypertension and 3.4 times ($P = 0.001$) exceeded the parameters of practically healthy persons as well as its dependence on the stage of the liver fibrotic changes ($P < 0.05$, except the comparison results in patients with F1 and F2-3 stages). The correlations revealed confirm the pathogenetic relationship between FGF-21 and the liver inflammation development ($P < 0.05$).

Conclusions. The FGF-21 levels in the blood plasma of NAFLD patients with hypertension exceed the parameters of the control group, are higher with increasing degree of liver fibrosis and associated with metabolic disorders in patients. The results obtained characterize the cytokine FGF-21 as a promising predictor marker for NAFLD progression.

Key words:

non-alcoholic
fatty liver disease,
hypertension,
liver fibrosis,
fibroblast growth
factor-21.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (2), 161-165

Изучение фактора роста фибробластов 21 у больных с коморбидностью неалкогольной жировой болезни печени и гипертонической болезни

О. Я. Бабак, Е. А. Лапшина

Цель работы – изучение уровней фактора роста фибробластов 21 (FGF-21) в плазме крови и состояния паренхимы печени больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на фоне гипертонической болезни (ГБ).

Материалы и методы. Обследованы 60 больных НАЖБП в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст – 50,1 ± 6,9 года). Группу контроля составили 20 практически здоровых добровольцев. Статистически значимых различий по гендерному

Ключевые слова:

неалкогольная
жировая
болезнь печени,
гипертоническая
болезнь,
фиброз печени,
фактор роста
фибробластов-21.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 161-165

распределению в группах пациентов не было. У всех пациентов определяли клинико-лабораторные показатели крови, мочи и биохимические показатели крови. Определение FGF-21 проводили иммуноферментным методом в плазме крови, используя наборы ELISA.

Результаты. Оценка состояния паренхимы печени показала, что у больных НАЖБП на фоне ГБ преобладала стадия фиброза печени F2–3 – 60 % случаев. В зависимости от стадии фиброза возрастали ферментативная активность печени ($p < 0,05$, кроме сравнения результатов больных со стадиями F0 и F1), показатели липидного профиля ($p < 0,001$) и HOMA-индекса ($p < 0,05$). Повышение уровня FGF-21 установлено у всех больных НАЖБП на фоне ГБ, у которых он превышал показатели практически здоровых лиц в 3,4 раза ($p = 0,001$). Установлено также его повышение в зависимости от стадии фибротических изменений в печени ($p < 0,05$; кроме сравнения результатов больных со стадиями F1 и F2–3). Установленные корреляции подтверждают патогенетическую связь между FGF-21 и развитием воспаления печени ($p < 0,05$).

Выводы. Уровни FGF-21 в плазме крови больных НАЖБП на фоне ГБ превышают показатели группы контроля, возрастают с повышением степени фиброза печени и ассоциируются с нарушением липидного и углеводного метаболизма больных. Полученные результаты характеризуют исследуемый цитокин как перспективный предикторный маркер прогрессирования НАЖБП.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – одна з найпоширеніших хронічних хвороб печінки. За статистичними даними, залежно від діагностичного методу, віку, статі та етнічності НАЖХП виявляють у 17–46 % дорослого населення [3]. Метааналіз досліджень, що загалом включав 8 515 431 осіб, показав світову поширеність НАЖХП у дорослих на рівні 25 % [12].

Дослідження, що оцінювали поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих НАЖХП серед пацієнтів з неалкогольним стеатозом, виявили супутню АГ у 39,34 %, а при стеатогепатиті – в 67,97 % випадків. За даними аналізу хворих на гіпертонічну хворобу, в 50 % діагностують НАЖХП. Розвиток НАЖХП підвищує ризик захворюваності на гіпертонічну хворобу та є її незалежним предикторним фактором [9]. Отже, експерти рекомендують при НАЖХП виявляти серцево-судинні захворювання незалежно від традиційних факторів ризику, а при високому ризику розвитку чи наявності серцево-судинних захворювань – проводити скринінг на НАЖХП [3].

Основний предиктор захворюваності та смертності від патології печінки в пацієнтів із НАЖХП – фіброз високого ступеня. Тому його діагностика у хворих на НАЖХП стає обов'язковою. Рекомендації EASL-EASD-EASO визначають, що наявність НАЖХП потребує оцінювання стадії фіброзу печінки та некрозапальної активності як скринінгу. Одним із тестів, що офіційно визнані Європейською і Американською Асоціаціями захворювань печінки, є Fibrotest (Biopredictive) – неінвазивний тест, який показує стадії фіброзу (F0–F4) згідно з міжнародною системою оцінювання фіброзу печінки METAVIR (чутливість 70 %, специфічність 80 % для F1; 100 % для F2, F3 і F4) [1,9].

За останнє десятиріччя багато досліджень спрямовані на пошук біомаркерів, що спрощували б діагностику неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), але тільки деякі з них пройшли незалежну валідацію із «золотим стандартом» нозології – біопсією печінки.

Привертає увагу фактор росту фібробластів 21 (FGF-21) – один із перспективних біомаркерів, що відіграє роль у патогенезі НАЖХП та показує прозапальну активність жирової тканини. Найважливішими властивостями FGF-21, що можуть бути використані для діагностики та лікування НАЖХП, є залежність від експресії мРНК у гепатоцитах, здатність покращувати чутливість і резистентність до інсуліну. Показано, що високі рівні цитокину FGF-21 у хворих НАЖХП пов'язані

з мітохондріальною дисфункцією – однією з ключових ланок патогенезу НАЖХП, надлишковою жировою тканиною печінки та резистентністю до інсуліну [10]. Результати дали можливість авторам рекомендувати використання FGF-21 як біомаркер для НАСГ [4,6,11].

Тривають дослідження ролі різноманітних біомаркерів, але результати суперечливі, а це зумовлює необхідність продовження визначення діагностичної ролі та участі цих цитокінів у механізмах формування НАСГ.

Мета роботи

Вивчення рівнів фактора росту фібробластів 21 у плазмі крові та стану паренхіми печінки хворих на НАЖХП на тлі ГХ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 60 хворих на НАЖХП у поєднанні із ГХ віком від 30 до 60 років (середній вік – $50,1 \pm 6,9$ року). Група контролю – 20 практично здорових добровольців. Серед пацієнтів, яких залучили в дослідження, 32 (53,33 %) чоловіків, 28 (46,66 %) жінок. Статистично значущих відмінностей за гендерним розподілом у групах пацієнтів не було.

Усім пацієнтам визначали клініко-лабораторні показники крові, сечі та біохімічні показники крові. Діагноз НАЖХП встановили відповідно до критеріїв, що викладені у клінічному протоколі Європейської асоціації гастроентерологів сумісно з Асоціацією з вивчення діабету, Асоціацією з вивчення ожиріння [11].

Визначення FGF-21 здійснили імуноферментним методом у плазмі крові, використовуючи набори Human ELISA Kit виробництва фірми Biotec (КНР) у Центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету за допомогою аналізатора імуноферментних реакцій «Immunochem-2100» (2014 р., США). Стан паренхіми печінки дослідили за допомогою біохімічного тесту Fibrotest (Biopredictive). Ехосонаграфічне обстеження органів черевної порожнини виконали натщесерце з використанням ультразвукового сканера експертного класу «Vivid-3» («General Electric», США).

Критерії залучення в дослідження: дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, гострі запальні захворювання, вірусні гепатити в анамнезі, токсичні (алкогольні), лікарські, вроджені метаболічні захворювання печінки.

Обстеження здійснили за міжнародними стандартами, враховуючи вимоги Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження», 1964 р. (перегляд 2008 р.).

Статистично результати опрацювали за допомогою пакетів комп'ютерних програм «Excel 2010» (Microsoft), SPSS 19 для Windows. Кількісні змінні описували такими параметрами: медіаною (Me), 25 і 75 процентилями (Me [Q1; Q2]); якісні ознаки – як частоту подій. Для визначення характеру розподілу результатів використовували критерій Шапіро–Уїлка. Для визначення вірогідності відмінностей, порівнюючи дві незалежні вибірки, використовували критерій Манна–Уїтні (U), залежних – критерій Вілкоксона (W). Частоту ознак у групах порівнювали за допомогою критерію χ^2 . Для визначення залежності між змінними виконували кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Під час побудови прогностичних імовірнісних моделей використовували логістичний регресійний аналіз. Вірогідним для всіх процедур статистичного аналізу вважали рівень значущості $p < 0,05$.

Результати

Під час оцінювання стану паренхіми печінки за допомогою тесту Fibrotest (Biopredictive) у хворих основної групи виявили, що у 13 % фіброз відсутній, ступінь F1 визначили у 27 %, ступінь F2–3 мали 60 % хворих (рис. 1).

Для оцінювання змін функціонального стану печінки у хворих НАЖХП на тлі ГХ дослідили її ферментативну активність. При збільшенні стадії фіброзу виявили зростання показників ферментативної активності печінки: аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ). Під час аналізу цих показників у хворих НАЖХП на тлі ГХ, порівнюючи зі стадією фіброзу F0, виявили вірогідно вищі значення у групі хворих зі стадією F2–3, а також між групами F1 і F2–3 ($p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,05$). Порівняння результатів між групами зі стадією фіброзу F0 із групою F1 показало тільки тенденцію до зростання активності запального процесу в печінці (рис. 2).

Порівняно з показниками групи контролю ліпідний профіль хворих на НАЖХП на тлі ГХ характеризувався вірогідно вищими рівнями загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і зниженням протиатерогенного показника холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), $p < 0,001$ (рис. 3).

Вірогідно вищі рівні інсуліну та вищий рівень інсулінорезистентності – показник НОМА-індекс – виявили у хворих основної групи порівняно з групою контролю. Так, середній рівень інсуліну у хворих на НАЖХП на тлі ГХ становив 6,06 (5,5; 6,3) проти 2,7 (2,1; 3,4) у групі контролю ($p < 0,001$).

Отже, при поєднаному перебігу НАЖХП і ГХ вираженіша інсулінорезистентність зумовлює формування гіпертригліцеридемії при збереженні гіперінсулінемії. Це створює передумови для накопичення надлишкового жиру в печінці та змін її ферментативної активності, появи запалення, спричиняє прогресування стеатозу у хворих на НАЖХП.

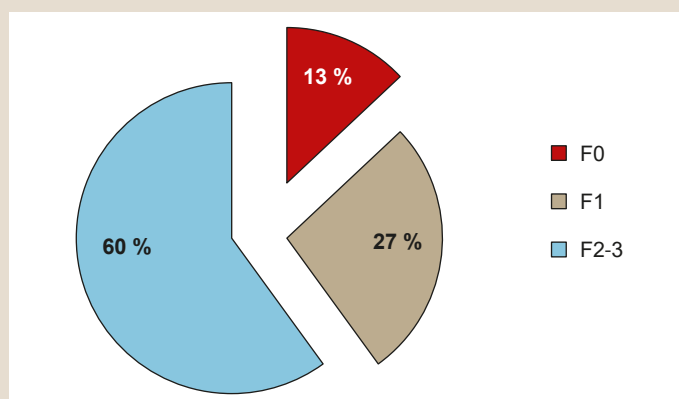


Рис. 1. Поділ хворих на НАЖХП на тлі ГХ залежно від стадії фіброзу печінки.

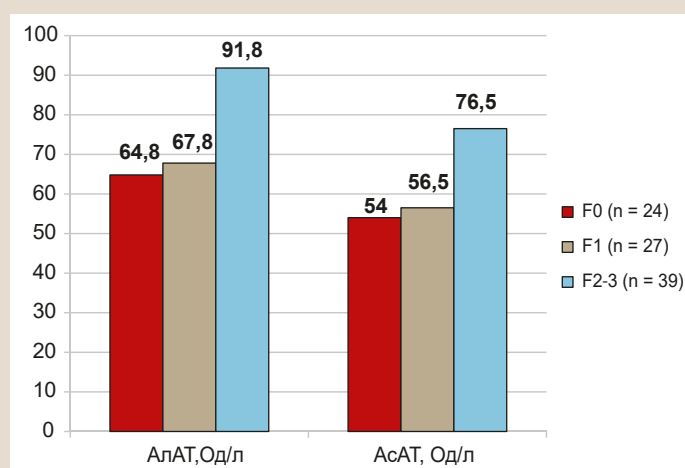


Рис. 2. Показники ферментативної активності печінки залежно від ступеня фіброзу печінки у хворих НАЖХП на тлі ГХ.

$p < 0,01$ між всіма стадіями, крім F0 і F1.

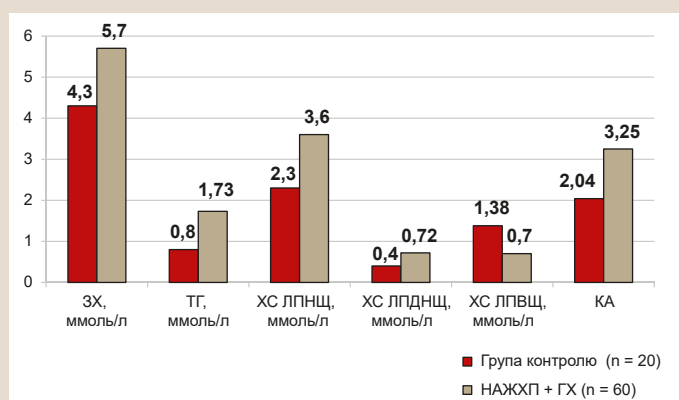


Рис. 3. Ліпідний профіль хворих на НАЖХП на тлі ГХ порівняно з групою контролю.

$p < 0,05$: різниця між показниками основної групи та групи контролю вірогідна.

Підвищення рівня FGF-21 виявили в усіх хворих на НАЖХП на тлі ГХ, він перевищував показники практично здорових осіб у 3,4 раза ($p = 0,001$) (рис. 4).

Доведено наявність кореляційних зв'язків між FGF-21 і показниками метаболічного профілю. Коефіцієнт кореляції цитокіну, який вивчили, з індексом маси тіла свідчить про слабкий прямий зв'язок із FGF-21 – $r = +0,31$ ($p = 0,001$). Також слабкий прямий

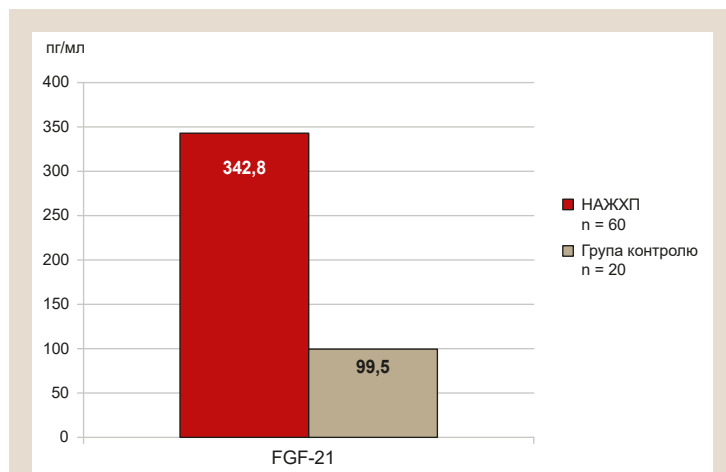
Таблиця 1. Рівні FGF-21 у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ залежно від стадії ФП

Показник, одиниці вимірювання	F0	F1	F2-3	p
FGF-21, пг/мл	274,2 (269,8; 317,4)	347,7 (295,0; 416,8)	387,4 (303,0; 458,2)	$p_1 < 0,012$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$

$p_1 < 0,05$: різниця між хворими зі стадією ФП F0 і F1 статистично значуща;

$p_2 < 0,05$: різниця між хворими зі стадією ФП F0 і F2-3 статистично значуща;

$p_3 < 0,05$: різниця між хворими зі стадією ФП F1 і F2-3 статистично значуща.

**Рис. 4.** Вміст FGF-21 у плазмі крові хворих на НАЖХП на тлі ГХ порівняно з групою контролю.

зв'язок біомаркера виявили з показниками ліпідного профілю: $r = +0,41$ із 3Х, $r = +0,36$ – ТГ, $r = +0,44$ – ХС ЛПНЩ, $r = +0,34$ – ХС ЛПДНЩ, $r = +0,42$ із КА ($p = 0,001$); та вуглеводного обміну: $r = +0,48$ із глюкозою, $r = +0,41$ з інсуліном, $r = +0,42$ з НОМА-індексом ($p = 0,001$). Зворотний слабкий кореляційний зв'язок визначили між рівнем FGF-21 та ХС ЛПВЩ – $r = -0,39$ ($p = 0,001$). Середній ступінь кореляції встановили з лужною фосфатазою (ЛФ) – $r = +0,61$, АсАТ та АлАТ – $r = +0,57$ та $r = +0,59$ відповідно ($p = 0,001$). Аналіз результатів кореляційного зв'язку свідчить, що з підвищенням запальної активності печінки (збільшення зростання рівнів АсАТ, АлАТ, ЛФ) підвищується синтез FGF-21, глюкози, проатерогенних показників ліпідного профілю (3Х, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА), зменшується синтез протиатерогенного показника (ХС ЛПВЩ). Отже, кореляції, які визначили, підтверджують патогенетичний зв'язок між FGF-21 та розвитком запалення в печінці.

Середні значення FGF-21 вірогідно підвищувалися залежно від стадії фібротичних змін у печінці й активності запальних змін у ній (табл. 1). Це свідчить про безпосередню роль цитокінів, що дослідили, в механізмах формування активніших стадій НАЖХП, а отже вони можуть бути додатковими діагностичними маркерами.

Обговорення

Результати дослідження не суперечать даним світової медичної літератури. У роботі Barb D. et al. (2019) описано зростання рівня FGF-21 у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і діабетом 2 типу. FGF-21 у плазмі був більшим у пацієнтів із НАСГ (453 ± 262 пг/мл) порівняно з

пацієнтами без НАСГ (341 ± 198 пг/мл, $p = 0,03$) або без НАЖХП (325 ± 289 пг/мл, $p = 0,02$). Рівні FGF-21 у плазмі крові збільшувалися з тяжкістю запалення ($p = 0,02$), найбільше – зі зростанням фіброзу ($p < 0,001$), але не стеатозу ($p = 0,60$). Автори зробили висновок: FGF-21 плазми корелює з тяжкістю стеатогепатиту, зокрема фіброзу, в пацієнтів із НАСГ, а визначення біомаркера може допомогти ідентифікувати пацієнтів із найвищим ризиком прогресування захворювання [2].

Підвищений рівень FGF-21 виявили також за наявності НАЖХП у хворих. У низці робіт вивчали взаємозв'язки FGF-21 із цією патологією. Li H. et al. повідомили, що рівень FGF-21 у пацієнтів із НАЖХП був істотно вищим ($402,38$ [242,03, 618,25] пг/мл), ніж у контрольній групі ($198,62$ [134,96, 412,62] пг/мл) ($p < 0,01$). У цій роботі також повідомляється, що рівень FGF-21 позитивно корелював із вмістом ТГ ($p < 0,01$). Крім того, автори дослідження вважають FGF-21 одним із ключових регуляторів ліпідного обміну печінки в організмі людини, припускають, що його рівень у плазмі крові потенційно може бути використаний як біомаркер для НАЖХП [5]. Stein S. et al. (2010) виявили позитивну кореляцію з дисліпідемією. Semba R. et al. (2012) опублікували дані, що свідчать про підвищення рівнів FGF-21 у плазмі крові у хворих на артеріальну гіпертензію [7,8].

Отже, кореляційний зв'язок FGF-21 із названими показниками демонструє участь жирової тканини у функціональних розладах печінки [8]. Високі показники ферментативної активності печінки – АсАТ та АлАТ – свідчать про наявність синдрому цитолізу у хворих на НАЖХП на тлі ГХ. Виявлене підвищення показників ліпідного профілю в обстежених вказує на наявність гіпер- і дисліпідемії за проатерогенним типом, що збільшується в пацієнтів із надлишковою вагою, а кореляційний зв'язок із FGF-21 демонструє поглиблення цих змін у хворих на НАЖХП на тлі ГХ.

Результати, які отримали, показують зростання рівнів цитокіну з підвищенням стадії ФП у пацієнтів при поєднанні НАЖХП і ГХ. Вірогідне зростання рівнів FGF-21 зі збільшенням стадії ФП свідчить, що визначення цього біомаркера можна використовувати як оцінювальний критерій ФП у хворих з аналізованою коморбідністю, що відповідає результатам досліджень останніх років.

Висновки

1. Метаболічний профіль хворих на НАЖХП на тлі ГХ характеризується зростанням ферментативної активності печінки, підвищенням рівнем холестерину та його фракцій і гіперінсулінемією.

2. Підвищення рівнів FGF-21 у плазмі крові характерне для хворих із поєднанням НАЖХП і ГХ та асоціюється з порушенням метаболічного стану.

3. Виявили зростання рівнів FGF-21 у плазмі крові обстежених із підвищенням ступеня фіброзу печінки, що дає змогу розглядати цей цитокін як предикторний маркер фіброзу печінки при поєднанні НАЖХП і ГХ.

Перспективи подальших досліджень. Пошук малоінвазивних скринінгових стратегій для діагностики та оцінювання прогресування фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, враховуючи кардіоваскулярний ризик – перспективний напрям наступних досліджень.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Харківського національного медичного університету «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності» № держреєстрації 0118U000937.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.04.2019

Після доопрацювання / Revised: 22.07.2019

Прийнято до друку / Accepted: 05.09.2019

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0002-3278-663X

Лапшина К. А., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 1, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5340-3637

Information about authors:

Babak O. Ya., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Lapshyna K. A., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Internal Medicine 1, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

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

Лапшина Е. А., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины № 1, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением / Н. Л. Денисов и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017. Т. 27. № 1. С. 62-71.
- [2] Plasma Fibroblast Growth Factor 21 Is Associated With Severity of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Obesity and Type 2 Diabetes / D. Barb, F. Bril, S. Kalavalapalli, K. Cusi. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. Vol. 104. Issue 8. P. 3327-3336. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02414>
- [3] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obesity Facts*. 2016. Vol. 9. Issue 2. P. 65-90. <https://doi.org/10.1159/000443344>
- [4] Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. He et al. *BioMed Research International*. 2017. Vol. 2017. P. 9729107. <https://doi.org/10.1155/2017/9729107>
- [5] Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride / H. Li et al. *Journal Of Hepatology*. 2010. Vol. 53. Issue 5. P. 934-940. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.018>
- [6] Santoro N., Caprio S. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis in obese adolescents: A looming marker of cardiac dysfunction. *Hepatology*. 2014. Vol. 59. Issue 2. P. 372-374. <https://doi.org/10.1002/hep.26663>
- [7] Relationship of Serum Fibroblast Growth Factor 21 with Abnormal Glucose Metabolism and Insulin Resistance: The Baltimore Longitudinal Study of Aging / R. D. Semba et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. Vol. 97. Issue 4. P. 1375-1382. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2823>
- [8] Serum fibroblast growth factor 21 levels in gestational diabetes mellitus in relation to insulin resistance and dyslipidemia / S. Stein et al. *Metabolism*. 2010. Vol. 59. Issue 1. P. 33-37. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.07.003>
- [9] Sung K.-C., Wild S. H., Byrne C. D. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *Journal of Hepatology*. 2014. Vol. 60. Issue 5. P. 1040-1045. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.009>
- [10] Trebicka J., Schierwagen R. Hepatic mitochondrial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis: Read-out or reason? *Hepatology*. 2016. Vol. 63. Issue 5. P. 1729-1732. <https://doi.org/10.1002/hep.28482>
- [11] Apoptosis markers related to pathogenesis of pediatric chronic hepatitis C virus infection: M30 mirrors the severity of steatosis / P. Valva et al. *Journal of Medical Virology*. 2010. Vol. 82. Issue 6. P. 949-957. <https://doi.org/10.1002/jmv.21699>
- [12] Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z. M. Younossi et al. *Hepatology*. 2016. Vol. 64. Issue 1. P. 73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>

References

- [1] Denisov, N. L., Grinevich, V. B., Chernetsova, Ye. V., Kravchuk, Yu. A., & Ivashkin, K. V. (2017). Rol' nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni v formirovaniі ateroskleroticheskogo porazheniya sosudistoi stenki u patsientov s abdominal'nym ozhireniem [The role of non-alcoholic fatty liver disease in the formation of atherosclerotic vascular lesions in patients with abdominal obesity]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 27(1), 62-71. [in Russian].
- [2] Barb, D., Bril, F., Kalavalapalli, S., & Cusi, K. (2019). Plasma Fibroblast Growth Factor 21 Is Associated With Severity of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Obesity and Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(8), 3327-3336. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02414>
- [3] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO). (2016). Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obesity Facts*, 9(2), 65-90. <https://doi.org/10.1159/000443344>
- [4] He, L., Deng, L., Zhang, Q., Guo, J., Zhou, J., Song, W., & Yuan, F. (2017). Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 2017, Article 9729107. <https://doi.org/10.1155/2017/9729107>
- [5] Li, H., Fang, Q., Gao, F., Fan, J., Zhou, J., Wang, X., Zhang, H., Pan, X., Bao, Y., Xiang, K., Xu, A., & Jia, W. (2010). Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride. *Journal Of Hepatology*, 53(5), 934-940. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.018>
- [6] Santoro, N., & Caprio, S. (2014). Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis in obese adolescents: A looming marker of cardiac dysfunction. *Hepatology*, 59(2), 372-374. <https://doi.org/10.1002/hep.26663>
- [7] Semba, R. D., Sun, K., Egan, J. M., Crasto, C., Carlson, O. D., & Ferrucci, L. (2012). Relationship of Serum Fibroblast Growth Factor 21 with Abnormal Glucose Metabolism and Insulin Resistance: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(4), 1375-1382. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2823>
- [8] Stein, S., Stepan, H., Kratzsch, J., Verloren, M., Verloren, H.-J., Drynda, K., Lössner, U., Blüher, M., Stumvoll, M., & Fasshauer, M. (2010). Serum fibroblast growth factor 21 levels in gestational diabetes mellitus in relation to insulin resistance and dyslipidemia. *Metabolism*, 59(1), 33-37. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.07.003>
- [9] Sung, K.-C., Wild, S. H., & Byrne, C. D. (2014). Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *Journal of Hepatology*, 60(5), 1040-1045. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.009>
- [10] Trebicka, J., & Schierwagen, R. (2016). Hepatic mitochondrial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis: Read-out or reason? *Hepatology*, 63(5), 1729-1732. <https://doi.org/10.1002/hep.28482>
- [11] Valva, P., De Matteo, E., Galoppo, M. C., Gismondi, M. I., & Preciadi, M. V. (2010). Apoptosis markers related to pathogenesis of pediatric chronic hepatitis C virus infection: M30 mirrors the severity of steatosis. *Journal of Medical Virology*, 82(6), 949-957. <https://doi.org/10.1002/jmv.21699>
- [12] Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>

Evaluation of comorbidity in patients with alcoholic cirrhosis of the liver associated with non-alcoholic fatty liver disease

N. R. Matkovska*^{1,A,B,D}, N. H. Virstiyuk^{1,A,E,F}, U. V. Balan^{1,2,B,D}

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine, ²Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, 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

Key words:

alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, cirrhosis, comorbidity.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (2), 166-173

*E-mail:
nmail4you@gmail.com

The aim of the study was to evaluate the concomitant pathology in patients with alcoholic cirrhosis of the liver associated with non-alcoholic fatty liver disease, depending on the compensation of the disease and patient's age.

Material and methods of research. The study included 204 patients. Among them, 78 patients (Group I) had alcoholic liver cirrhosis (ALC) and 126 patients (Group II) had a combination of ALC with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Patients were subgrouped according to compensation classes by the Child-Pugh score (A, B, C). To evaluate comorbidity, CirCom, CCI, ECI indices were used.

Results. More than 70 % of patients of group II had concomitant diseases (CD) and cardiovascular complications. They also suffered from pleurisy, pneumonia, spontaneous bacterial peritonitis more frequently.

46 % of patients of groups IIA+B, who were less than 45 years old, had two CD, which 2.6 times exceeded the number of such persons in group I. More than 80 % of middle-aged patients in group IIA+B had more than 3 CD, which is 1.7 times more than in group I. 70 % of patients of group II at the stage of decompensation of cirrhosis had 5 or more CD. The direct relationship between the age of patients and the number of CD, as well as between the degree of compensation and the amount of CD leads to a more severe course of the disease in people of group II.

The significant correlation between the CCI, ECI, CirCom scales and the Child-Pugh degree of the disease severity was detected. The number of concomitant pathologies in patients suffering from liver cirrhosis (LC) significantly increased the risk of death from the causes which are not related to LC (RR: 5.872; 95 % CI: 1.866–18.477). 4-year observation showed that 80.6 % patients of group II have died, which 4 times exceeded the number of those who had ALC.

Conclusions. Most patients of group II had cardiovascular diseases. They had disorders of the respiratory, urinary, endocrine, nervous systems, as well as bacterial complications, more frequently. It is useful to use the CCI, ECI, CirCom scales of comorbidity, and Child-Pugh degree of the disease severity in considering the comorbidity level and severity of the disease.

The incidence of CD increases with age and significantly increases the risk of death from causes which are not associated with the complications of the LC.

Ключові слова:

алкогольна хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, цирроз печінки, коморбідність.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 166-173

Оцінювання коморбідності у хворих на алкогольний цирроз печінки в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки

Н. Р. Матковська, Н. Г. Вірстюк, У. В. Балан

Мета роботи – оцінювання супутньої патології у хворих на алкогольний цирроз печінки при поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від компенсації захворювання та віку пацієнтів.

Матеріали та методи. Обстежили 204 пацієнти. Серед них у 78 осіб (I група) діагностували алкогольний цирроз печінки (АЦП), у 126 осіб (II група) було поєднання АЦП із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Пацієнтів поділили на підгрупи залежно від класів компенсації за критеріями Чайльд-П'ю (А, В, С). Для оцінювання коморбідності використовували індекси CirCom, CCI та ECI.

Результати. Понад 70 % пацієнтів II групи мали супутні захворювання (СЗ) та їхні ускладнення з боку серцево-судинної системи (ССС). У них також частіше виникали плеврит, пневмонії, спонтанний бактеріальний перитоніт.

У пацієнтів IIA+B груп віком менше ніж 45 років 2 СЗ було у 46 % осіб, що у 2,6 раза більше, ніж кількість таких осіб I групи. Понад 80 % пацієнтів IIA+B групи середнього віку мали більше ніж 3 СЗ, що в 1,7 раза перевищує кількість таких осіб I групи. 70 % пацієнтів II групи на стадії декомпенсації мали 5 і більше СЗ. Прямий зв'язок між віком хворих і кількістю СЗ, а також між ступенем компенсації та кількістю СЗ зумовлює істотно важкий перебіг в осіб II групи.

Виявили вірогідний кореляційний зв'язок між шкалами CCI, ECI, CirCom і ступенем важкості за шкалою Чайльд-П'ю. Кількість СЗ вірогідно збільшувала ризик смерті від причин, що не пов'язані з циррозом печінки (ЦП) (RR: 5,872; 95 % CI: 1,866–18,477). Протягом 4 років спостереження з-поміж пацієнтів II групи померли 80,6 % осіб, що в 4 рази більше, ніж у I групі.

Висновки. У більшості пацієнтів II групи були захворювання ССС. У них частіше виникали порушення з боку дихальної, сечовивідної, ендокринної, нервової систем, а також бактеріальні ускладнення. Корисним є використання шкал CCI, ECI, CirCom і Чайльд-П'ю для врахування рівня коморбідності та важкості захворювання.

Частота СЗ збільшується з віком і вірогідно збільшує ризик смерті від причин, що не пов'язані з ускладненнями ЦП.

Оценка коморбидности у больных с алкогольным циррозом печени в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени

Н. Р. Матковская, Н. Г. Вирстюк, У. В. Балан

Цель работы – оценка сопутствующей патологии у больных с алкогольным циррозом печени при сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от компенсации заболевания и возраста пациентов.

Материалы и методы. Обследованы 204 пациента. Среди них у 78 человек (I группа) диагностирован алкогольный цирроз печени (АЦП), у 126 больных (II группа) было сочетание АЦП с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Пациентов разделили на подгруппы в зависимости от классов компенсации по критериям Чайльд–Пью (А, В, С). Для оценки коморбидности использовали индексы CirCom, CCI и ECI.

Результаты. Более 70 % пациентов II группы имели сопутствующие заболевания (СЗ) и их осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС). У них также чаще возникали плеврит, пневмония, спонтанный бактериальный перитонит. У пациентов ПА+В групп в возрасте менее 45 лет 2 СЗ было у 46 %, что в 2,6 раза превышает количество таких больных I группы. Более 80 % пациентов ПА+В группы среднего возраста имели более 3 СЗ, что в 1,7 раза превышает количество таких больных I группы. 70 % пациентов II группы в стадии декомпенсации имели 5 и более СЗ. Прямая связь между возрастом больных и количеством СЗ, а также между степенью компенсации и количеством СЗ обуславливает более тяжелое течение у пациентов II группы. Установлена достоверная корреляционная связь между шкалами CCI, ECI, CirCom и степенью тяжести по шкале Чайлд–Пью. Количество СЗ достоверно увеличивало риск смерти от причин, не связанных с циррозом печени (ЦП) (RR: 5,872; 95 % CI: 1,866–18,477). В течение 4 лет наблюдений среди пациентов II группы умерли 80,6 %, что в 4 раза превысило количество умерших I группы.

Выводы. У большинства пациентов II группы были заболевания ССС. У них чаще возникали нарушения со стороны дыхательной, мочевыделительной, эндокринной, нервной систем, а также бактериальные осложнения. Полезно использование шкал CCI, ECI, CirCom и Чайлд–Пью для учета уровня коморбидности и тяжести заболевания. Частота СЗ увеличивается с возрастом и достоверно увеличивает риск смерти от причин, не связанных с осложнениями ЦП.

Ключевые слова:

алкогольная
болезнь печени,
неалкогольная
жировая
болезнь печени,
цирроз печени,
коморбидность.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 166-173

One of the priorities of the European Health Strategy 2020 is to curb the development of non-communicable diseases epidemics, which requires the use of an integrated approach to promote increase and strengthen public health. Due to the introduction of health care reform, this approach is implemented by reorienting the medical sector to the priority of ambulatory care. The latter aims at preventing the emergence and progression of diseases due to external causes and behavioural factors of illness, among which the most common are the use of tobacco and alcohol, obesity, low level of physical activity, high levels of stress. Such factors lead to the development of pathological conditions, which are caused not only by the deterioration of the quality of life but also by the causes of high mortality. Among the causes of mortality there are endogenous (circulatory and neoplastic diseases) and exogenous (external, respiratory, digestive, infectious and parasitic diseases) factors [1].

The mortality rates of Ukraine's population in recent years have been extremely disappointing and are among the highest in Europe and in the world. In particular, the overall mortality rate is constantly increasing, and the average life expectancy is low. Regarding the last indicator, according to European standards, it is very low and lagging most developed countries, sometimes exceeding 10, and in men – almost 15 years [2].

The isolated nosological unit is very rare in chronic pathologies. A significant number of people with chronic diseases have more than one disorder that can be interconnected or independent of each other, which affects not only the individual patient's prognosis, but also has a significant impact on the health of the nation and the socio-economic implications for general population level [3,4]. In recent years, large-scale research in this direction has been carried out, evidence base and patient management guidelines considering comorbidity are being developed. In cases of combined pathology many diseases become atypical, which leads to deterioration of the disease, increased risk

of complications and mortality, exacerbation of the issue of polypharmacy, and reduced patient adherence to medical treatment [5,6].

The prevalence of comorbidity is 20–30 % of the total population and 55–98 % among the elderly. The number of chronic diseases varies from 2.8 in patients aged 18–44 years to 6.4 in patients over 65 years of age. The incidence of combined illnesses increases with age: from 10 % at the age of 19 years and up to 80 % for the elderly people [7]. The problem of comorbidity as a result of the interaction of major clinical factors of various diseases leads to the emergence of new clinical symptoms and syndromes. Some researchers describe comorbidity as a symptom-complex of a new nosological unit characterized by a single pathogenetic mechanism. However, there are many combined states in which it is impossible to determine whether there is a causal relationship between them, or not [8–10].

The high prevalence of combined pathology with diseases of the digestive system predetermines increased attention of scientists and researchers to this problem. A special place belongs to the study of liver diseases, which is due to the multifunctionality of this organ. One of the most common pathologies is alcoholic liver disease (ALD). The fact of direct and indirect effects of alcohol on the structure and function of not only the liver, but also other organs, remains undeniable. However, ALD is the most prognostically unfavourable complication of alcoholism. The literature describes the comorbid states associated with ALD, among which there are two categories: the first – direct complications of alcoholism: alcoholic cardiomyopathy, myopathy, Korsakov's psychosis, chronic cerebral dysfunction, alcoholic cerebellar degeneration, peripheral neuropathy, chronic pancreatitis, malnutrition, osteopenia; the second category – diseases that are common in alcoholics, among which other diseases of the liver, chronic hepatitis C, coronary artery disease, hepatocellular carcinoma [11,12].

In recent years, reports on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) have been published more often. Its considerable prevalence makes it pandemic. But its frequent combination with other pathologies is considered prognostically unfavourable. Studies show that the pathogenetic processes of ALD and NAFLD have similar mechanisms and are associated with lipid and carbohydrate metabolism disorders, the development of oxidative stress, the immune-inflammatory response, the activation of fibrosis and apoptosis, and vascular lesion. Both diseases have an effect not only on the liver as a target organ, but on the whole organism, considering them multisystemic [13, 14]. Therefore, the characteristics of comorbidity and its influence on the prognosis of the course of ALD associated with the NAFLD, remain relevant.

The aim

To evaluate the concomitant pathology in patients with alcoholic cirrhosis of the liver associated with NAFLD, depending on the compensation of the disease and patient's age.

Material and methods

The study included 204 patients with diagnosed liver cirrhosis (LC), who underwent inpatient treatment in the gastroenterology department of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital. Among them 78 patients had ALD at the stage of the LC (Group I) and 126 patients had a combination of ALD with NAFLD (Group II). Among the patients in group I, there were 24 women and 54 men 53.2 ± 11.4 years old with an average duration of the disease 5.9 ± 2.1 years; among patients of group II there were 22 women and 104 men 47.8 ± 9.4 years old and average duration of the disease was 4.2 ± 2.7 years. Patients of groups I and II were subgrouped according to LC compensation classes by the Child-Pugh score: IA (17 people), IB (38 people), IC (23 people); IIA (44 people), IIB (48 people), IIC (34 people). The diagnosis was verified using clinical, laboratory and instrumental methods in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated November 6, 2014, adapted clinical guidelines "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease", adapted clinical guidelines "Alcoholic Liver Disease", 2014, adapted clinical guidelines "Cirrhosis of the Liver", 2017 (State Expert Centre of the Ministry of Health of Ukraine, Ukrainian Gastroenterology Association, Kyiv), recommendations of the European Association for the Study of Liver, Diabetes and Obesity (EASL-EASD-EASO, 2016).

Common clinical examinations, ultrasound examination of the abdominal cavity, esophagogastroduodenoscopy were performed. To detect the alcoholic aetiology of the disease, according to the recommendations of the World Health Organization, more than 2 doses of alcohol (1 standard dose = 10 g of ethyl alcohol) per day for women and more than 4 doses for men were taken into account; and CAGE (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test, 1989), the PAS questionnaire (post-alcohol syndrome developed by P. P. Ogurtsov, A. B. Pokrovsky, A. E. Uspensky), LeGo (PM LeGo (1976) in the modification of O. B. Zharkov, 2000) were used; as a method of non-invasive evaluation of the aetiology of alcoholic and non-alcoholic liver damage, the index ANI

(Alcoholic liver disease/non-alcoholic fatty liver disease index, 2006) was used. Exclusion criteria included cirrhosis of the viral, toxic, autoimmune genesis, metabolic diseases of the liver, oncological diseases, lack of individual consent of the patient to conduct the study. All patients were matched according to age and sex. The investigation was carried out in accordance with the ethical principles of conducting scientific research and principles of the Helsinki Declaration.

To evaluate comorbidity, CirCom (Cirrhosis Comorbidity, Peter Jersen et al., 2014, <http://gihep.com/calculators/hepatology/circom/>), CCI (Charlson Comorbidity Index, Charlson Mary E. et al., 1987, Modified by Deyo, 1992, <http://gihep.com/charlson/>), ECI (Elixhauser comorbidity index, <http://ortho-toolkit.com/elixhauser-comorbidity-measures/>) indices were used [15]. CirCom is the scale developed exclusively for patients with LC. It includes the analysis with the consideration of 9 nosologies: chronic obstructive pulmonary disease, acute myocardial infarction, peripheral vascular lesions, epilepsy, drug addiction, apart from the alcohol, heart failure, non-metastatic or hematologic cancer, metastatic cancer, chronic kidney disease. The ECI index includes the analysis of comorbidity in chronic heart failure, arrhythmias, valvular defects, pulmonary embolism, peripheral vascular disorders, arterial hypertension, paralysis, neurodegenerative disorders, chronic pulmonary disease, diabetes, hypothyroidism, renal failure, liver disease, peptic ulcer disease, acquired immunodeficiency syndrome, lymphoma, metastatic cancer, non-metastatic cancer, rheumatoid arthritis, collagenosis, coagulopathy, obesity, oligotrophy, electrolyte disorders, deficiency anaemia, posthemorrhagic anaemia, alcohol abuse, drug abuse, psychosis, depression. Interpretation of the results is carried out in points or percentage: from -19 (the lower probability of death in a hospital) to 89 (the greater probability of death in a hospital).

The CCI is a point system for assessing age and certain concomitant diseases to prognosticate 10-year survival. It includes such concomitant diseases as myocardial infarction (acute or anamnestic) – 1 point, heart failure – 1 point, peripheral vessel disease – 1 point, cerebrovascular diseases – 1 point, dementia – 1 point, bronchial asthma – 1 point, chronic non-specific lung diseases – 1 point, diseases of the connective tissue – 1 point, stomach ulcer and/or duodenal ulcer – 1 point, liver disease with mild course (including alcoholic and non-alcoholic cirrhosis, biliary cirrhosis, chronic hepatitis) – 1 point, diabetes mellitus without terminal lesions of the internal organs – 1 point, hemiplegia or paraplegia – 2 points, kidney disease – 2 points, diabetes mellitus with terminal lesions of organs – 2 points, malignant tumours – 2 points, leukemia – 2 points, lymphomas – 2 points, severe liver disease (hepatic coma, portal hypertension, varicose veins of the esophagus) – 3 points, metastatic malignant tumours – 6 points, acquired immunodeficiency syndrome – 6 points. When it is calculated, the points corresponding to the concomitant disease are added, and 1 point is added for every decade of life when the patient exceeds fifty years of age. Each disease is assigned its value (points) depending on its connection degree with the 10-year mortality. According to the Charlson-Deyo index, in the absence of a concomitant disease, the risk of lethality is 12 %, 1–2 points – 26 %, 3–4 points – 52 %, more than 5 points – more than 85 %.

Statistical processing of the obtained results was carried out using the software package Statistica v. 12.0 (StatSoft, USA, trial) and Microsoft Excel. The data were checked using the Shapiro-Wilk test. Since the data correspond to the normal type of distribution ($P > 0.05$), the interval ($M \pm SD$) was chosen as a measure of central tendency. The Student's t-test was used to test the null hypothesis of establishing the difference between the comparison groups. Statistical processing of qualitative data was carried out by calculating the frequency of the studied trait per 100 people in the survey. The reliability of the difference in data in the comparison groups was assessed by calculating the compliance criteria χ^2 . For quantitative data, the correlation was estimated using the Pearson parametric method of paired correlation; and for qualitative data, the Spearman's nonparametric method was used. Statistically significant differences were considered at $P < 0.05$. To compare the likelihood of completion, depending on the risk factor, relative risk was used.

Results

Analyzing the structure of the concomitant pathology in patients with ALC associated with NAFLD depending on the class of compensation, it was found that patients of all classes suffered from gastrointestinal tract (GIT) disorders the most frequently, in the second place – the pathology of the nervous system, in the third – the pathology of the respiratory organs, in the fourth – cardiovascular disorders, in the fifth – the pathology of the urinary system, in the sixth – obesity, in the seventh – endocrine disorders. However, analyzing the structure of the concomitant pathology in groups I and II separately, it turned out that the comorbidity was changing: in patients of group I in the first, second and third place are the pathologies of the gastrointestinal tract, nervous and respiratory system respectively, in the fourth place – diseases of the urinary system, in the fifth – disorders of the cardiovascular system, in the sixth – endocrine disorders, there was no obesity; in patients of group II in the first and second places were also diseases of the gastrointestinal tract and the nervous system respectively, in the third place – cardiovascular disorders, in the fourth – respiratory disorders, in the fifth – lesions of the urinary system, in the sixth – obesity, in the seventh – endocrine disorders.

Structuring comorbidities depending on the class of compensation leads to the following situation: the disorders of gastrointestinal tract and nervous system dominate in patients of groups IA and IB; in patients of group IIA – the disorders of the gastrointestinal tract, nervous system, obesity and cardiovascular disease; in patients of group IIB – the disorders of the gastrointestinal tract, nervous system and cardiovascular disease; in patients in group IC there were disorders of the gastrointestinal tract, nervous system, respiratory and urinary system, in patients of group IIC diseases of the gastrointestinal tract, nervous and cardiovascular system, respiratory system, urinary system dominated. Endocrine disorders prevailed in patients of groups IIB and IIC. Thus, the combination of ALD and NAFLD was accompanied by more common disorders of the gastrointestinal tract, nervous, cardiovascular and respiratory systems, urinary tract, endocrine system and obesity.

Among the diseases of the gastrointestinal tract, chronic gastroduodenitis occurred in 91.0 % and 90.5 % of patients of groups I and II, respectively; stomach ulcer – in 9.0 % and 4.8 % of people of groups I and II, respectively; duodenal peptic ulcer – in 10.3 % and 9.5 % of persons of groups I and II, respectively; chronic cholecystitis – in 84.6 % and 94.4 % of patients of groups I and II, respectively; chronic pancreatitis – in 96.1 % and 93.6 % of patients in groups I and II, respectively; 19 (31.1 %) and 31 (37.8 %) persons of IB+C and IIB+C groups, respectively, suffered from bleeding esophageal varices; 33.3 % and 17.5 % of patients in groups I and II, respectively, were hospitalized to the surgical department for pancreatic necrosis; spontaneous bacterial peritonitis was diagnosed in 17.4 % and 26.5 % of the patients of groups IC and IIC respectively.

Pathology of the nervous system was manifested by encephalopathy in 52.9 %, 100 %, 100 % of patients of groups IA, IB, IC, respectively and in 86.4 %, 100 %, 100 % of patients of groups IIA, IIB, IIC, respectively; polyneuropathy was in 64.7 %, 100 %, 100 % of persons of groups IA, IB, IC, respectively, and in 88.6 %, 100 %, 100 % of persons in groups IIA, IIB, IIC, respectively; transient ischemic attack in the history was in 6.8 %, 10.4 %, 14.7 % of patients of groups IIA, IIB, IIC, respectively and in 8.7 % of group IC; 2 patients in group IIB and 3 patients in group IIC had a stroke of the brain (Table 1). Violations in the respiratory system were structured as follows: chronic bronchitis was in 17.6 %, 21.1 %, 47.8 %, of patients in groups IA, IB, IC and 40.9 %, 52.1 %, 82.4 % of persons of groups IIA, IIB, IIC, respectively; pneumonia was in 5.3 % and 21.7 % of patients in groups IB and IC and in 8.3 % and 55.9 % of patients in groups IIB, IIC, respectively; hydrothorax was observed in subcompensation and decompensation of the disease and was diagnosed in 13.2 % and 82.6 % in groups IB and IC, respectively and in 18.8 % and 100 % of patients of groups IIB, IIC, respectively; pleurisy was in 2.1 % and 35.3 % of patients of groups IIB, IIC, respectively and in 17.4 % in group IIC. The following cardiovascular system pathologies in the examined patients were revealed: 5 (10.4 %) and 6 (17.6 %) persons of groups IIB and IIC, respectively, had a myocardial infarction in the history; hypertonic disease (HD) was in 2 (11.8 %), 2 (5.3 %) patients of groups IA and IB, respectively, as well as in 28 (63.6 %), 37 (77.1 %) and 29 (85.3 %) of patients of groups IIA, IIB, IIC, respectively; ischemic heart disease (IHD) was in 5 (13.1 %) and 4 (17.4 %) persons of groups IB and IC, respectively, and in 23 (52.3 %), 42 (87.5 %) and 34 (100 %) persons of groups IIA, IIB and IIC, respectively; atrial fibrillation (AF) was in 2 (4.5 %), 6 (12.5 %), 13 (38.2 %) of patients of groups IIA, IIB and IIC, respectively; cardiovascular insufficiency was in 14 (36.8 %) and 17 (73.9 %) persons of IB and IC groups and in 34 (77.3 %), 48 (100 %), 34 (100 %) people of groups IIA, IIB, IIC, respectively; ultrasound examination revealed atherosclerotic lesions of the common carotid artery in 7 (15.9 %), 11 (22.9 %) and 19 (55.9 %) patients of groups IIA, IIB and IIC, respectively. Among the pathologies of the urinary system there were chronic kidney disease (CKD) in 4 (10.5 %), 18 (78.3 %) patients of groups IB and IC, as well as in 14 (31.8 %), 29 (60.4 %) and 34 (100 %) persons of groups IIA, IIB, IIC, respectively; kidney cysts were in 2 (4.5 %), 7 (14.6 %), 9 (26.5 %) patients of groups IIA, IIB, IIC, and 4 (17.4 %) patients of group IC. Type II diabetes

Table 1. The structure of concomitant pathology in patients with alcoholic liver cirrhosis and in combination of alcoholic liver cirrhosis with nonalcoholic fatty liver disease

Concomitant diseases	Stage of LC by Child-Pugh score					
	Gr. IA	Gr. IIA	Gr. IB	Gr. IIB	Gr. IC	Gr. IIC
	n = 17	n = 44	n = 38	n = 48	n = 23	n = 34
	abs / %	abs / %	abs / %	abs / %	abs / %	abs / %
Hypertonic disease	2 / 11.8	28 / 63.6	2 / 5.3	37 / 77.1	–	29 / 85.3
Ischemic heart disease	–	23 / 52.3	5 / 13.1	42 / 87.5	4 / 17.4	34 / 100
Cardiovascular failure	–	34 / 77.3	14 / 36.8	48 / 100	17 / 73.9	34 / 100
Transient ischemic attack	–	3 / 6.8	–	5 / 10.4	2 / 8.7	5 / 14.7
Stroke of the brain in the history	–	–	–	2 / 4.2	–	3 / 8.8
Myocardial infarction in the history	–	2 / 4.5	–	5 / 10.4	–	6 / 17.6
Atherosclerotic lesions of the common carotid artery	–	7 / 15.9	–	11 / 22.9	–	19 / 55.9
Atrial fibrillation	–	2 / 4.5	–	6 / 12.5	–	13 / 38.2
Type II diabetes mellitus	–	2 / 4.5	–	5 / 10.4	1 / 4.3	7 / 20.6
Obesity	–	41 / 93.2	–	23 / 47.9	–	–
CKD	–	14 / 31.8	4 / 10.5	29 / 60.4	18 / 78.3	34 / 100
Kidney cysts	–	2 / 4.5	–	7 / 14.6	4 / 17.4	9 / 26.5
Chronic pancreatitis	14 / 82.3	36 / 81.8	38 / 100	48 / 100	23 / 100	34 / 100
Pancreonecrosis in the history	4 / 23.5	5 / 11.4	13 / 34.2	8 / 16.7	9 / 39.1	9 / 26.5
Chronic cholecystitis	12 / 70.6	37 / 84.1	31 / 81.6	48 / 100	23 / 100	34 / 100
Stomach peptic ulcer	1 / 5.9	–	3 / 7.9	2 / 4.2	3 / 13	4 / 11.8
Duodenal peptic ulcer	2 / 11.8	3 / 6.8	2 / 5.3	3 / 6.3	4 / 17.4	6 / 17.6
Chronic gastroduodenitis	10 / 58.8	32 / 72.7	38 / 100	48 / 100	23 / 100	34 / 100
Bleeding esophageal varices in the history	–	–	8 / 21.1	12 / 25	11 / 47.8	19 / 55.9
Spontaneous bacterial peritonitis	–	–	–	–	4 / 17.4	9 / 26.5
Encephalopathy	9 / 52.9	38 / 86.4	38 / 100	48 / 100	23 / 100	34 / 100
Polyneuropathy	11 / 64.7	39 / 88.6	38 / 100	48 / 100	23 / 100	34 / 100
Chronic bronchitis	3 / 17.6	18 / 40.9	8 / 21.1	25 / 52.1	11 / 47.8	28 / 82.4
Pneumonia	–	–	2 / 5.3	4 / 8.3	5 / 21.7	19 / 55.9
Hydrothorax	–	–	6 / 13.2	9 / 18.8	19 / 82.6	34 / 100
Pleurisy	–	–	–	1 / 2.1	4 / 17.4	12 / 35.3

Table 2. Distribution of patients with alcoholic liver cirrhosis and in combination of alcoholic liver cirrhosis with nonalcoholic fatty liver disease depending on age

Class of liver cirrhosis by Child-Pugh score	Group I			n	Group II			n
	25–44 y.o.	45–59 y.o.	60–75 y.o.		25–44 y.o.	45–59 y.o.	60–75 y.o.	
	abs / %	abs / %	abs / %		abs / %	abs / %	abs / %	
A	10 / 58.8	5 / 29.4	2 / 11.8	17 / 21.8	25 / 56.8	15 / 34.1	4 / 9.1	44 / 34.9
B	18 / 47.4	14 / 36.8	6 / 15.8	38 / 48.7	25 / 52.1	18 / 37.5	5 / 10.4	48 / 38.1
C	5 / 21.7	12 / 52.2	6 / 26.1	23 / 29.5	14 / 41.2	15 / 44.1	5 / 14.7	34 / 27.0
Total	33 / 42.3	31 / 39.7	14 / 18	78 / 38.2	64 / 50.8	48 / 38.1	14 / 11.1	126 / 61.8

Table 3. Results of analysis of CCI, ECI, CirCom and Child-Pugh score in patients with alcoholic liver cirrhosis and in combination of alcoholic liver cirrhosis with nonalcoholic fatty liver disease

Score	Class of liver cirrhosis by Child-Pugh score (M ± m)					
	Class A by Child-Pugh score		Class B by Child-Pugh score		Class C by Child-Pugh score	
	Gr. I	Gr. II	Gr. I	Gr. II	Gr. I	Gr. II
	n = 17	n = 44	n = 38	n = 48	n = 23	n = 34
CCI	2.40 ± 0.43 / 84.3 ± 7.6 %	4.30 ± 0.51 / 36.7 ± 4.1 % ¹	3.60 ± 0.54 / 47.2 ± 4.9 % ⁴	5.40 ± 0.52 / 18.1 ± 2.6 % ^{2,6}	7.20 ± 0.35 / 0 % ^{5,8}	10.10 ± 2.36 / 0 % ^{3,7,9}
ECI	10.20 ± 0.82 / 74.6 ± 4.3 %	29.70 ± 3.22 / 57.3 ± 3.4 % ¹	24.50 ± 2.145 / 57.1 ± 4.8 % ⁴	32.30 ± 2.61 / 54.1 ± 4.8 % ^{2,6}	33.60 ± 2.34 / 46.7 ± 3.5 % ^{5,8}	36.7 ± 3.87 / 50.1 ± 4.3 % ^{3,7,9}
CirCom	0.85 ± 0.37	2.34 ± 0.61 ¹	2.09 ± 0.64 ⁴	3.19 ± 0.37 ^{2,6}	2.53 ± 0.44 ^{5,8}	3.72 ± 0.52 ^{3,7,9}
Child-Pugh	5.32 ± 0.48	6.53 ± 0.38 ¹	7.69 ± 0.52 ⁴	9.31 ± 0.54 ^{2,6}	12.61 ± 0.64 ^{5,8}	14.34 ± 0.73 ^{3,7,9}

¹: significance of the difference of indicators between groups IA and IIA (P < 0.05); ²: significance of the difference of indicators between groups IB and IIB (P < 0.05); ³: significance of the difference of indicators between groups IC and IIC (P < 0.05); ⁴: significance of the difference of indicators between groups IA and IB (P < 0.05); ⁵: significance of the difference of indicators between groups IB and IC (P < 0.05); ⁶: significance of the difference of indicators between groups IIA and IIB (P < 0.05); ⁷: significance of the difference of indicators between groups IIB and IIC (P < 0.05); ⁸: significance of the difference of indicators between groups IA and IC (P < 0.05); ⁹: significance of the difference of indicators between groups IIA and IIC (P < 0.05).

mellitus was found in 1 (1.3 %) and 14 (11.1 %) persons of groups I and II, respectively; obesity as a manifestation of metabolic abnormalities – in 41 (93.2 %) and 23 (47.9 %) persons of groups IIA and IIB, respectively.

In terms of age, both groups did not differ ($P > 0.05$). Depending on the stage of compensation, age features were revealed (Table 2). In particular, among patients with a compensation stage more than half of the people were young, one third – middle aged; with a stage of decompensation there were 21.7 %, 52.2 %, 26.1 % and 41.2 %, 44.1 %, 14.7 % of patients in groups I and II of young, middle and old age, respectively; with a stage of subcompensation there were 47.4 %, 36.8 %, 15.8 % and 52.1 %, 37.5 %, 10.4 % of patients in groups I and II of young, middle and old age, respectively. Among patients in group I, 14 persons (17.9 %) had one concomitant pathology, moreover 85.7 % of them were under 45 years of age and had class A. One third of patients (24 persons (30.8 %) of groups I, who were from 45 to 60 years old, had two concomitant pathologies. Patients of group IC, regardless of age, had 3 or more concomitant diseases. 23 (46 %) patients of groups IIA+B under the age of 45 years, had two concomitant pathologies. 27 (87.1 %) middle-aged patients, of groups IIA+B had more than 3 concomitant diseases. 14 (70.0 %) patients of group IIC, who were more than 45 years old, had 5 or more comorbid conditions. A two-way positive correlation ($r_s = +0.42$, $P < 0.001$) between the age of the patients and the number of concomitant diseases, as well as between the degree of compensation and the number of concomitant diseases was revealed ($r_s = +0.46$, $P < 0.001$).

In calculating the polymorbidity and severity of the disease, the CCI, ECI, CirCom and Child-Pugh score were used (Table 3). The indicators of CCI score were 1.8, 1.5 and 1.4 times higher in groups IIA, IIB, IIC compared to patients of groups IA, IB, IC, respectively ($P < 0.05$). The indicators of ECI scores were 2.9, 1.3 and 1.1 times higher in patients of groups IIA, IIB, IIC compared to patients in groups IA, IB, IC, respectively ($P < 0.05$). CirCom score indicators were 2.7, 1.5 and 1.5 times higher in persons of groups IIA, IIB, IIC compared to patients in groups IA, IB, IC, respectively ($P < 0.05$). Child-Pugh score indicators were 1.2, 1.2 and 1.1 times higher in patients of groups IIA, IIB, IIC compared to patients in groups IA, IB, IC, respectively ($P < 0.05$).

Analysis of the interaction between the CCI, ECI, CirCom and Child-Pugh scores using the Spearman's test, showed their significant correlation: between CCI and ECI $r_s = +0.56$, between CCI and CirCom $r_s = +0.48$, between CCI and Child-Pugh score $r_s = +0.62$, between ECI and CirCom $r_s = +0.52$, between ECI and Child-Pugh score $r_s = +0.59$, between CirCom and Child-Pugh score $r_s = +0.64$ (for all $P < 0.05$). The number of concomitant pathologies in patients with LC significantly increased the risk of death from the causes which are not related to the LC (RR: 5.872; 95 % CI: 1.866–18.477).

During 4 years observation period, 35 patients (17.2 %) have died: 7 (19.4 %) and 29 (80.6 %) patients of groups I and II, respectively. 19 (52.8 %) persons died of the LC complications (bleeding from varicose veins of the esophagus (4 and 2 persons in groups II and I, respectively), hepatic failure (3 and 1 persons in groups II and I, respectively), hepatic-renal failure (4 and 2 persons of groups II and I, respectively), sepsis (2 and 1 person in groups II and I,

respectively) and 17 (47.2 %) persons from other causes (pancreatic necrosis (2 and 1 persons of groups II and I respectively), myocardial infarction (3 persons of group II), thrombembolism of the pulmonary artery (3 persons of group II), acute heart failure (2 persons of group II), stroke of the brain (3 persons of group II), mesenteric ischemia (2 persons in group II), HCC (1 persons in group II)). A significant difference in comorbidity indices of CCI, ECI, CirCom and the total number of concomitant diseases between the groups of patients, who died from the causes, which are not related to the LC and those, who stayed alive till the end of the observation period ($P < 0.05$), was proved.

Discussion

According to our research and research of P. Jepsen (2014) the comorbidity affects the prognosis of cirrhosis patients [15]. The structure of concomitant pathology in patients with ALD associated with NAFLD depending on the compensation and age of patients was analyzed.

The cardiovascular diseases (particularly acute myocardial infarction, peripheral arterial disease, and heart failure, coronary disease), lung diseases (particularly chronic obstructive lung disease), gastrointestinal disease (particularly chronic pancreatitis, complicated peptic ulcer), chronic kidney disease, connective tissue disease, psychiatric disease, non-hepatic cancer, venous thromboembolism and diabetes were strong predictors of mortality in the study of Jepsen (2014) and Keeffe (2003).

In our study it was found out that people with ALD in combination with NAFLD suffered more often than people with ALD from other diseases of the digestive tract, nervous, cardiovascular, respiratory and urinary systems, as well as obesity and endocrine disorders. Patients in both groups suffered from the disorders of the gastrointestinal tract and the nervous system more often than others. However, depending on the degree of the disease compensation, there were differences between the patients in groups I and II: people of group II had the disorders of the cardiovascular, respiratory, urinary, endocrine systems more frequently. More than half of the people in group I with compensation stages A and B were diagnosed with diseases of the digestive tract and nervous systems. More than half of patients with the stages of compensation and subcompensation, when combined ALD and NAFLD, had diseases of the digestive tract, nervous, cardiovascular, urinary, respiratory systems and obesity. Chronic gastroduodenitis, chronic cholecystitis and chronic pancreatitis were the most typical disorders of gastrointestinal tract in patients of all classes. Most patients of group II had hypertonic disease, IHD, cardiovascular insufficiency, and AF in 16.7 %, atherosclerotic lesions of the common carotid arteries in 29.4 % of the cases, stroke of the brain in 4 %, myocardial infarction in 10.3 %, transient ischemic attacks of the brain in 11.9 %, obesity with the stages of compensation and subcompensation in 69.6 % of patients. 11.1 % and 1.3 % of patients in groups II and I respectively, suffered from type II diabetes mellitus; 14.2 % and 5.1 % of patients in groups II and I respectively had kidney cysts; 61.1 % and 28.2 % in groups II and I, respectively, had CKD; in 56.3 % and 28.2 % of people in groups II and I, respectively, chronic bronchitis was diagnosed. Patients in group II

more often experienced pleurisy, pneumonia, spontaneous bacterial peritonitis. Manifestations of encephalopathy and polyneuropathy were also more pronounced in patients of group II.

In study of Fortin (2005) the prevalence of comorbidities was 69 % of young people (18–44 years), up to 93 % among middle-aged (45–64 years), and up to 98 % in patients with an older age group (over 65) with LC. In our study age peculiarities of the distribution of patients depending on the stage of compensation showed that twice as many persons of group II, compared with group I with a stage of decompensation, were less than 45 years old. Most people of group I with stages B and C were over 60 years old. 23 (46 %) patients of groups IIA+B, who were less than 45 years old, had two concomitant diseases, which 2.6 times exceeded the number of such persons in group II. More than 80 % of middle-aged patients in group IIA+B had more than 3 concomitant diseases, which is 1.7 times more than in group I. 70 % of patients with a combination of ALD and NAFLD at the stage of decompensation of cirrhosis had 5 or more comorbid states. The direct relationship between the age of patients and the number of concomitant diseases, as well as between the degree of compensation and the amount of concomitant pathology leads to a more severe course of the disease in people with a combination of ALD and NAFLD at the stage of cirrhosis. The reliable correlation between the CCI, ECI, CirCom scales of comorbidity and the Child-Pugh degree of the disease severity, allow recommending their use in characterizing the comorbidity and prognosticating in ALD associated with NAFLD at the stage of cirrhosis. We also found out the statistical significance of concomitant pathology, which is not related to complications of LC, for fatal outcome: the relative risk of death in such patients is 7.5 times higher.

4-year observation showed that 80.6 % of patients with a combination of ALD and NAFLD at the stage of cirrhosis have died, which 4 times exceeded the number of those who had alcoholic LC. 52.8 % of them died from LC complications (bleeding from varicose veins of the esophagus, liver failure, liver and kidney insufficiency, sepsis), 47.2 % died from other causes: pancreatic necrosis, myocardial infarction, thromboembolism of the pulmonary artery, acute cardiac insufficiency, stroke of the brain, mesenteric thrombosis, HCC.

Thus, in combination of ALD and NAFLD, the number of concomitant non-LC-related pathologies that cause a more severe course raises and increases the risk of death from such conditions as pancreatic necrosis, myocardial infarction, thromboembolism of the pulmonary artery, acute heart failure, stroke of the head brain, mesenteric thrombosis, HCC.

Comorbidity in patients with alcoholic LC associated with NADH, related and not related to the complications of the underlying disease, significantly complicates the treatment tactics and worsens the outlook. Therefore, the early detection and treatment of concomitant pathologies is important for preventing the progression of decompensation and the development of complications.

Conclusions

1. More than 90 % of patients with ALC had such concomitant diseases as chronic gastroduodenitis, chronic cholecystitis, and chronic pancreatitis.

2. More than 70 % of patients with combination of ALD and NAFLD at the stage of cirrhosis had concomitant diseases and cardiovascular complications.

3. Patients with combination of ALD and NAFLD had disorders of the respiratory, urinary, endocrine, and nervous systems, as well as bacterial complications, including pleurisy, pneumonia, spontaneous bacterial peritonitis, more frequently.

4. It is useful to use the CCI, ECI, CirCom scales of comorbidity, and Child-Pugh degree of the disease severity in considering the comorbidity level and severity of the disease in order to improve patient management and to predict the course of ALD associated with NAFLD at the stage of cirrhosis.

5. The incidence of comorbid diseases increases with age and significantly increases the risk of death from causes which are not associated with the complications of the LC.

The perspective for the further scientific research is to study the features of laboratory manifestations of alcoholic liver disease at the cirrhosis stage associated with non-alcoholic fatty liver disease depending on disease compensation.

Funding

The study is carried out according to the plan of scientific works of Ivano-Frankivsk National Medical University and is a fragment of research work: "Diseases of internal organs in modern conditions, with combined pathology and lesions of target organs: features of the course, diagnosis and treatment", number of state registration: 0115U000995.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.05.2019

Після доопрацювання / Revised: 04.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 10.10.2019

Information about authors:

Matkovska N. R., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy and Family Medicine of Postgraduate Education Faculty, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Virstiuk N. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine of Stomatological Faculty named after professor M. M. Berezhnitskyi, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Balan U. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine No. 1, Immunopathology and Allergology named after academician Ye. M. Neiko, Ivano-Frankivsk National Medical University, Head of Clinical and Diagnostic Laboratory of the Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Відомості про авторів:

Матковська Н. Р., канд. мед. наук, доцент каф. терапії і сімейної медицини післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Вірсюк Н. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені професора М. М. Бережницького, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Балан У. В., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є. М. Нейка, Івано-Франківський національний медичний університет, зав. клініко-діагностичної лабораторії, Івано-Франківська обласна клінічна лікарня, Україна.

Сведения об авторах:

Матковская Н. Р., канд. мед. наук, доцент каф. терапии и семейной медицины последипломного образования, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Вирстюк Н. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины стоматологического факультета имени профессора М. М. Бережницкого, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Балан У. В., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины № 1, клинической иммунологии и аллергологии имени академика Е. М. Нейко, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, зав. клинко-диагностической лабораторией, Ивано-Франковская областная клиническая больница, Украина.

References

- [1] Schiavo, L., Busetto, L., Cesaretti, M., Zelber-Sagi, S., Deutsch, L., & Iannelli, A. (2018). Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 24(30), 3330-3346. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i30.3330>
- [2] MOZ Ukrainy, & DU «UJD MOZ Ukrainy». (2018). *Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naseleennia, sanitarno-epidemichnu sytuatsiu ta rezultaty dialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy. 2017 rik [The annual report on the health of the population, sanitary and epidemic situation, and the results of the health care system of Ukraine. 2017].* Medinform. [in Ukrainian].
- [3] Sharabchiev, Yu. T., Antipov, V. V., & Antipova, S. I. (2014). Komorbidnost' – aktual'naya nauchnaya i nauchno-prakticheskaya problema meditsiny XXI veka [Comorbidity is an actual scientific and practical problem of the 21st century medicine]. *Meditsinskie novosti*, (8), 6-11. [in Russian].
- [4] DuGoff, E. H., Canudas-Romo, V., Buttorff, C., Leff, B., & Anderson, G. F. (2014). Multiple Chronic Conditions and Life Expectancy. *Medical Care*, 52(8), 688-694. <https://doi.org/10.1097/mlr.0000000000000166>
- [5] Abrahamovych, O., Fayura, O., & Abrahamovych, U. (2015). Komorbidnist: suchasnyi pohliad na problemu; klasyfikatsiia (povidomlennia pershe) [Comorbidity: a Modern View on the Problem; Classification (first notice)]. *Lvivskiy klinichnyi visnyk*, (1), 56-64. [in Ukrainian].
- [6] Oganov, R. G., Simanenkova, V. I., Bakulin, I. G., Bakulina, N. V., Barbarash, O. L., Boytsov, S. A., Boldueva, S. A., Garganeeva, N. P., Doshchitsin, V. L., Karateev, A. E., Kotovskaya, Yu. V., Lila, A. M., Lukyanov, M. M., Morozova, T. E., Pereverzev, A. P., Petrova, M. M., Pozdnyakov, Yu. M., Syrov, A. V., Tarasov, A. V., ... Shalnova, S. A. (2019). Komorbidnaya patologiya v klinicheskoi praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniya [Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 18(1), 5-66. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66> [in Russian].
- [7] Gudkov, R. A., & Kononov, O. E. (2015). Komorbidnost', mul'timorbidnost', polipatii – tri vzglyada na sochetannye patologii [Comorbidity, multimorbidity, polyopathy – three views on the combined pathology]. *Vestnik RUDN, seriya Meditsina*, (1), 39-45. [in Russian].
- [8] Fadienka, G. D., & Nessen, A. O. (2015). Komorbidnist ta intehrativna rol terapii vnutrishnikh khvorob [Comorbidity and integration role of therapy of internal diseases]. *Ukrainskyi terapevtichnyi zhurnal*, (2), 7-15. [in Ukrainian].
- [9] Sevinsky, R. E., Stewart, D. W., & Hariforoosh, S. (2017). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Is there a link between cardiovascular and renal adverse effects? *Journal of Integrative Nephrology and Andrology*, 4(1), 1-2. https://doi.org/10.4103/jina.jina_2_17
- [10] National Institute for Health and Care Excellence (2016, September 21). Multimorbidity: clinical assessment and management. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>
- [11] Fiolla, A. D., Israelsen, M., Hamberg, O., Krag, A., & Gluud, L. L. (2015). Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver International*, 35(9), 2072-2078. <https://doi.org/10.1111/liv.12798>
- [12] Parikh, N. S., Navi, B. B., Schneider, Y., Jesudian, A., & Kamel, H. (2017). Association Between Cirrhosis and Stroke in a Nationally Representative Cohort. *JAMA Neurology*, 74(8), 927-932. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0923>
- [13] Wu, W. K. K., Zhang, L., & Chan, M. T. V. (2018). Autophagy, NAFLD and NAFLD-Related HCC. In J. Yu (Ed.). *Obesity, Fatty Liver and Liver Cancer: Vol. 1061. Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 127-138). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-10-8684-7_10
- [14] Tsai, M. -C., Yang, T. -W., Wang, C. -C., Wang, Y. -T., Sung, W. -W., Tseng, M. -H., & Lin, C. -C. (2018). Favorable clinical outcome of nonalcoholic liver cirrhosis patients with coronary artery disease: A population-based study. *World Journal of Gastroenterology*, 24(31), 3547-3555. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i31.3547>
- [15] Jepsen, P., Vilstrup, H., & Lash, T. L. (2014). Development and Validation of a Comorbidity Scoring System for Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*, 146(1), 147-156. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.09.019>

Особливості клінічного перебігу та кардіо-респіраторного моніторингу хворих на обструктивне апное сну та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу

В. І. Кривенко^{ID A,E,F}, О. А. Світлицька^{ID *B,C,D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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:

обструктивне апное сну, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, кардіо-респіраторні порушення.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 174-180

*E-mail: svitytska.ok@gmail.com

Мета роботи – вивчити особливості поєданого перебігу обструктивного апное сну (ОАС) і гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) на підставі клінічних досліджень і кардіо-респіраторного моніторингу.

Матеріали та методи. Обстежили 125 пацієнтів: I група – 31 пацієнт із ГЕРХ, II група – 32 хворих з ОАС, III група – 62 особи з поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ. Здійснили кардіо-респіраторне дослідження, езофагогастроудоденоскопію. Виразність скарг оцінювали за шкалою Лайкєрта, симптоми ГЕРХ – за шкалою F.S.S.G., емоційний статус – за шкалою реактивної (РТ) та особистісної (ОТ) тривожності Спілберґера–Ханіна. Виконували тестування на наявність інфікування *H. pylori* каловим методом.

Результати. У пацієнтів III групи порівняно з хворими I групи виявили вірогідне збільшення скарг на почуття рефлюксу (на 64,4 %), кашель (на 41,3 %), серцебиття та відчуття порушень у роботі серця (на 71,6 %), дисфагію (на 16,3 %) ($p < 0,05$). У III групі величина компоненту «симптоми рефлюксу» за F.S.S.G. була більшою у 1,5 раза, а компонента «симптоми дисфагії» – в 1,7 раза, ніж у I групі ($p < 0,05$). У III групі середній або тяжкий ступінь апное мали 71 % пацієнтів, а у II групі таких хворих було 53 %. У III групі показник ОТ перевищував аналогічний параметр хворих I групи на 35,7 % ($p < 0,05$), II групи – на 80,9 % ($p < 0,05$). Хворі III групи мали тяжчий перебіг ГЕРХ (за ендоскопічними ознаками) ($\chi^2 = 5,125$, $df = 2$, $p < 0,05$). Встановили вірогідний взаємозв'язок тяжкості перебігу ОАС зі ступенем ураження стравоходу та інфікованістю *H. pylori* (відповідно $\gamma = +0,46$ та $\gamma = +0,30$, $p < 0,05$).

Висновки. У пацієнтів із поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ наявний синдром взаємного обтяження, який погіршує перебіг обох нозологій.

Key words:

obstructive sleep apnea, gastroesophageal reflux disease, cardio-respiratory disorders.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (2), 174-180

Clinical course and cardio-respiratory monitoring of patients with obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease

V. I. Kryvenko, O. A. Svitlytska

Purpose. To study the obstructive sleep apnea (OSA) and gastroesophageal reflux disease (GERD) combined course characteristics based on clinical studies and cardio-respiratory monitoring.

Materials and methods. 125 patients were examined: group I – 31 patients with GERD, group II – 32 patients with OSA, group III – 62 patients with combined OSA and GERD. A cardio-respiratory study, esophagogastroduodenoscopy were performed. The severity of complaints was assessed on the Likert scale, GERD symptoms evaluation – on the F.S.S.G. Patients were questioned on a scale of reactive (RA) and personal (PA) anxiety by Spielberger–Khanin scale. Patients were tested for *H. pylori* infection by the stool-test.

Results. Patients of group III, compared with patients of group I, showed a significant increase in complaints of reflux feeling (+64.4 %), cough (+41.3 %), heartbeat and feeling of interruptions in the heart (+71.6 %), dysphagia (+16.3 %) ($P < 0.05$). In group III, the magnitude of the component "reflux symptoms" according to F.S.S.G. was byn 1.5 times, and the component "symptoms of dysphagia" was by 1.7 times more than in group I ($P < 0.05$). In group III, moderate and severe degree of apnea was observed in patients (71 %), while in group II there were 17 patients (53 %). In patients of group III, the value of the PA indicator exceeded the analogous parameter in patients of group I by +35.7 % ($P < 0.05$), Group II – by +80.9 % ($P < 0.05$). Patients of group III had more severe course of GERD (according to endoscopic signs) ($\chi^2 = 5.125$, $df = 2$, $P < 0.05$). A significant interaction was determined between the degree of esophagus damage and *H. pylori* infection, the severity of OSA (respectively, $\gamma = +0.46$ and $\gamma = +0.30$, $P < 0.05$). Significant relationships were found between the severity of OSA and the severity of GERD symptoms, the duration of GERD, and *H. pylori* infection.

Conclusions. Patients with a combined course of OSA and GERD have a mutual burdening syndrome, which worsens the course of two diseases.

Особенности клинического течения и кардио-респираторного мониторингирования больных обструктивным апноэ сна и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

В. И. Кривенко, О. А. Светлицкая

Цель работы – изучить особенности сочетанного течения обструктивного апноэ сна (ОАС) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) на основании клинического исследования и кардио-респираторного мониторинга.

Матеріали і методи. Обстежували 125 пацієнтів: I група – 31 пацієнт з ГЕРБ, II група – 32 больних с ОАС, III група – 62 больних с поєднаним теченням ОАС і ГЕРБ. Проводили кардіо-респіраторне дослідження, езофагогастродуоденоскопію. Виразеність жалоб оцінювали по шкалі Лайкерта, симптоми ГЕРБ – по шкалі F.S.S.G., емоціональний статус – по шкалі реактивної (РТ) і личностної (ЛТ) тривожності Спілберґера–Ханіна. Проведено тестування на наявність інфікування *H. pylori* каловим методом.

Результати. У пацієнтів III групи по порівнянню з больними I групи відмічено достовірне збільшення жалоб на чутство рефлюкса (на 64,4 %), на кашель (на 41,3 %), серцебиття і ощущение перебоїв в роботі серця (на 71,6 %), дисфагію (на 16,3 %) ($p < 0,05$). В III групі величина компонента «симптоми рефлюкса» по F.S.S.G. була більше в 1,5 рази, а компонента «симптоми дисфагії» – в 1,7 рази, чим в I групі ($p < 0,05$). В III групі середня или тяжела степень апноэ отмечена у 71 % пацієнтів, а во II групі таких больних было 53 %. В III групі показатель ЛТ превышал аналогичный параметр у больних I групі на 35,7 % ($p < 0,05$), II групі – на 80,9 % ($p < 0,05$). Больные III групі имели более тяжелое течение ГЕРБ (по эндоскопическим признакам) ($\chi^2 = 5,125$, $df = 2$, $p < 0,05$). Установлена достовірная связь тяжести течения ОАС со степенью поражения пищевода и инфицированностью *H. pylori* (соответственно $\gamma = +0,46$ и $\gamma = +0,30$, $p < 0,05$).

Выводы. У пацієнтів с поєднаним теченням ОАС і ГЕРБ имеет место синдром взаимного отягощения, который ухудшает течение обеих нозологий.

Ключевые слова:

обструктивное апноэ сна, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кардиореспираторные нарушения.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 174-180

За даними ВООЗ, обструктивне апное сну (ОАС) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань, що викликає істотні зміни в перебігу багатьох захворювань внутрішніх органів внаслідок формування критичних епізодів порушення дихання уві сні [1]. Відомо, що на тлі апное частота розвитку артеріальної гіпертензії збільшується вдвічі, ішемічної хвороби серця – утричі, а ризик розвитку інфаркту міокарда та ішемічного інсульту збільшується у 2–3 рази [2]. У практичній діяльності лікарів наявність ОАС діагностують тільки в одного з десяти хворих, а лікування отримує тільки кожний четвертий із них [3].

Схожа ситуація – із поширенням і діагностикою гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Як свідчать дослідження М. А. Бичкова та М. М. Яхницької [4], до 30–40 % дорослого населення мають прояви гастро-езофагеального рефлюксу. За даними вітчизняних науковців, ураження гастро-езофагеальної зони мають до 40 % хворих на ішемічну хворобу серця, а у 62,7 % пацієнтів із ГЕРХ виявляють супутні захворювання серцево-судинної системи [5]. На практиці лікарі нерідко недооцінюють прояви печії, дисфагії, одинокості, що призводить до гіподіагностики ГЕРХ, неправильної тактики ведення пацієнтів.

Більшість дослідників позастравовідні ускладнення ГЕРХ асоціюють із розвитком оториноларингологічної, бронхолегеневої, кардіальної та стоматологічної патології [6]. Але за даними фахової літератури відомо, що прояви рефлюкс-езофагії мають до 70 % пацієнтів із нічним апное сну [7].

Мета роботи

Вивчити особливості поєданого перебігу гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби та обструктивного апное сну на підставі клінічних досліджень і кардіо-респіраторного моніторингу.

Матеріали і методи дослідження

На базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету обстежили 125 пацієнтів, яких поділили на 3 групи: I – 31 пацієнт із ГЕРХ (середній вік – 48,50 $\pm$ 2,78 року); II – 32 особи, які хворі на ОАС (середній вік – 48,90 $\pm$ 2,55 року); III – 62 хворих із поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ (середній вік – 47,5 $\pm$ 1,6 року). Групи обстежених зіставні

за віком, статтю хворих, показниками функції зовнішнього дихання, індексом маси тіла ($p > 0,05$). Середня тривалість перебігу ГЕРХ у пацієнтів I та III груп становила відповідно 9,30 $\pm$ 0,58 і 10,60 $\pm$ 0,55 року ($p > 0,05$). Критерії залучення в дослідження: наявність обструктивного апное та/або гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби, письмова згода пацієнта на участь. Критерії виключення із дослідження: соматична патологія, що може викликати вторинне ураження верхніх дихальних шляхів і провокувати обструктивне апное сну, гострі хронічні інфекційні процеси або їх загострення, злякисні утворення, печінкова та ниркова недостатність, хронічні обструктивні захворювання легень, ревматичні захворювання, вагітність; із дослідження виключили хворих, які приймали β -адреноблокатори, адреноміметичні засоби, снодійні препарати, курили на момент обстеження; відсутність згоди на дослідження.

Для діагностики ОАС пацієнтам виконали кардіореспіраторне дослідження на апараті «SOMNOcheck micro cardio» (Weinmann, ФРН). Вивчали такі респіраторні параметри: індекс апное-гіпноное (АНІ), індекс обструктивного апное (оАНІ), індекс центрального апное (цАНІ), тривалість найдовшого апное (ТНА), тривалість середнього апное (ТСА), індекс десатурації (ІД), середню та мінімальну сатурацію крові (відповідно Sa_{med} і Sa_{min}), індекс пробуджень, що пов'язані з респіраторними подіями (ААІ resp.). Діагноз ОАС визначали при індексі АНІ ≥ 5 подій за 1 годину (под./год). Ступінь тяжкості ОАС визначали як легкий при АНІ 5,0–14,9 под./год, середній – 15,0–29,9 под./год, важкий – 30 і більше под./год [8]. За допомогою спірографічного комплексу «Спироком» (ХАІ МЕДІКА, Україна) проаналізували дихальні об'єми і швидкісні показники для виключення бронхообструктивних захворювань легень [9]. Діагноз ГЕРХ встановлювали на підставі клінічних ознак та езофагогастродуоденоскопії за критеріями Монреальського консенсусу [10]. Виразність стравохідних і позастравохідних скарг оцінювали за шкалою Лайкерта в межах від 0 до 5 [11]. У дослідження залучали пацієнтів зі скаргами на печію не менш ніж двічі на тиждень протягом 5 та більше років. Виразність симптомів ГЕРХ оцінювали за шкалою F.S.S.G. (Frequency Scale of Symptoms of GERD) [11]. Психосоматичний стан пацієнтів вивчали за допомогою експериментально-психологічного дослідження з визначенням балів за шкалою реактивної (РТ) та особистісної (ОТ) тривожності Спілберґера–Ханіна [11]. Для ендоскопічного оцінювання стану слизової

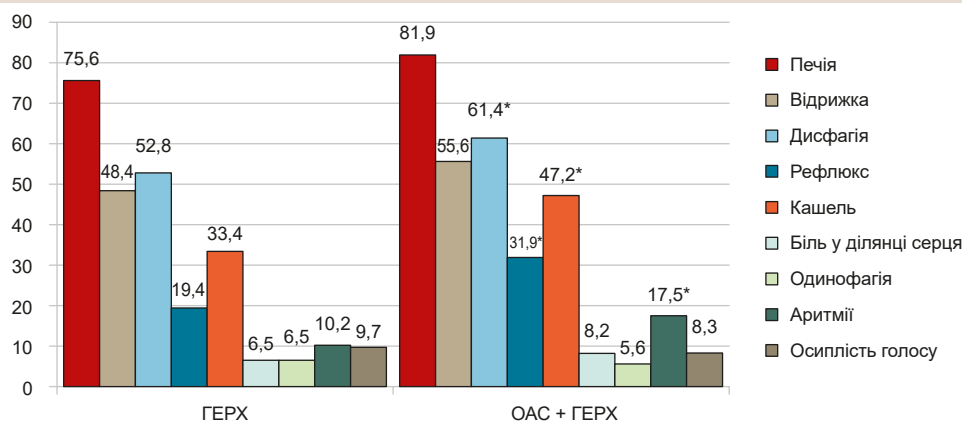


Рис. 1. Основні клінічні прояви перебігу ГЕРХ у I і III групах пацієнтів у % до загальної кількості обстежених.

*: різниця достовірна ($p < 0,05$).

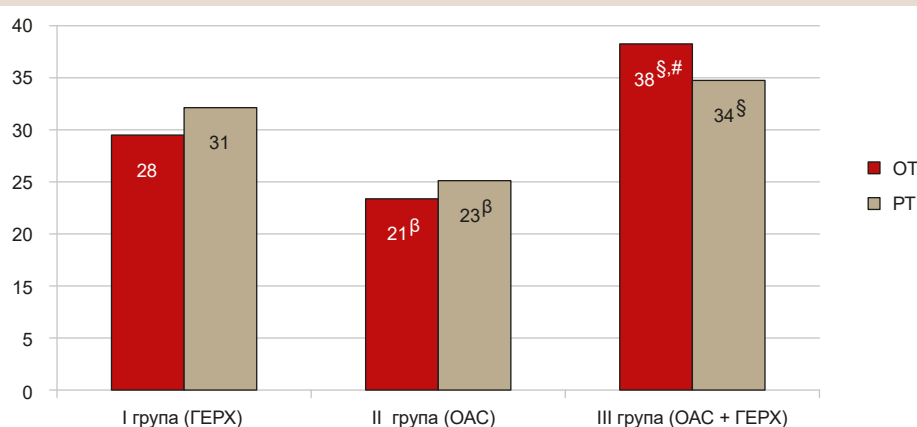


Рис. 2. Оцінювання психосоматичного стану обстежених пацієнтів за опитувальником Спілберґера-Ханіна (у балах).

^β: різниця достовірна між I та II групами; [#]: різниця достовірна між I та III групами; [§]: різниця вірогідна між II та III групами.

оболонки стравоходу при ГЕРХ використовували Лос-Анджелеську класифікацію (1996 р.). Пацієнтів тестували на інфікування *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) каловим методом за стандартною методикою [12].

Статистичне опрацювання даних здійснили за програмою Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Оскільки більшість ознак мали ненормальний розподіл, описова статистика наведена як медіана та міжквартильний розмах. Кількісні ознаки наведені як Ме (25 %; 75 %), де Ме – медіана, (25 %; 75 %) – міжквартильний інтервал. Порівняння якісних показників виконали за допомогою критерію χ^2 . Для якісних ознак застосовували критерій Краскела-Уоліса та χ^2 . Для оцінювання взаємозв'язку між ознаками використовували кореляційний аналіз, розраховуючи коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r), коефіцієнт γ . Статистично значущими відмінностями вважали при $p < 0,05$.

Результати

Поєднаний перебіг ГЕРХ та ОАС характеризується істотними змінами у клінічному перебігу захворювання. Так, у пацієнтів III групи порівняно з хворими I групи виявили вірогідне збільшення скарг на почуття шлуноково-стравохідного рефлюксу (на 64,4 %, $p < 0,05$), кашель (на 41,3 %, $p < 0,05$), серцебиття та відчуття порушень у роботі серця (на 71,6 %, $p < 0,05$), дисфагію

(на 16,3 %, $p < 0,05$) (рис. 1). Наявність синдрому взаємного обтяжування підтверджується також аналізом результатів опитувальника F.S.S.G. Встановили, що у групі з поєднаним перебігом ГЕРХ та ОАС величина компонента «симптоми рефлюксу» в 1,5 раза, а компонента «симптоми дисфагії» в 1,7 раза була більшою, ніж у групі пацієнтів з ізольованим перебігом ГЕРХ ($p < 0,05$).

Поєднання ГЕРХ та ОАС супроводжується також ускладненням перебігу обструктивного апное сну. У III групі середній або важкий ступінь апное мали 51 (71 %) пацієнт, а в II групі таких пацієнтів було 17 (53 %) осіб. Зафіксували позитивний взаємозв'язок між ступенем тяжкості ОАС і виразністю дисфагії ($\gamma = +0,53$, $p < 0,05$), рефлюксу ($\gamma = +0,51$, $p < 0,05$), кашлю ($\gamma = +0,55$, $p < 0,05$), компонентів опитувальника F.S.S.G. «симптоми рефлюксу» ($\gamma = +0,48$, $p < 0,05$) та «симптоми диспепсії» ($\gamma = +0,58$, $p < 0,05$).

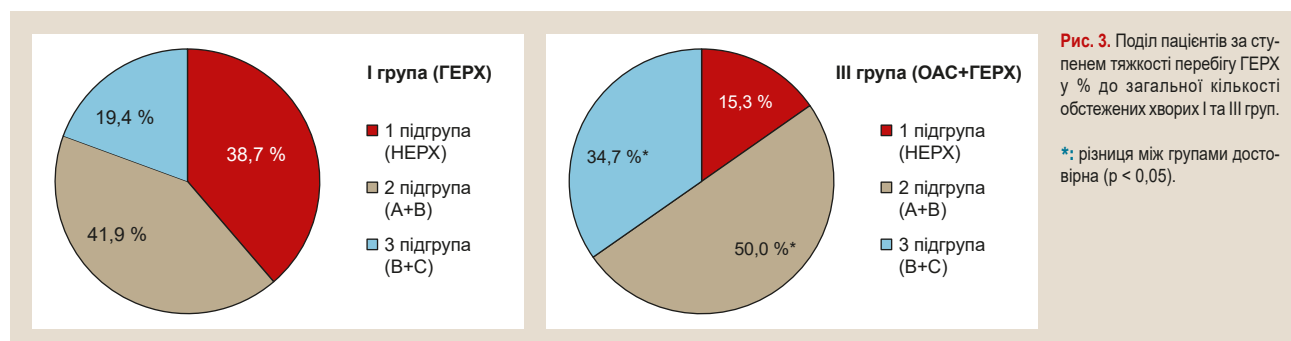
За даними фахової літератури, перебіг ГЕРХ патогенетично пов'язаний із дисфункцією нервової системи, формуванням психосоматичних розладів [5]. Це стало підґрунтям для дослідження в пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, психосоматичного статусу на підставі оцінювання реактивної та особистісної тривожності. Встановили, що найвищий рівень тривожності мали хворі III групи.

Так, показник ОТ у цих пацієнтів перевищував аналогічний параметр у хворих I групи на 35,7 % ($p < 0,05$), II групи – на 80,9 % ($p < 0,05$). Показник РТ також вірогідно збільшився у I та III групах відносно пацієнтів II групи за опитувальником Спілберґера-Ханіна (рис. 2).

Таблиця 1. Результати кардіо-респіраторного моніторингу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, обструктивне апное сну та при їхньому поєднаному перебігу

Показник, одиниці вимірювання	ГЕРХ (I група), n = 31	ОАС (II група), n = 32	ОАС + ГЕРХ (III група), n = 62
AHI, под./год	3,2 (2,3; 4,4)	15,5 (9,0; 25,4)*	21,3 (13,6; 35,1)* ^Б
oAHI, под./год	1,7 (1,0; 2,7)	11,1 (4,4; 22,2)*	15,8 (9,4; 28,3)* ^Б
цAHI, под./год	1,2 (0,8; 1,6)	3,5 (2,4; 5,3)*	4,7 (2,8; 8,7)* ^Б
TNA, с	19,0 (15,0; 25,0)	29,5 (20,0; 44,5)*	35,0 (26,5; 48,0)* ^Б
TCA, с	14,0 (10,0; 25,0)	16,0 (14,0; 19,5)*	17,0 (14,0; 21,0)* ^Б
ID, под./год	2,0 (0,8; 3,6)	4,6 (2,5; 8,7)*	8,6 (3,2; 21,2)* ^Б
Sa min, %	88 (83; 90)	83 (79; 86)*	80 (74; 85)* ^Б
Sa med., %	95 (95; 96)	95 (93; 96)	94 (93; 95)
AAI resp., под./год	2,9 (1,5; 3,9)	7,6 (4,1; 11,8)*	9,6 (4,0; 20,3)* ^Б

*: різниця вірогідна порівняно з I групою; ^Б: різниця вірогідна між II та III групами.



Кореляційний аналіз указав, що ОТ має позитивний взаємозв'язок із тривалістю та тяжкістю перебігу ГЕРХ (відповідно $\gamma = +0,33$, $p < 0,05$ та $\gamma = +0,54$, $p < 0,05$), величиною компонентів опитувальника F.S.S.G. «симптоми рефлюксу» та «симптоми диспепсії» (відповідно $\gamma = +0,38$, $p < 0,05$ та $\gamma = +0,28$, $p < 0,05$), ступенем виразності ОАС ($\gamma = +0,36$, $p < 0,05$), величиною АНІ ($r = +0,44$, $p < 0,05$), оАНІ ($r = +0,42$, $p < 0,05$) та ІД ($r = +0,40$, $p < 0,05$). Реактивна тривожність вірогідно корелювала з важкістю та тривалістю ГЕРХ (відповідно $\gamma = +0,49$, $p < 0,05$ та $\gamma = +0,24$, $p < 0,05$), величиною компонентів «симптоми рефлюксу» та «симптоми диспепсії» за опитувальником F.S.S.G. (відповідно $\gamma = +0,27$, $p < 0,05$ та $\gamma = +0,21$, $p < 0,05$), ступенем важкості ОАС ($\gamma = +0,22$, $p < 0,05$), величиною АНІ ($r = +0,41$, $p < 0,05$), оАНІ ($r = +0,39$, $p < 0,05$), ІД ($r = +0,31$, $p < 0,05$).

За ендоскопічними симптомами хворих на ГЕРХ відповідно до Лос-Анджелеської класифікації залежно від наявності та експресії ушкоджень слизової оболонки стравоходу поділили на три підгрупи: 1 – пацієнти з неерозивною рефлюксною хворобою (НЕРХ), 2 – пацієнти з помірними пошкодженнями слизової оболонки стравоходу (ступінь А + В), 3 – хворі зі значущими морфологічними ураженнями слизової оболонки стравоходу (ступінь С + D).

За даними, що наведені на рис. 3, у III групі вірогідно збільшилася кількість хворих, які мали ступінь А + В і С + D ураження слизової оболонки стравоходу ($\chi^2 = 5,125$, $df = 2$, $p = 0,034$). Прогресування ушкодження слизової оболонки стравоходу супроводжувалося збільшенням тяжкості ОАС ($\chi^2 = 15,99$; $df = 6$; $p = 0,014$). Це підтверджується наявністю вірогідного взаємозв'язку між ступенем ураження стравоходу та інфікованістю *H. pylori*, важкістю перебігу ОАС (відповідно $\gamma = +0,46$, $p < 0,05$ та $\gamma = +0,30$, $p < 0,05$). Виявили також статис-

тично значущий зв'язок між інфікованістю *H. pylori* та ступенем тяжкості ОАС ($\chi^2 = 19,20$; $df = 3$; $p = 0,0002$).

Вірогідно виразнішими у хворих із поєднаним перебігом ГЕРХ і ОАС були зміни показників кардіо-респіраторного моніторингу порівняно з іншими групами дослідження (табл. 1).

Так, на тлі гастроєзофагеального рефлюксу порівняно з хворими II групи на 37,4 % ($p = 0,008$) збільшилася середня кількість епізодів апное та гіпопное за одну годину сну. Зросла кількість випадків оАНІ (+42,3 %, $p = 0,032$), і цАНІ (+34,3 %, $p < 0,05$). Вірогідно збільшилася й кількість нічних пробуджень, що пов'язані з респіраторними подіями (+26,3 %, $p < 0,05$) (табл. 1). Істотних змін зазнали якісні параметри кардіо-респіраторного моніторингу. При одночасному перебігу ГЕРХ та ОАС порівняно з хворими II групи зросла тривалість середнього та найдовшого апное (відповідно на 6,3 %, $p < 0,05$ та 18,6 %, $p < 0,05$), суттєво погіршилось насичення киснем крові – ІД збільшився на 86,9 %, $p < 0,05$, а величина Sa min зменшилася на 3,6 % ($p < 0,05$).

Підсумовуючи результати кардіо-респіраторного моніторингу, відзначимо, що у хворих із поєднаним перебігом ГЕРХ та ОАС порівняно з групою пацієнтів, які не мали гастроєзофагеальних проявів, істотно ($p < 0,05$) збільшилася кількість випадків середнього та важкого ступеня обструктивного апное сну (відповідно на 25,9 %, $p < 0,05$ та 45,5 %, $p < 0,05$). Виявили позитивний зв'язок між тривалістю ГЕРХ та АНІ ($r = +0,49$, $p < 0,05$), оАНІ ($r = +0,46$, $p < 0,05$), ІД ($r = +0,31$, $p < 0,05$), Sa min ($r = -0,23$, $p < 0,05$).

Обговорення

Отже, за результатами дослідження, поєднання ГЕРХ та ОАС супроводжується істотним погіршенням пере-

бігу патологічних станів. Нині немає єдиного погляду на чинники, що зумовлюють формування синдрому взаємного обтяження. Так, деякі дослідники вірогідно ускладнення перебігу ГЕРХ і ОАС аргументують:

- дією підвищеної кислотності на слизову оболонку глотки, що провокує розвиток гіпертрофії м'якого піднебіння, бокових відділів глотки, а отже звуження просвіту дихальних шляхів і припинення дихання під час сну [6];

- збільшенням епізодів обструкції верхніх відділів дихальних шляхів, які при ОАС супроводжуються підвищенням внутрішньочеревного тиску, що може викликати патологічні закидання шлункового вмісту у стравохід і гортань, викликаючи фаринголарингеальну рефлюксну хворобу [13];

- потраплянням кислого шлункового вмісту в гортань, що викликає рефлексний ларингоспазм і, як наслідок, апное [14].

Результати показують: патогенез клінічних проявів поєданого перебігу ОАС і ГЕРХ, а отже і тактика лікування потребують продовження дослідження.

Протягом останніх років публікують усе більше досліджень, в яких наявність взаємного обтяження перебігу ОАС і ГЕРХ обґрунтовується прогресуванням дисфункції ланок патогенезу, що притаманні обом патологічним станам. Науковці визначають істотні порушення як при ОАС, так і при ГЕРХ, функціонування симпатико-адреналової системи [15], формування системного запалення [16], ендотеліальної дисфункції [17]. Останнім часом у джерелах фахової літератури з'являються повідомлення про те, що оксидативний стрес може викликати погіршення перебігу й ОАС, і ГЕРХ. Це зумовлено наявністю як при апное, так і при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі виразного порушення антиоксидантної системи захисту та окисно-відновних реакцій. Відомо, що золотим стандартом для дефініції активності оксидативного стресу є рівень 8-iso-PGF₂α (8-isoprostane) [18]. У хворих на ОАС, за даними G. L. Milne et al., у конденсаті видихуваного повітря зареєстровано істотне підвищення концентрації 8-ізопростану [19]. Зростання проявів оксидативного стресу в цих пацієнтів також підтверджується збільшенням продукції нейтрофілами супероксиду, активацією процесів перекисного окиснення ліпідів в умовах нестачі кисню [17]. За даними дослідників, інтенсифікація вільнорадикального окиснення не тільки притаманна хворим на ГЕРХ, але є однією з провідних ланок його патогенезу та визначає персистування запалення та пошкодження тканин стравоходу. Активність оксидативного стресу при ГЕРХ зростає пропорційно тяжкості перебігу захворювання [20]. На думку Л. А. Пономаренко та співавт., використання традиційної базової терапії в пацієнтів із кислотозалежними захворюваннями не усуває прояви оксидативного стресу, про що свідчить відсутність вірогідних змін показників ліпопероксидації та антиоксидантного захисту. Додавання глутаргіну до базового лікування пацієнтів із ГЕРХ дає можливість нівелювати в них депресію ферментативної антиоксидантної ланки, збільшити рівень відновленого глутатіону та нормалізувати показники пероксидного окиснення ліпідів [16].

Отже, беручи до уваги різноманітність механізмів, шляхів і ланок патогенезу взаємообтяжливого перебігу

ОАС і ГЕРХ, отримані дані щодо істотного погіршення клінічних, інструментальних показників стану хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з апное, потребують продовження досліджень, що спрямовані на розкриття етіопатогенетичних механізмів формування діагностованих порушень для визначення нових підходів для терапевтичних втручань.

Висновки

1. Поєднаний перебіг ГЕРХ та ОАС характеризується істотним погіршенням клінічного перебігу обох захворювань. Так, у групі з поєднаним перебігом ГЕРХ та ОАС порівняно з групою пацієнтів з ізольованим перебігом ГЕРХ збільшилася кількість хворих, які мали ступінь А+В і С+D ушкодження слизової оболонки стравоходу ($\chi^2 = 5,125$, $df = 2$, $p = 0,034$), зросла величина компонентів «симптоми рефлюксу» та «симптоми дисфагії» відповідно в 1,5 раза та в 1,7 раза ($p < 0,05$). Середній або важкий ступінь апное мали 51 пацієнт, а в групі хворих, які не мали ГЕРХ, таких осіб було 17 ($p < 0,05$). Виявили позитивний взаємозв'язок між ступенем важкості ОАС і величиною компонентів «симптоми рефлюксу» ($\gamma = +0,48$, $p < 0,05$) та «симптоми диспепсії» ($\gamma = +0,58$, $p < 0,05$).

2. У хворих на ОАС і ГЕРХ прогресування ушкодження слизової оболонки стравоходу супроводжується збільшенням тяжкості ОАС ($\chi^2 = 15,99$; $df = 6$; $p = 0,014$). Виявили вірогідний взаємозв'язок між ступенем ураження стравоходу, інфікованістю *H. pylori* та тяжкістю перебігу апное (відповідно $\gamma = +0,46$, $\gamma = +0,30$, $p < 0,05$).

3. Серед пацієнтів із поєднаним перебігом ГЕРХ та ОАС порівняно з групою хворих, які мали апное без гастроєзофагеальних проявів, істотно збільшилася кількість випадків середнього та важкого ступеня обструктивного апное сну (відповідно на 25,9 %, $p < 0,05$ та 45,5 %, $p < 0,05$), зросла середня кількість епізодів апное-гіпнопа за одну годину сну (на 37,4 %, $p < 0,05$) та кількість нічних пробуджень, що пов'язані з респіраторними подіями (на 26,3 %, $p < 0,05$). Вірогідно збільшилися індекси обструктивного та центрального апное сну (відповідно на 42,3 %, $p < 0,05$ та 34,3 %, $p < 0,05$).

4. Поєднаний перебіг ОАС і ГЕРХ супроводжується вірогідним збільшенням рівня тривожності хворих. Так, величина особистісної тривожності перевищувала аналогічний параметр у хворих, які мали тільки ГЕРХ або лише апное на 35,7 % ($p < 0,05$) та 80,9 % ($p < 0,05$) відповідно, реактивної тривожності щодо групи пацієнтів з апное – на 47,8 % ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень: планується оцінити взаємозв'язок виразності оксидативного стресу та клінічних, інструментальних проявів перебігу обструктивного апное сну та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.08.2019

Після доопрацювання / Revised: 05.09.2019

Прийнято до друку / Accepted: 16.09.2019

Відомості про авторів:

Кривенко В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-2050-3954

Світлицька О. А., аспірант каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-4987-8458

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.

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

Сведения об авторах:

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

Светлицкая О. А., аспирант каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии факультета последипломного образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review / C. V. Senaratna et al. *Sleep Medicine Reviews*. 2017. Vol. 34. P. 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
- [2] Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea / J. F. Garvey, M. F. Pengo, P. Drakatos, B. D. Kent. *Journal of Thoracic Disease*. 2015. Vol. 7. Issue 5. P. 920-929. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52>
- [3] Obstructive Sleep Apnea: Epidemiology and Portuguese patients profile / A. P. Rodrigues, P. Pinto, B. Nunes, C. Bárbara. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. 2017. Vol. 23. Issue 2. P. 5761. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.01.002>
- [4] Бичков М. А., Яхничка М. М. Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби за даними ендоскопічних досліджень. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017. № 2. С. 3843. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7701>
- [5] Chen C.-H., Lin C.-L., Kao C.-H. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis. *Medicine*. 2016. Vol. 95. Issue 27. P. e4089. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004089>
- [6] Diagnosis and Treatment of the Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease / F. Sidhwa, A. Moore, E. Alligood, P. M. Fisichella. *Annals of Surgery*. 2017. Vol. 265. Issue 1. P. 6367. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001907>
- [7] Association Between Non-erosive Reflux Disease and High Risk of Obstructive Sleep Apnea in Korean Population / C. R. You et al. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2014. Vol. 20. Issue 2. P. 197-204. <https://doi.org/10.5056/jnm.2014.20.2.197>
- [8] Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline / V. K. Kapur et al. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017. Vol. 13. Issue 3. P. 479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
- [9] Spirometry and Bronchodilator Test / Y. S. Sim et al. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. Vol. 80. Issue 2. P. 105-112. <https://doi.org/10.4046/trd.2017.80.2.105>
- [10] Hungin A. P. S., Molloy-Bland M., Scarpignato C. Revisiting Montreal. *The American Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 114. Issue 3. P. 414-421. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0287-1>
- [11] Формалізована оцінка стану хворого за допомогою шкал при основних внутрішніх хворобах : посібник. / В. І. Кривенко та ін. Запоріжжя, 2015. 97 с.
- [12] Sandhu D. S., Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and Liver*. 2018. Vol. 12. Issue 1. P. 7-16. <https://doi.org/10.5009/gnl16615>
- [13] Shepherd K., Orr W. Mechanism of Gastroesophageal Reflux in Obstructive Sleep Apnea: Airway Obstruction or Obesity? *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016. Vol. 12. Issue 1. P. 87-94. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5402>

- [14] Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes / V. Bironneau et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2017. Vol. 16. Issue 1. P. 39. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0521-y>
- [15] Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: a Retrospective Study / J. A. Pinto et al. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2016. Vol. 20. Issue 2. P. 145-150. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579546>
- [16] Pro-Oxidant and Antioxidant Balance, Anthropometric Parameters, and Nutrient Intakes in Gastro-Esophageal Reflux Disease Patients / M. Karajibani et al. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2018. Vol. 20. Issue 4. P. e58553. <https://doi.org/10.5812/zjrms.58553>
- [17] Characterizing the phenotypes of obstructive sleep apnea: Clinical, sleep, and autonomic features of obstructive sleep apnea with and without hypoxia / J.-A. Palma et al. *Clinical Neurophysiology*. 2014. Vol. 125. Issue 9. P. 1783-1791. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.01.029>
- [18] Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature / C. M. Hoyos et al. *Sleep Medicine Reviews*. 2015. Vol. 20. P. 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.06.003>
- [19] Herasymchuk N. M. 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20. № 6. С. 853-859. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.6.146780>
- [20] Пономаренко Л. А., Лихолот О. А. Зміни показників окисного гомеостазу у хворих на кислото залежні захворювання при лікуванні / *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т. 20. № 3. С. 84-89. <https://doi.org/10.11603/moch.2410-681X.2018.v0.i3.9570>

References

- [1] Senaratna, C. V., Perret, J. L., Lodge, C. J., Lowe, A. J., Campbell, B. E., Matheson, M. C., Hamilton, G. S., & Dharmage, S. C. (2017). Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 34, 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
- [2] Garvey, J. F., Pengo, M. F., Drakatos, P., & Kent, B. D. (2015). Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *Journal of Thoracic Disease*, 7(5), 920-929. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52>
- [3] Rodrigues, A. P., Pinto, P., Nunes, B., & Bárbara, C. (2017). Obstructive Sleep Apnea: Epidemiology and Portuguese patients profile. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, 23(2), 57-61. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.01.002>
- [4] Bychkov, M. A., & Yakhnytska, M. M. (2017). Poshyrenist haastroezofagealnoi refluksnoi khvoroby za danymy endoskopichnykh doslidzhen [Prevalence of gastroesophageal reflux disease according to the results of endoscopic examinations]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytyny*, (2), 3843. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7701> [in Ukrainian].
- [5] Chen, C. -H., Lin, C. -L., & Kao, C. -H. (2016). Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis. *Medicine*, 95(27), Article e4089. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004089>
- [6] Sidhwa, F., Moore, A., Alligood, E., & Fisichella, P. M. (2017). Diagnosis and Treatment of the Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Annals of Surgery*, 265(1), 63-67. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001907>
- [7] You, C. R., Oh, J. H., Seo, M., Lee, H. Y., Joo, H., Jung, S. H., Lee, S. H., & Choi, M. -G. (2014). Association Between Non-erosive Reflux Disease and High Risk of Obstructive Sleep Apnea in Korean Population. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 20(2), 197-204. <https://doi.org/10.5056/jnm.2014.20.2.197>
- [8] Kapur, V. K., Auckley, D. H., Chowdhuri, S., Kuhlmann, D. C., Mehra, R., Ramar, K., & Harrod, C. G. (2017). Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(03), 479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
- [9] Sim, Y. S., Lee, J. -H., Lee, W. -Y., Suh, D. I., Oh, Y. -M., Yoon, J. -S., Lee, J. H., Cho, J. H., Kwon, C. S., & Chang, J. H. (2017). Spirometry and Bronchodilator Test. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 80(2), 105-112. <https://doi.org/10.4046/trd.2017.80.2.105>
- [10] Hungin, A. P. S., Molloy-Bland, M., & Scarpignato, C. (2019). Revisiting Montreal. *The American Journal of Gastroenterology*, 114(3), 414-421. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0287-1>
- [11] Kryvenko, V. I., Pakhomova, S. P., Fedorova, O. P., Kolesnyk, M. Yu., Kachan, I. S., Nepriadkina, I. V., Hrinenko, T. Yu., & Demchenko, A. V. (2015). *Formalizovana otsinka stanu khvoroho za dopomohoiu shkal pry osnovnykh vnutrishnikh khvorobakh [Formalized assessment of the patient's condition using scales for major internal diseases]*. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [12] Sandhu, D. S., & Fass, R. (2018). Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and Liver*, 12(1), 7-16. <https://doi.org/10.5009/gnl16615>

- [13] Shepherd, K., & Orr, W. (2016). Mechanism of Gastroesophageal Reflux in Obstructive Sleep Apnea: Airway Obstruction or Obesity? *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 12(01), 87-94. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5402>
- [14] Bironneau, V., Goupil, F., Ducluzeau, P. H., Le Vaillant, M., Abraham, P., Henni, S., Dubois, S., Paris, A., Priou, P., Meslier, N., Sanguin, C., Trzépizur, W., Andriantsitohaina, R., Martinez, M. C., & Gagnadoux, F. (2017). Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), Article 39. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0521-y>
- [15] Pinto, J. A., Ribeiro, D. K., Cavallini, A. F., Duarte, C., & Freitas, G. S. (2016). Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: a Retrospective Study. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 20(2), 145-150. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579546>
- [16] Karajibani, M., Bakhshipour, A. R., Montazerifar, F., Dashipour, A., Rouhi, S., & Moradpor, M. (2018). Pro-Oxidant and Antioxidant Balance, Anthropometric Parameters, and Nutrient Intakes in Gastro-Esophageal Reflux Disease Patients. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 20(4), Article e58553. <https://doi.org/10.5812/zjrms.58553>
- [17] Palma, J. -A., Iriarte, J., Fernandez, S., Valencia, M., Alegre, M., Artieda, J., & Urrestarazu, E. (2014). Characterizing the phenotypes of obstructive sleep apnea: Clinical, sleep, and autonomic features of obstructive sleep apnea with and without hypoxia. *Clinical Neurophysiology*, 125(9), 1783-1791. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.01.029>
- [18] Hoyos, C. M., Melehan, K. L., Liu, P. Y., Grunstein, R. R., & Phillips, C. L. (2015). Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. *Sleep Medicine Reviews*, 20, 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.06.003>
- [19] Herasymchuk, N. M. (2018). 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress. *Zaporozhye Medical Journal*, 20(6). <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.6.146780>
- [20] Ponomarenko, L. A., Lykholat, O. A., & Ponomarenko, O. A. (2018). Zminy pokaznykiv oksynoho homeostazu u khvorykh na kyslotozalezni zakhvoriuvannya pry likuvanni [Changes of indicators of oxidative stress in patients with acid-dependable diseases in treatment]. *Medychna ta klinichna khimiia*, 20(3), 84-89. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i3.9570> [in Ukrainian].

Маркери проліферації та ангіогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки

Ю. Я. Круть^{*A,E,F}, Н. А. Земляна^{A,B,C,D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – оцінити рівні маркера проліферації Ki-67 і фактора росту ендотелію VEGF-A в сироватці крові в жінок із різними формами гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) в поєднанні з міомою матки та їхній взаємозв'язок із клініко-анамнестичними особливостями.

Матеріали та методи. Обстежили 107 пацієнток із різними формами ГПЕ та аденокарциною ендометрія, які перебували на лікуванні в гінекологічному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня № 7» м. Запоріжжя та КП «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» ЗОР. У першу групу ввійшли 34 особи, які хворі на просту гіперплазію ендометрія без атипії (ПГБА) (середній вік – $41,60 \pm 1,31$ року); у другу – 47 пацієнток із комплексною гіперплазією ендометрія без атипії (КГБА) (середній вік – $40,90 \pm 1,34$ року). Групи поділили на підгрупи залежно від наявності міоми матки. У третю групу ввійшли 26 пацієнток із аденокарциною ендометрія (середній вік – $43,59 \pm 1,43$ року). Група контролю – 20 практично здорових жінок. Пацієнткам виконали ультразвукове дослідження на апараті «MyLab50» («Esate», Італія) та відеогістероскопію («Karl Storz», ФРН). Морфологічне дослідження макропрепаратів виконували в патологоанатомічному відділенні Університетської клініки ЗДМУ. Рівень маркера проліферації Ki-67 та фактора росту ендотелію VEGF-A в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою реактивів Elabscience (США).

Результати. Аналізуючи рівень Ki-67, виявили підвищення цього маркера у групах КГБА та аденокарциноми ендометрія порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) і ПГБА ($p < 0,05$). Жінки з аденокарциною ендометрія мали вірогідно вищий рівень Ki-67 порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) і ПГБА ($p < 0,05$). У пацієнток із КГБА й аденокарциною рівні VEGF-A в сироватці крові були вищими, ніж у групі контролю та ПГБА. Рівень VEGF-A вірогідно вищий у групах ПГБА та КГБА з міомою порівняно з пацієнтками без міоми ($p < 0,05$). Під час кореляційного аналізу в жінок із ГПЕ та міомою матки виявили вірогідний позитивний зв'язок рівня Ki-67 із товщиною М-ехо та тривалістю анамнезу ГПЕ. Рівень VEGF-A в пацієнток із ГПЕ та міомою матки вірогідно позитивно корелював із діаметром міоматозного вузла, віком і тривалістю анамнезу ГПЕ.

Висновки. Під час КГБА спостерігали підвищення рівня маркера проліферації Ki-67 порівняно з групою ПГБА та здоровими жінками. Рівень VEGF-A вірогідно збільшувався в ряду з ПГБА до аденокарциноми й був найвищим у жінок із злоякісними новоутвореннями. У хворих на ПГБА та КГБА в поєднанні з міомою матки рівень VEGF-A був вірогідно вищим, ніж у пацієнток із ГЕ без міоми.

Ключові слова:

гіперпластичні процеси ендометрія, проста гіперплазія ендометрія, комплексна гіперплазія ендометрія, міома матки, маркери проліферації, маркери ангіогенезу.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 181-185

*E-mail:
yuriy.krut@ukr.net

Markers of proliferation and angiogenesis in endometrial hyperplastic processes combined with uterine fibroids

Yu. Ya. Krut, N. A. Zemliana

Aim. To evaluate the levels of proliferation marker Ki-67 and vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) in the serum of women with various forms of endometrial hyperplastic processes (EHP) in combination with uterine fibroids and their relationship with clinical and anamnestic features.

Materials and methods. A total of 107 patients with various forms of EHP and endometrial adenocarcinoma were examined at the gynecological department of Zaporozhzhia City Clinical Hospital No. 7 and CI "Zaporizhzhia Regional Clinical Oncology Dispensary" of the ZRC. The first group included 34 patients with simple endometrial hyperplasia without atypia (SHWA) (mean age 41.60 ± 1.31 years). The second group consisted of 47 patients with complex endometrial hyperplasia without atypia (CHWA) (mean age 40.90 ± 1.34 years). Groups were divided into subgroups depending on the presence of uterine fibroids. The third group included 26 patients with endometrial adenocarcinoma (mean age 43.59 ± 1.43 years). The control group consisted of 20 healthy women. The patients underwent ultrasound examination on an apparatus "MyLab50" ("Esate", Italy) and video hysteroscopy ("Karl Storz", Germany). Morphological study of tissue specimens was performed in the Pathology Department of the University Hospital of ZSMU. Serum proliferation marker Ki-67 and VEGF-A levels were determined by enzyme immunoassay using Elabscience reagents (USA).

Results. The Ki-67 level analysis revealed an increase in this marker in the CHWA and endometrial adenocarcinoma groups compared with the controls ($P < 0.05$) and SHWA group ($P < 0.05$). Women with endometrial adenocarcinoma had significantly higher Ki-67 levels compared to controls ($P < 0.05$) and SHWA ($P < 0.05$). Patients with CHWA and adenocarcinoma presented higher levels of serum VEGF-A than the control and SHWA groups. VEGF-A levels were significantly higher in the SHWA and CHWA groups with fibroids compared to patients without fibroids ($P < 0.05$). A correlation analysis in women with EHP and uterine fibroids revealed a significant positive relationship between Ki-67 level and M-echo thickness, EHP history duration. The level of VEGF-A in patients with EHP and uterine fibroids significantly positively correlated with the myomatous nodule diameter, age and EHP history duration.

Key words:

endometrial hyperplasia, simple endometrial hyperplasia, complex endometrial hyperplasia, uterine myoma, proliferation markers, angiogenesis markers.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (2), 181-185

Conclusions. The CHWA group showed an increase in the level of Ki-67 proliferation marker compared to the SHWA group and healthy women. The level of VEGF-A was significantly increased in order from SHWA to adenocarcinoma and was the highest in women with malignancies. Patients with SHWA and CHWA combined with uterine fibroids had significantly higher VEGF-A levels than those without fibroids.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, простая гиперплазия эндометрия, комплексная гиперплазия эндометрия, миома матки, маркеры пролиферации, маркеры ангиогенеза.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 181-185

Маркеры пролиферации и ангиогенеза при гиперпластических процессах эндометрия в сочетании с миомой матки

Ю. Я. Круть, Н. А. Земляная

Цель работы – оценить уровни маркера пролиферации Ki-67 и фактора роста эндотелия VEGF-A в сыворотке крови у женщин с различными формами гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) в сочетании с миомой матки и их взаимосвязь с клинико-анамнестическими особенностями.

Материалы и методы. Обследовали 107 пациенток с различными формами ГПЭ и аденокарциномой эндометрия, которые находились на лечении в гинекологическом отделении КУ «Городская клиническая больница № 7» г. Запорожья и КП «Запорожский областной клинический онкологический диспансер» ЗОС. В первую группу вошли 34 больных простой гиперплазией эндометрия без атипии (ПГБА) (средний возраст – $41,60 \pm 1,31$ года); во вторую – 47 пациенток с комплексной гиперплазией эндометрия без атипии (КГБА) (средний возраст – $40,90 \pm 1,34$ года). Группы разделены на подгруппы в зависимости от наличия миомы матки. В третью группу вошли 26 пациенток с аденокарциномой эндометрия (средний возраст – $43,59 \pm 1,43$ года). Группу контроля составили 20 практически здоровых женщин. Пациенткам провели ультразвуковое исследование на аппарате «MyLab50» («Esaote», Италия) и видеогистероскопию («Karl Storz», ФРГ). Морфологическое исследование макропрепаратов выполняли в патологоанатомическом отделении Университетской клиники ЗГМУ. Уровень маркера пролиферации Ki-67 и фактора роста эндотелия VEGF-A в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов Elabscience (США).

Результаты. При анализе уровня Ki-67 установлено повышение этого маркера в группах КГБА и аденокарциномы эндометрия по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) и ПГБА ($p < 0,05$). Женщины с аденокарциномой эндометрия имели достоверно более высокий уровень Ki-67 по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) и ПГБА ($p < 0,05$). У пациенток с КГБА и аденокарциномой уровень VEGF-A в сыворотке крови выше, чем в группе контроля и ПГБА. Уровень VEGF-A достоверно выше в группах ПГБА и КГБА с миомой по сравнению с пациентами без миомы ($p < 0,05$). В ходе корреляционного анализа у женщин с ГПЭ и миомой матки установлена достоверная положительная связь уровня Ki-67 с толщиной М-эхо и продолжительностью анамнеза ГПЭ. Уровень VEGF-A у пациенток с ГПЭ и миомой матки достоверно положительно коррелировал с диаметром миоматозного узла, возрастом и продолжительностью анамнеза ГПЭ.

Выводы. При КГБА отмечено повышение уровня маркера пролиферации Ki-67 по сравнению с группой ПГБА и здоровыми женщинами. Уровень VEGF-A достоверно увеличивался в ряду от ПГБА к аденокарциноме и был самым высоким у женщин со злокачественными новообразованиями. У больных ПГБА и КГБА в сочетании с миомой матки уровень VEGF-A был достоверно выше, чем у пациенток с ГЭ без миомы.

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) характеризуються рецидивним перебігом, високим ризиком малігнізації, складнощами діагностики та прогнозування перебігу, що зумовлює їхнє важливе медико-соціальне значення [1].

Невирішеними залишаються багато питань патогенезу, ранньої діагностики, лікування та злоякісної трансформації цієї патології, незважаючи на велику кількість досліджень [2]. Особливо це стосується молекулярно-генетичних предикторів формування ГПЕ та її малігнізації [3].

Етіопатогенетичні механізми цієї патології вивчені недостатньо, незважаючи на численні дослідження цього питання [4,5]. При ГПЕ спостерігають інтенсивний ріст і підвищену проліферативну активність залоз, на тлі чого розвивається дисбаланс між клітинами строми та епітелією. Встановлено, що в патогенезі ГПЕ важливу роль відіграють комплексні механізми, які пов'язані з підвищеним ангиогенезом, імуносупресією, високим індексом проліферації [6].

Враховуючи велику кількість патогенетичних факторів, інтерес становить пошук ранніх предикторів малігнізації ГПЕ.

Одним із можливих маркерів малігнізації при ГПЕ є VEGF-A (васкулярний ендотеліальний фактор росту). Його роль у процесі канцерогенезу пояснюється мікроциркуля-

торно-тканинною теорією формування злоякісних пухлин ендометрія [7], в якій важливу роль відіграють молекулярні механізми регулювання кисневого гомеостазу [8]. В умовах гіпоксії спостерігають порушення енергетичного обміну, зменшується синтез біологічно активних речовин та активізується ангиогенез, маркером якого є VEGF-A [9].

Доведена роль проліферації ендометрія та підвищеної мітотичної активності у формуванні злоякісних новоутворень. Експресія маркера проліферації Ki-67 підвищується при ГПЕ порівняно з нормальним ендометрієм, що показує їхній передраковий характер [10]. В інших дослідженнях проліферативна активність та експресія Ki-67 знижувалися при простій гіперплазії порівняно з ендометрієм, що проліферує [11,12]. Отже, роль проліферації в розвитку ГПЕ та їхній малігнізації надалі залишається дискусійною [3].

Міома матки є однією з найбільш поширених коморбідних патологій у жінок із ГПЕ. За даними різних дослідників, поширеність міоми матки у таких пацієнток коливається від 27 % до 36 % [13]. Доведено, що за наявності міоми матки спостерігається підвищення ризику рецидивів ГПЕ [14]. Отже, можна припустити спільні патофізіологічні механізми цих патологічних станів. У хворих із поєднанням ГПЕ та міоми матки виявляють високий рівень онкомаркерів, що дає можливість вважати їх особами з підвищеним онкологічним ризиком [15,16].

Отже, актуальним є дослідження маркерів ГПЕ поєднано з міомою матки для пошуку ефективніших підходів до тактики ведення таких пацієнток.

Мета роботи

Оцінити рівні Ki-67 і VEGF-A в сироватці крові в жінок із різними формами гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки та їхній взаємозв'язок із клініко-анамнестичними особливостями.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 107 пацієнток із різними формами гіперпластичних процесів ендометрія та аденокарциномою ендометрія, які перебували на лікуванні в гінекологічному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня № 7» м. Запоріжжя та КП «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» ЗОР.

Пацієнток поділили на групи залежно від конкретної форми гіперплазії ендометрія. У першу групу ввійшли 34 особи, які хворі на просту гіперплазію ендометрія без атипії (ПГБА) (середній вік – $41,60 \pm 1,31$ року); у другу – 47 пацієнток із комплексною гіперплазією ендометрія без атипії (КГБА) (середній вік – $40,90 \pm 1,34$ року). Групи поділили на підгрупи залежно від наявності міоми матки. У третю групу ввійшли 26 пацієнток з аденокарциномою ендометрія (середній вік – $43,59 \pm 1,43$ року). Група контролю – 20 практично здорових жінок. Усі групи зіставні за віком.

Пацієнткам виконали ультразвукове дослідження на апараті «MyLab50» («Esaote», Італія) та відеогістероскопію («Karl Storz», ФРН). Морфологічне дослідження макропрепаратів виконували в патологоанатомічному відділенні Університетської клініки ЗДМУ. Рівень Ki-67 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою реактивів Elabscience (США). Рівень VEGF-A у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою реактивів Elabscience (США).

Статистичне опрацювання виконали, застосувавши пакет статистичних програм Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JZ804I382130ARCN10-J). Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Гіпотезу про нормальність розподілу показників, що досліджували, перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Перемінні наведені як $M \pm m$ (середнє арифметичне $\pm$ похибка середнього арифметичного) або Me (25–75 %) (медіана, 25 і 75 перцентилі) залежно від виду розподілу (нормальний чи ні). Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою подвійного t-критерію Стюдента для незалежних вибірок, при нерівномірності розподілу використовували непараметричні критерії Манна-Уїтні і Вілкоксона. У дослідженні застосували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона та Спірмена. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати

Аналізуючи рівень Ki-67 (табл. 1), виявили підвищення цього маркера у групі КГБА порівняно з групою контролю

Таблиця 1. Рівні маркерів Ki-67 і VEGF у хворих із гіперпластичними процесами ендометрія

Показник, одиниці вимірювання	Контроль (n = 20)	ПГБА (n = 34)	КГБА (n = 47)	Аденокарцинома (n = 26)
Ki-67, ng/ml	0,48 (0,35; 0,66) [#]	0,36 (0,14; 0,54) [#]	1,07 (0,35; 1,57) [*]	0,89 (0,52; 1,19) [*]
VEGF-A, pg/ml	94,14 (71,39; 106,7) [*]	78,11 (7,05; 130,9) [#]	120,22 (65,04; 171,2) [*]	151,17 (74,95; 216,36) ^{*,#}

*: з групою контролю та групою ПГБА відмінності вірогідні ($p < 0,05$);

#: з групою КГБА відмінності вірогідні ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Рівні маркерів Ki-67 і VEGF-A в жінок із гіперплазією ендометрія в поєднанні з міомою матки

Показник, одиниці вимірювання	ПГБА без міоми (n = 18)	ПГБА з міомою (n = 16)	КГБА без міоми (n = 20)	КГБА з міомою (n = 27)
Ki-67, ng/ml	0,31 (0,13; 0,37)	0,42 (0,19; 0,61)	1,05 (0,62; 1,34) ^{*,#}	1,09 (0,33; 1,73) ^{*,#}
VEGF-A, pg/ml	65,19 (2,45; 129,91)	94,26 (48,86; 137,65) [*]	100,48 (44,6; 137,52) [*]	147,54 (79,78; 171,17) ^{*,#}

*: з підгрупою ПГБА без міоми відмінності вірогідні ($p < 0,05$);

#: з підгрупою ПГБА з міомою відмінності вірогідні ($p < 0,05$);

#: з підгрупою КГБА без міоми відмінності вірогідні ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Кореляційний взаємозв'язок рівнів Ki-67 і VEGF із клініко-анамнестичними та морфофункціональними параметрами

Показник, одиниці вимірювання	Ki-67, ng/ml r	VEGF-A, pg/ml r
М-ехо, мм	0,52 [*]	-0,09
Діаметр міоматозного вузла, мм	0,11	0,41 [*]
Вік, років	0,13	0,46 [*]
Анамнез ГЕ, років	0,38 [*]	-0,42 [*]

*: кореляція вірогідна.

($p < 0,05$) та ПГБА ($p < 0,05$). Жінки з аденокарциномою ендометрія також мали вірогідно вищий рівень Ki-67 порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) та ПГБА ($p < 0,05$). Вірогідних відмінностей між групами комплексної гіперплазії та аденокарциноми не виявили.

У пацієнтів із КГБА та аденокарциномою рівні VEGF-A в сироватці крові були вищими, ніж у групі контролю та ПГБА. У жінок з аденокарциномою спостерігали вірогідне збільшення VEGF-A порівняно з іншими групами, зокрема і з пацієнтками з КГБА ($p < 0,05$) (табл. 1).

Оцінювання рівнів Ki-67 у жінок із гіперплазією ендометрія не показало вірогідні відмінності цього показника залежно від наявності міоми як у групі ПГБА, так і КГБА. Водночас рівень VEGF-A був вірогідно вищим у групі ПГБА з міомою порівняно з пацієнтками без міоми ($p < 0,05$). У жінок, які мали КГБА з міомою, рівень VEGF-A також був вірогідно більшим порівняно з групою КГБА без міоми ($p < 0,05$) (табл. 2).

Виконуючи кореляційний аналіз у жінок із ГПЕ та міомою матки, виявили вірогідний позитивний зв'язок рівня Ki-67 із товщиною М-ехо та тривалістю анамнезу ГПЕ. Рівень VEGF-A в пацієнток із ГПЕ та міомою матки вірогідно позитивно корелював із діаметром міоматозного вузла, віком, тривалістю анамнезу ГПЕ (табл. 3).

Обговорення

Підвищення Ki-67 при гіперплазії ендометрія порівняно зі здоровими жінками можна пояснити більшою проліферативною активністю при ГПЕ [10]. Підвищення експресії Ki-67 при комплексній гіперплазії порівняно з простою, яке встановили у нашому дослідженні, свідчить про важливу роль проліферації під час формування КГБА.

Втім відсутність відмінностей за рівнем Ki-67 у групі хворих із КГБА та аденокарциномою показує неоднозначну роль проліферації у процесі малігнізації [3].

Збільшення експресії VEGF-A від простої до комплексної гіперплазії свідчить про роль ангиогенезу у формуванні та розвитку ГПЕ. Підвищення рівня VEGF-A порівняно з іншими групами дає можливість використовувати його як ранній неінвазивний предиктор малігнізації в жінок із ГПЕ.

Рівень VEGF-A в сироватці крові збільшувався також у групах ПГБА та КГБА за наявності міоми матки, на відміну від ГПЕ без міоми матки. Це свідчить про роль маркера ангиогенезу VEGF-A під час формування міоми матки у жінок із гіперплазією ендометрія незалежно від форми.

Проліферація, а саме маркер Ki-67, відіграє певну роль у розвитку та прогресуванні ГПЕ, показана в дослідженнях інших авторів [10]. Тому, враховуючи результати здійсненого дослідження, маркер Ki-67 асоціюється з важкістю та тривалістю ГПЕ, його можна вважати предиктором прогресування патологічного процесу.

Рівень VEGF-A асоціюється з тривалістю перебігу ГПЕ та розмірами міоматозного вузла, що робить його універсальним маркером прогресування гіперплазії ендометрія та міоми матки та підтверджує роль ангиогенезу в формуванні цих патологічних станів.

Висновки

1. За наявності КГБА відбувається підвищення рівня маркера проліферації Ki-67 порівняно з групою ПГБА та здоровими жінками. Рівень Ki-67 у сироватці крові вірогідно не відрізнявся в жінок із КГБА та аденокарциномою.

2. Рівень васкулярного фактора росту VEGF-A вірогідно збільшувався у ряду від ПГБА до аденокарциноми та був найвищим у жінок зі злоскісними новоутвореннями.

3. У хворих на ПГБА та КГБА в поєднанні з міомою матки рівень VEGF-A вірогідно вищий, ніж у пацієнток із ГЕ без міоми.

4. Рівень маркера проліферації Ki-67 у сироватці крові в жінок із ГЕ та міомою асоціювався з важкістю та тривалістю гіперплазії ендометрія, тому його можна вважати неінвазивним предиктором прогресування патологічного стану.

5. У пацієнток із ГПЕ в поєднанні з міомою рівень VEGF-A асоціювався з тривалістю перебігу ГПЕ та розмірами міоматозного вузла, тому його можна використовувати як універсальний неінвазивний маркер прогресування гіперплазії ендометрія та міоми матки.

Перспективи подальших наукових досліджень.

Встановили зміни рівнів Ki-67 і VEGF-A у жінок із ПГБА, КГБА та аденокарциномою ендометрія в поєднанні з міомою матки, а також їхні кореляційні зв'язки з іншими параметрами. Надалі доцільно продовжити вивчення прогностичної значущості Ki-67 і VEGF-A у хворих із ГПЕ за наявності міоми матки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.09.2019

Після доопрацювання / Revised: 24.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 01.11.2019

Відомості про авторів:

Круть Ю. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Земляна Н. А., аспірант каф. акушерства та гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Krut Yu. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Zemliana N. A., MD, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Круть Ю. Я., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Земляная Н. А., аспирант каф. акушерства и гинекологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В. М. Запорожан, Т. Ф. Татарчук, В. Г. Дубинина, Н. В. Косей. *Репродуктивная эндокринология*. 2012. № 1. С. 5-12. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2012.3.5-12>
- [2] Вовк И. Б., Горбань Н. Е., Борисюк О. Ю. Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция). *Здоровье женщины*. 2016. № 5. С. 10-18.
- [3] Слюсарева О. А. Молекулярные методы диагностики гиперплазии эндометрия. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2016. № 2. С. 176-180.
- [4] Веропотвелян П. Н., Гужевская И. В., Веропотвелян Н. П. Гиперплазия эндометрия – современный взгляд на проблему. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2013. № 5. С. 13-20.
- [5] Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови / Н. Б. Захарова и др. *Фундаментальные исследования*. 2011. № 11-1. С. 215-220. URL : <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28979>.
- [6] Протеолитическая регуляция экспрессии ростовых факторов и HIF-1 при раке эндометрия / Л. В. Спирина и др. *Сибирский онкологический журнал*. 2012. № 2. С. 45-51.
- [7] Дзасохов А. С. Микроциркуляторно-тканевая теория как новая парадигма канцерогенеза. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 9-3. С. 512-518. URL : <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32384>
- [8] Молекулярні механізми регуляції експресії генів за гіпоксії / Д. О. Мінченко та ін. *Біологічні студії*. 2013. Т. 7. № 1. С. 159-176. <https://doi.org/10.30970/sbi.0701.267>
- [9] Ендометрій та HIF й VEGF як молекулярно-тканинні фактори регуляції при гіпоксії / З. В. Чумах та ін. *Здоровье женщины*. 2015. № 9. С. 78-80.
- [10] Expression of Bcl-2 and Ki-67 in Cyclical Endometrium and in Endometrial Hyperplasia – An Analysis / A. Arjunan, J. Nilavu, G. S. ThiriveniBalaji, V. Praba. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016. Vol. 15. Issue 4. P. 43-49. <https://doi.org/10.9790/0853-1504084349>
- [11] PCNA and Ki-67 in endometrial hyperplasias and evaluation of the potential of malignancy / F. Abike et al. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2011. Vol. 32. Issue 1. P. 77-80.
- [12] Endometrial hyperplasia – the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women / S. Daud, S. S. A. Jalil, M. Griffin, A. A. Ewies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011. Vol. 159. Issue 1. P. 172-175. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.06.023>
- [13] Корнієнко С. М. Оптимізація лікування гіперпластичних процесів ендометрія в пізньому репродуктивному періоді за допомогою гістероскопічної техніки «холодної петлі». *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. № 3. С. 44-49. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.44-49>

- [14] Дронова В. Л., Корниенко С. М. Клинико-анамнестические особенности и качество жизни с патологией эндометрия на фоне миомы матки. *Медицинские перспективы*. 2017. Т. 22. № 1. С. 81-88.
- [15] Epidemiology of Uterine Myomas: A Review / R. L. Sparic, A. Mirkovic, A. Malvasi, A. Tinelli. *International Journal of Fertility & Sterility*. 2016. Vol. 9. Issue 4. P. 424-435. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2015.4599>
- [16] Khan A., Shehmar M., Gupta J. Uterine fibroids: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2014. Vol. 2014. Issue 6. P. 95-114. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s51083>

References

- [1] Zaporozhan, V. M., Tatarchuk, T. F., Dubinina, V. G., & Kosei, N. V. (2012). Sovremennaya diagnostika i lechenie giperplasticheskikh protsessov endometriya [Modern diagnosis and treatment of endometrial hyperplastic processes]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*, (1), 5-12. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2012.3.5-12> [in Russian].
- [2] Vovk, I. B., Gorban, N. E., & Borisuk, O. Ju. (2016). Giperplaziya endometriya (Klinicheskaya lektsiya) [Endometrial hyperplasia (Clinical lecture)]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (5), 10-18. [in Russian].
- [3] Slyusareva, O. A. (2016). Molekulyarnye metody diagnostiki giperplazii endometriya [Molecular-based diagnosis methods of the endometrium hyperplasia]. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina*, (2), 176-180. [in Russian].
- [4] Veropotvelyan, P. N., Guzhevskaya, I. V., & Veropotvelyan, N. P. (2013). Giperplaziya endometriya – sovremennyy vzglyad na problemu [Endometrial hyperplasia – a modern view of the problem]. *Meditsinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny*, (5), 13-20. [in Russian].
- [5] Zakharova, N. B., Durnov, D. A., Mikhailov, V. Y., Ponukalin, A. N., Nikitina, V. V., Zankina, O. V., & Leonova, M. L. (2011). Diagnosticheskoe znachenie issledovaniya faktora rosta endoteliya sosudov v syvorotke krovi [Diagnostic value of study vascular endothelial growth factor in serum]. *Fundamental'nye issledovaniya*, (11-1), 215-220. <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28979> [in Russian].
- [6] Spirina, L. V., Yunusova, N. V., Kondakova, I. V., Kolomiets, L. A., Koval, V. D., Chernyshova, A. L., & Shpileva, O. V. (2012). Proteoliticheskaya regulatsiya ekspresii rostvovykh faktorov i HIF-1 pri rake endometriya [Proteolytic regulation of growth factors and HIF-1 in endometrial cancer]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, (2), 45-51. [in Russian].
- [7] Dzasokhov, A. S. (2013). Mikrotsirkulyatorno-tkanevaya teoriya kak novaya paradigma kantserogeneza [Microcirculatory-tissue theory as new paradigm of carcinogenesis]. *Fundamental'nye issledovaniya*, (9-3), 51-518. <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32384> [in Russian].
- [8] Minchenko, D. O., Hubenia, O. V., Kubaichuk, K. I., Bakalets, T. V., Harmash, Y. A., Kryvdiuk, I. V., Marunych, R. Yu., Terletsky, B. M., Sulik, R. V., Murashko, N. K., & Minchenko, O. H. (2013). Molekuliarni mekhanizmy rehuliatcii ekspresii heniv za hipoksii [Molecular mechanisms of regulation of gene expression at hypoxia]. *Studia Biologica*, 7(1), 159-176. <https://doi.org/10.30970/sbi.0701.267> [in Ukrainian].
- [9] Chumak, Z. V., Zelinsky, O. O., Shapoval, M. V., Manasova, G. S., & Kukhar, N. M. (2015). Endometrii ta HIF y VEGF yak molekuliarno-tkanyynni faktory rehuliatcii pry hipoksii [The endometrium of HIF and VEGF as the molecular regulation of tissue factor under hypoxic conditions]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (9), 78-80. [in Ukrainian].
- [10] Arjunan, A., Nilavu, J., ThiriveniBalajji, G. S., & Praba, V. (2016). Expression of Bcl-2 and Ki-67 in Cyclical Endometrium and in Endometrial Hyperplasia – An Analysis. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 15(4), 43-49. <https://doi.org/10.9790/0853-1504084349>
- [11] Abike, F., Tapisiz, O. L., Zengeroglu, S., Dunder, I., Temizkan, O., & Payasli, A. (2011). PCNA and Ki-67 in endometrial hyperplasias and evaluation of the potential of malignancy. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 32(1), 77-80.
- [12] Daud, S., Jalil, S. S. A., Griffin, M., & Ewies, A. A. A. (2011). Endometrial hyperplasia – the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 159(1), 172-175. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.06.023>
- [13] Korniyenko, S. M. (2017). Optymizatsiia likuvannia hiperplastichnykh protsesiv endometrii v piznomu reproduktyvnomu periodi za dopomohoiu histeroskopichnoi tekhniki «kholodnoi petli» [Optimization of treatment of endometrial hyperplastic processes in the late reproductive period by hysteroscopic cold loop technique]. *Reproduktivna endokrynologiya*, (3), 44-49. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.44-49> [in Ukrainian].
- [14] Dronova, V. L., & Kornienko, S. M. (2017). Kliniko-anamnesticheskie osobennosti i kachestvo zhizni s patologiei endometriya na fone miomy matki [Clinical-anamnestic features and quality of life in women with endometrial pathology on the background of uterine myoma]. *Medychinskiye perspektivy*, 22(1), 81-88. [in Russian].

Рівень сироваткових і вагінальних імуноглобулінів при експериментальному вагініті та за умов фармакологічної корекції

О. В. Должикова^{ID}*A-D, Р. Ф. Єрьоменко^{ID}E,F, В. В. Козар^{ID}C,D, О. М. Литвинова^{ID}C,E

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

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:

вагініт, імуноглобуліни A, M, G, секреторний Ig A, вагінальний змив, супозиторії Меланізол і Клімедекс.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 186-191

*E-mail: dolzhikova.elena20@gmail.com

Проблема пошуку ефективних лікарських засобів для лікування інфекційно-запальних захворювань жіночого статевого тракту, що супроводжуються змінами з боку імунної системи, залишається актуальною.

Мета роботи – дослідити рівень імуноглобулінів A, M, G і секреторного імуноглобуліну A в сироватці крові й вагінальному змиві на тлі експериментального вагініту та за умов застосування нових вагінальних супозиторіїв Меланізол і Клімедекс.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили на нелінійних статевозрілих щурах-самках масою 190 ± 10 г. Вагініт моделювали шляхом одноразової внутрішньої аплікації іританта, застосовувавши суміш скипидару з диметилсульфоксидом. Досліджували вплив вагінальних супозиторіїв Меланізол та Клімедекс і препаратів порівняння: супозиторіїв Гравігін, вагінальних таблеток Мікожинакс і супозиторіїв з обліпиховою олією. Через 8 діб тварин виводили з експерименту. В сироватці крові та вагінальному змиві досліджували концентрацію імуноглобулінів IgA, IgM, IgG і сироваткового й вагінального секреторного імуноглобуліну A (slgA).

Результати. Встановили відсутність вірогідних змін концентрації сироваткових імуноглобулінів Ig A, M, G у щурів з експериментальним вагінітом порівняно з показниками інтактних тварин і тенденцію до підвищення рівнів імуноглобулінів Ig A, M, G у вагінальному змиві. Показники секреторних сироваткового та вагінального slg A зменшувалися в щурів із вагінітами у 2,5 та 1,4 раза відповідно порівняно з інтактним контролем. Усі препарати, що досліджували, підвищували концентрацію секреторних імуноглобулінів, значущий ефект мали супозиторії Клімедекс.

Висновки. Експериментальний вагініт характеризується тенденцією до збільшення концентрації імуноглобулінів Ig A, M, G у вагінальному змиві та вірогідним зниженням рівнів секреторних сироваткового та вагінального slg A. Супозиторії Меланізол і Клімедекс не поступаються за ефективністю препаратам порівняння Гравігін, Мікожинакс, супозиторіям з обліпиховою олією.

Key words:

vaginitis, immunoglobulins A, M, G, secretory Ig A, vaginal washings, suppositories Melanizol and Klimedeks.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (2), 186-191

The level of serum and vaginal immunoglobulins in experimental vaginitis and its pharmacological correction

O. V. Dolzhikova, R. F. Yeromenko, V. V. Kozar, O. M. Lytvynova

The problem of searching effective drugs for the treatment of infectious and inflammatory diseases of the female genital tract, which are accompanied by changes in the immune system, remains relevant.

The purpose of the study – to investigate the level of immunoglobulins A, M, G and secretory immunoglobulin A in blood serum and vaginal washings in experimental vaginitis and in conditions of using new vaginal suppositories Melanizol and Klimedeks.

Materials and methods. The study was conducted using non-linear sexually mature female rats weighing 190 ± 10 g. Vaginitis was modeled by a single intravaginal application of an irritant, presented by the mixture of terebenthine oil with dimethyl sulfoxide. We studied the effect of the vaginal suppositories Melanizol and Klimedeks and the reference drugs: suppositories Gravagin, vaginal tablets Micogynax and Suppositories with Hippophaes oleum. At the end of the 8-day experimental period, the concentration of immunoglobulins IgA, IgM, IgG and secretory immunoglobulin A (slgA) in blood serum and vaginal washings were studied.

Results. The absence of significant changes in the concentration of Ig A, M, G in the serum of rats with experimental vaginitis and the tendency to increase in levels of Ig A, M, G in vaginal washings compared with indicators in intact animals. The serum and vaginal slg A values were 2.5 and 1.4 times decreased in rats with vaginitis, respectively, compared with the intact controls. All studied drugs increased the concentration of the secretory immunoglobulin, and suppositories Klimedeks had a more significant effect.

Conclusions. Experimental vaginitis is characterized by a tendency to an increase in the concentration of Ig A, M, G in the vaginal washings and a significant decrease in the levels of serum and vaginal slg A. The studied suppositories Melanizole and Klimedeks are as effective as Gravagin, Micogynax and Suppositories with Hippophaes oleum.

Уровень сывороточных и вагинальных иммуноглобулинов при экспериментальном вагините и его фармакологической коррекции

Е. В. Должикова, Р. Ф. Ерёменко, В. В. Козарь, О. Н. Литвинова

Проблема поиска эффективных лекарственных средств для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний женского полового тракта, которые сопровождаются изменениями со стороны иммунной системы, остается актуальной.

Цель работы – исследовать уровень иммуноглобулинов А, М, G и секреторного иммуноглобулина А в сыворотке крови и вагинальном смыве на фоне экспериментального вагинита и в условиях применения новых вагинальных суппозиториях Меланизол и Климедекс.

Материалы и методы. Исследование проведено на нелинейных половозрелых крысах-самках массой 190 ± 10 г. Вагинит моделировали путем однократной внутривагинальной аппликации ирританта, в качестве которого применяли смесь скипидара с диметилсульфоксидом. Исследовали влияние вагинальных суппозиториях Меланизол и Климедекс и препаратов сравнения: суппозиториях Гравалин, вагинальных таблеток Микожинакс и суппозиториях с облепиховым маслом. Через 8 суток животных выводили из эксперимента. В сыворотке крови и вагинальном смыве исследовали концентрацию иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и сывороточного и вагинального секреторного иммуноглобулина А (slgA).

Результаты. Установлено отсутствие достоверных изменений концентрации сывороточных иммуноглобулинов Ig A, M, G у крыс с экспериментальным вагинитом по сравнению с показателями интактных животных и тенденцию к повышению уровня иммуноглобулинов Ig A, M, G в вагинальном смыве. Показатели секреторных сывороточного и вагинального slg A уменьшались у крыс с вагинитами в 2,5 и 1,4 раза соответственно по сравнению с интактным контролем. Все исследованные препараты повышали концентрацию секреторных иммуноглобулинов, более существенным эффектом обладали суппозитории Климедекс.

Выводы. Экспериментальный вагинит характеризуется тенденцией к повышению концентрации иммуноглобулинов Ig A, M, G в вагинальном смыве и достоверным снижением уровней секреторных сывороточного и вагинального slg A. Суппозитории Меланизол и Климедекс не уступают по эффективности препаратам сравнения Гравалин, Микожинакс, суппозиториям с облепиховым маслом.

Ключевые слова: вагинит, иммуноглобулины А, М, G, секреторный Ig A, вагинальный смыв, суппозитории Меланизол и Климедекс.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 186-191

Вивчення ролі мукозального імунітету, взаємодії клітинних і гуморальних ланок системного та місцевого імунітету в нормі та при різних патологічних станах залишається актуальним напрямом експериментальних і клінічних досліджень [1]. У науковій літературі широко представлені результати досліджень про роль мукозального імунітету системи, або імунної системи, що асоційована зі слизовими оболонками, – MALT (mucosa-associated lymphoid tissue), на розвиток місцевого та загального імунітету. Кожний вид слизової оболонки різних органів має особливості структури. Так, асоційована з носовою слизовою імунна система – NALT (nasopharynx-associated lymphoid) – має свою, асоційовану з нею лімфоїдну тканину, а мукозальна імунна система шлунково-кишкового тракту – GALT (gut-associated lymphoid tissue) – лімфоїдну тканину, що асоційована зі слизовою цього органа [2].

На відміну від мукозальної імунної системи бронхів і кишечника, які покриті одношаровим епітелієм, вагіна покрита багатшаровим епітелієм, тобто має слизову оболонку II типу, і не має асоційованої зі слизовою вагіни лімфоїдної тканини. Незважаючи на відсутність такої структурованої лімфоїдної тканини, імунітет слизової оболонки вагіни відрізняється від інших слизових оболонок за складом слизу, мікробіоти і вродженим і адаптивним імунними механізмами, і його назвали вагінальною лімфоїдною тканиною – VALT (vaginal lymphoid tissue) [3].

Імунна система слизової оболонки верхніх жіночих репродуктивних шляхів перебуває під контролем статевих гормонів, що забезпечує підтримання балансу між толерантністю до алогенного плоду та вагінального біоценозу [4]. Особливості імунної системи слизової оболонки жіночого репродуктивного тракту відповідають унікальним вимогам захисту від інфекцій сечостатевої системи, зокрема тих, що передаються статевим шляхом. Мукозальна імунна система вагіни здатна забезпечувати імунний захист організму від різних патогенів нижніх відділів репродуктивного тракту шляхом активації наявних там Т-, В-лімфоцитів та інших імунокомпетентних клітин, а також гуморальними факторами специфічного та неспецифічного імунітету [3,5]. Підтвердженням

того, що слизові оболонки мають доволі активну імунну систему, що функціонально відрізняється від загального імунітету, є також різний рівень продукції імуноглобулінів (Ig) у сироватці крові та мукозальних секретах у відповідь на інфекції слизових оболонок, у тому числі вагіни [6]. Показано, що слизова оболонка вагіни містить Т- і В-клітини пам'яті, які забезпечують синтез вагінальними плазматичними клітинами специфічних імуноглобулінів. На відміну від слизової оболонки I типу, де переважає Ig A, у слизовій II типу переважають IgG антиген-специфічні антитіла [7].

Зміна вагінального середовища під впливом інфекцій викликає порушення мікробіоценозу слизової оболонки жіночого репродуктивного тракту (дисбіоз) і стану імунної системи, що і є патогенетичним чинником бактеріальних вагінозів (БВ) і визначає перебіг хвороби [8]. Показано, що патогенна мікрофлора може негативно впливати на імуноглобуліни вагіни, призводячи їх до деградації ферментами патогенів, специфічними до структур імуноглобулінів. Найменш стійкими виявилися IgG, а секреторний IgA був краще захищений від дії агресивних факторів мікробів секреторним компонентом. Крім цього, патогени можуть утворювати біоплівки, що перешкоджають ефективній імунній відповіді. Ці фактори асоційовані з хронізацією процесу, рецидивним характером перебігу захворювання, який, за даними різних авторів, мають 50 % жінок із бактеріальним вагінозом [9].

Відкритим залишається питання ефективності численних методів лікування. Запропоновані різні види вакцин, зокрема вагінальних, проти антигенів мікроорганізмів, які викликають специфічні й неспецифічні вагініти. Є дослідження, котрі свідчать про ефективність регуляції мукозального імунітету місцевим введенням гормонотропними препаратами, зокрема в жінок після менопаузи, застосування комбінованої терапії тощо [10]. Продовжується дискусія щодо ефективності застосування антибіотиків, їхньої користі та ризиків використання, наприклад, у вагітних із БВ, чи в довгостроковій перспективі, зважаючи на високу частоту загострення хвороби після лікування [11].

Тому питання пошуку ефективних лікарських засобів і новаторських підходів у розробленні стратегій лікування

інфекційно-запальних захворювань жіночого статевого тракту залишається актуальним [9].

Мета роботи

Дослідити рівень імуноглобулінів А, М, G і секреторного імуноглобуліну А в сироватці крові й вагінальному змиві на тлі експериментального вагініту та за умов застосування нових вагінальних супозиторіїв Меланізол і Клімедекс.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 48 нелінійних статевозрілих щурах-самках масою 190 ± 10 г. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію.

Догляд за тваринами (включаючи евтаназію) під час експерименту здійснювали згідно з документами, які регламентують організацію роботи з використанням експериментальних тварин. Дотримувалися принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [12], що ухвалені I Національним конгресом із біоетики (Київ, 2000) й узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Після завершення експерименту щурів виводили з досліді відповідно до етичних принципів експериментів на тваринах.

Як досліджувані препарати взяли супозиторії Меланізол (1 супозиторій містить метронідазолу 250 мг, олії чайного дерева 100 мг суміш ПЕО-1500 і ПЕО-400 (9 : 1); Клімедекс (1 супозиторій містить кліндамицину фосфат 100 мг, метронідазолу 150 мг, флуконазолу 100 мг, дексаметазону 0,5 мг, олії обліпихової 200 мг, суміш ПЕО-1500 і ПЕО-400 (9 : 1). Як референс-препарати взяли таблетки вагінальні Мікожинакс (Mecophar Chemical Pharmaceutical Joint-Stock Company, В'єтнам; 1 таблетка містить метронідазолу 200 мг, хлорамфеніколу 80 мг, дексаметазону ацетату 0,5 мг, ністатину 100000 МО); Гравігін («Сперко Україна», Україна; 1 супозиторій містить метронідазолу 500 мг); супозиторії з обліпиховою олією («Нижфарм», РФ; 1 супозиторій містить 500 мг олії обліпихової).

Вагініт моделювали шляхом одноразової внутрішньої аплікації іританта, застосувавши суміш скипидару (ТОВ «Янтар», Україна) з диметилсульфоксидом (Dimexid, «Arterium», ТОВ «Галичфарм», Україна) у співвідношенні 1 : 1 у дозі 0,5 мл /100 г маси тіла тварини [13]. Кожна експериментальна група складалася з 8 самок щурів. Тварин поділили на групи: 1 – інтактні тварини (ІК); 2 група – тварини з вагінітом (контрольна патологія – КП); 3 – тварини з вагінітом, які отримували плацебо – супозиторну основу в еквівалентній кількості (плацебо; негативний контроль; суміш ПЕО-1500 і ПЕО-400 (9 : 1) (КП + Плацебо); 4 група – тварини з вагінітом, яких лікували вагінальними супозиторіями Меланізол (КП + Меланізол, 5 група – тварини з вагінітом, яких лікували вагінальними супозиторіями Клімедекс (КП + Клімедекс), 6 – тварини з вагінітом, яких лікували препаратом порівняння супозиторіями з обліпиховою олією (КП + Обліпіха); 7 група – тварини з вагінітом,

яких лікували препаратом порівняння вагінальними супозиторіями Гравігін (КП + Гравігін); 8 група – тварини з вагінітом, яких лікували препаратом порівняння вагінальними таблетками Мікожинакс (КП + Мікожинакс). Через 24 години після введення іританта починали лікування. Досліджувані препарати вводили в піхву протягом 7 днів 1 раз на добу [13]. Супозиторії та препарати порівняння вводили вагінально 1 раз на добу в дозах, що розраховані з використанням коефіцієнтів видової стійкості Ю. Р. Риболовлева, які застосовуються в експериментальній фармакології [14].

На 8 добу тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

Після декапітації у тварин брали кров, яку потім використовували для отримання сироватки. У ній вимірювали рівень імуноглобулінів.

Вагінальні змиви отримували шляхом зрошування вагіни 0,5 мл стерильним 0,9 % розчином NaCl, після чого проби центрифугували при 1200 об/хв протягом 10 хв. У надосадовій рідині вимірювали концентрацію імуноглобулінів.

Концентрації імуноглобулінів IgA, IgM, IgG у сироватці крові та вагінальному змиві визначили методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи для визначення імуноглобулінів А, М, G («Гранум», Україна). Рівень сироваткового та вагінального секреторного імуноглобуліну А (sIgA) досліджували за допомогою реагенту «Secretory IgA EIA» (фірма «XEMA» Co, Ltd, РФ) на аналізаторі StatFax-303 plus (USA).

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою програми Statistica 6.0, використовуючи параметричні й непараметричні критерії. Розбіжності вважали статистично значущими при ($p \leq 0,05$).

Результати

У результаті дослідження встановили відсутність вірогідних змін концентрації сироваткових імуноглобулінів Ig M, G у щурів з експериментальним вагінітом порівняно з показниками інтактних тварин. Рівень сироваткового Ig A у крові щурів із вагінітом (КП) вірогідно зменшувався порівняно з інтактним контролем (відповідно $0,652 \pm 0,007$ г/л проти $0,674 \pm 0,012$ г/л ($p \leq 0,05$), а в групі КП + Плацебо ($0,666 \pm 0,009$ г/л) це зниження мало характер тенденції ($0,05 \leq p \leq 0,10$). Вагінальне застосування препаратів у щурів із вагінітом нормалізувало рівень сироваткового Ig A у крові тварин.

Рівень імуноглобулінів Ig A, M, G у вагінальному змиві дещо підвищувався у тварин з експериментальним вагінітом, але ці зміни мали характер тенденції (концентрація Ig A збільшувалася до $6,61 \pm 0,12$ мкг/мл проти $6,40 \pm 0,09$ мкг/мл, Ig M – $0,735 \pm 0,007$ мкг/мл проти $0,728 \pm 0,003$ мкг/мл, Ig G – $8,084 \pm 0,045$ мкг/мл проти $7,957 \pm 0,031$ мкг/мл, $0,05 \leq p \leq 0,10$). Концентрація вагінальних Ig A, M, G у групах щурів, яким вводили препарати, не відрізнялися від значень інтактних тварин.

Показники секреторного сироваткового та вагінального sIg A відрізнялися у групах інтактних тварин і при експериментальному вагініті (табл. 1).

За даними, що наведені в таблиці 1, у щурів із вагінітом рівень сироваткового секреторного sIg A зменшувався майже у 2,5 раза порівняно з даними інтактного

контролю ($p \leq 0,05$). При застосуванні основи супозиторію не встановили вірогідні зміни щодо групи КП.

У групах тварин із вагінітом, яким для лікування застосовували препарати порівняння Гравігін, Мікожинакс та супозиторії з обліпиховою олією, спостерігали збільшення концентрації sIg A в сироватці крові порівняно з групами КП і КП + плацебо ($p \leq 0,05$). Супозиторії Меланізол і Клімедекс також значущо підвищували рівень сироваткового sIg A і не лише щодо груп щурів КП і КП + плацебо, але й у зіставленні з показниками щурів, яким вводили препарати порівняння Гравігін, Мікожинакс, супозиторії з обліпиховою олією ($p \leq 0,05$).

Показники вагінального секреторного sIg A у тварин із контрольною патологією також були вірогідно меншими порівняно з інтактним контролем ($p \leq 0,05$) (табл. 1). Застосування всіх препаратів збільшувало концентрацію sIg A у вагінальній рідині ($p \leq 0,05$).

Обговорення

Результати показали, що в умовах застосованої моделі вагініту в експериментальних тварин не зафіксували вірогідні зміни сироваткових імуноглобулінів Ig M, G, зокрема і на тлі лікування. Зниження рівня сироваткового Ig A підтверджує відомості наукової літератури, що при інфікуванні/зміні біоценозу, які є характерними для вагінітів, із загального кровотоку у вагіну надходить сироватковий Ig A [3,5,7]. Тобто на початку розвитку патологічного процесу, коли залучені тільки механізми природного імунітету, сироватковий Ig A використовується в підтримці місцевого імунітету. Результати дослідження можуть бути зумовлені нетривалістю експерименту, оскільки відомо, що для реалізації ефективної адаптивної імунної відповіді необхідний певний час [2]. Оскільки патологію моделювали внутрішньовагінальною одноразовою аплікацією іританта протягом 8 діб, то загальна відповідь організму, зокрема з боку та гуморальної ланки імунітету, була не залучена повною мірою [3,5].

Підвищення вагінальних імуноглобулінів Ig A, M, G при застосуванні моделі вагініту, хоча і мало характер тенденції, вказує на наявність одного з важливих чинників вагінозів – запалення. Уведення препаратів нормалізувало показники, що, можливо, пов'язано зі стабілізацією мембран клітин мажевою субстанцією, а також пригніченням/бактеріостатичним впливом на мікрофлору вагіни.

Під час застосування основи супозиторію збільшення концентрації сироваткового секреторного sIg A не було вірогідним, але може свідчити про наявність певних ефектів основи, які, можливо, пов'язані з її властивістю зменшувати проникність мембран клітин [15]. Однак в умовах експерименту, який здійснили, основа супозиторіїв значущо не впливала на ефекти препаратів.

Експериментальне дослідження показало: препарати порівняння Гравігін, Мікожинакс і супозиторії з обліпиховою олією на моделі вагініту вірогідно підвищували рівні сироваткового секреторного sIg A, проте результати не досягали рівня показників інтактного контролю. Оригінальні супозиторії Меланізол і Клімедекс, хоча за ефектом поступалися показникам інтактних тварин, за результативністю значущо переважали дію препаратів порівняння. Це вказує на їхню виразнішу біологічну активність.

Таблиця 1. Показники концентрації секреторного sIg A у крові та вагінальному змиві у тварин з експериментальним вагінітом і за умов фармакологічної корекції, $n = 6$, $\bar{x} \pm s_x$

Групи тварин	Кров, мкг/мл	Вагінальний змив, мкг/мл
ІК	$3,38 \pm 0,29$	$34,00 \pm 1,57$
КП	$1,35 \pm 0,12^*$	$25,00 \pm 1,89^*$
КП + плацебо	$1,45 \pm 0,14^*$	$26,10 \pm 1,96^*$
КП + Гравігін	$1,57 \pm 0,08^{*§}$	$29,62 \pm 1,24^§$
КП + Мікожинакс	$1,54 \pm 0,07^{*§}$	$30,10 \pm 1,54^§$
КП + Обліпіха	$1,55 \pm 0,08^{*§}$	$29,08 \pm 1,43^§$
КП + Меланізол	$2,52 \pm 0,07^{*§†\#}$	$31,67 \pm 1,38^§$
КП + Клімедекс	$2,77 \pm 0,09^{*§†\#}$	$33,02 \pm 1,41^§$

*: статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи Інтактний контроль (ІК), $p \leq 0,05$; §: статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи Контрольна патологія (КП), $p \leq 0,05$; §: статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи КП + плацебо, $p \leq 0,05$; †: статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи КП + Гравігін, $p \leq 0,05$; ‡: статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи КП + Мікожинакс, $p \leq 0,05$; #: статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи КП + Обліпіха, $p \leq 0,05$.

Зменшення концентрації вагінального секреторного sIg A у тварин із контрольною патологією вказує на зміни місцевого імунітету, які характерні для вагінітів [1,6]. Усі досліджені препарати вірогідно підвищували концентрацію sIg A у вагінальній рідині, що свідчить про їхній позитивний вплив на стан гуморальної ланки імунітету вагіни.

Отже, зниження сироваткової концентрації IgA, рівнів секреторних сироваткового та вагінального sIg A у тварин з експериментальним вагінітом свідчить про зміну активації саме місцевого імунітету слизової вагіни. Зниження вагінального sIg A може бути зумовлене зв'язуванням імуноглобуліном екзогенних антигенів, які активувалися на тлі ушкодження слизового бар'єра вагіни, а також елімінацією самих ушкоджених клітин вагінального епітелію [8]. За даними фахової літератури, низькі рівні секреторного та загального Ig A є факторами, які зумовлюють особливу чутливість вагіни та шийки матки до інфекцій [16]. Тобто зниження імунологічної резистентності вагінального секрету є важливим чинником вагінітів, і оцінювання місцевого імунітету дає можливість вчасно виявляти такі зміни та призначати необхідні терапевтичні процедури [10].

Дія супозиторіїв Меланізол і Клімедекс, які вивчили в межах цього експерименту щодо впливу на перебіг вагініту, була результативною. Це підтверджувалося підвищенням рівнів сироваткового IgA, секреторного сироваткового та вагінального sIg A, за ефектом не поступалася препаратам порівняння. Слід зауважити, що за дієвістю супозиторіїв Клімедекс мали виразніший позитивний вплив на перебіг вагініту.

Висновки

1. Експериментальний вагініт характеризується тенденцією до зростання концентрації імуноглобулінів Ig A, M, G у вагінальному змиві та вірогідним зниженням рівнів секреторних сироваткового та вагінального sIg A.

2. Супозиторії Меланізол і Клімедекс не впливали на рівень імуноглобулінів Ig A, M, G у вагінальному змиві та за ефективністю відновлювати рівень секреторного sIg A у крові та вагінальному змиві переважали дію препаратів порівняння Гравігін, Мікожинакс і супозиторіїв з обліпиховою олією.

3. Вагінальні супозиторії Меланізол і Клімекс – перспективні препарати для дальшого вивчення як лікарські засоби для лікування неспецифічних вагінітів, що супроводжуються зниженням місцевого імунітету.

Перспективи подальших досліджень. Результати свідчать про перспективність дослідження нових вагінальних супозиторіїв Меланізол і Клімекс, що містять речовини природного походження, в лікуванні неспецифічних вагінітів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.10.2019

Після доопрацювання / Revised: 13.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 29.11.2019

Відомості про авторів:

Должикова О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-1660-4613

Єрьоменко Р. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-8868-8935

Козар В. В., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7581-8382

Литвинова О. М., д-р мед. наук, професор каф. клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-0996-2500

Information about authors:

Dolzhikova O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Yeromenko R. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kozar V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Lytvynova O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Должикова Е. В., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Ерёменко Р. Ф., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Козар В. В., канд. мед. наук, доцент каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Литвинова О. Н., д-р мед. наук, профессор каф. клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Список літератури

- [1] Turula H., Wobus C. The Role of the Polymeric Immunoglobulin Receptor and Secretory Immunoglobulins during Mucosal Infection and Immunity. *Viruses*. 2018. Vol. 10. Issue 5. P. 237. <https://doi.org/10.3390/v10050237>
- [2] Human Tissue-Resident Memory T Cells Are Defined by Core Transcriptional and Functional Signatures in Lymphoid and Mucosal

Sites / B. V. Kumar et al. *Cell Reports*. 2017. Vol. 20. Issue 12. P. 2921–2934. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.078>

- [3] Vaginal type-II mucosa is an inductive site for primary CD8+ T-cell mucosal immunity / Y. Wang et al. *Nature Communications*. 2015. Vol. 6. P. 6100. <https://doi.org/10.1038/ncomms7100>
- [4] Wira C. R., Rodriguez-Garcia M., Patel M. V. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nature Reviews Immunology*. 2015. Vol. 15. P. 217–230. <https://doi.org/10.1038/nri3819>
- [5] A review of the human vs. porcine female genital tract and associated immune system in the perspective of using minipigs as a model of human genital Chlamydia infection / E. Lorenzen, F. Follmann, G. Jungersen, J. S. Agerholm. *Veterinary Research*. 2015. Vol. 46. P. 116. <https://doi.org/10.1186/s13567-015-0241-9>
- [6] Role of the innate immunity in female reproductive tract / F. Amjadi, E. Salehi, M. Mehdizadeh, R. Aflatoonian. *Advanced biomedical research*. 2014. Vol. 3. P. 1. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.124626>
- [7] Migrant memory B cells secrete luminal antibody in the vagina / J. E. Oh et al. *Nature*. 2019. Vol. 571. Issue 7763. P. 122–126. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1285-1>
- [8] Kalia N., Singh J., Kaur M. Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 2034. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02034>
- [9] New Systems for Studying Intercellular Interactions in Bacterial Vaginosis / M. M. Herbst-Kralovetz et al. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016. Vol. 214. Suppl. 1. P. S6–S13. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw130>
- [10] Bradshaw C. S., Brotman R. M. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis – striving for long-term cure. *BMC Infectious Diseases*. 2015. Vol. 15. P. 292. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1027-4>
- [11] Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity / J. Thinkhamrop et al. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2015. Issue 1. P. CD002250. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002250.pub2>
- [12] European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes / Council of Europe, 18.03.1986. URL : <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/123>
- [13] Фармацевтична композиція для лікування захворювань урогенітальних органів : пат. 95741 Україна / Рудько А. І., Солнцева А. В., Усоева Л. А., Моруліна Л. В. № а201010120 ; заявл. 16.08.10 ; опубл. 25.08.11, бюл. № 16.
- [14] Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев П. С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. *Доклады Академии Наук СССР*. 1979. Т. 247. № 6. С. 15131516.
- [15] Vlachou M., Geraniou E., Siamidi A. Modified release of furosemide from Eudragit® and poly(ethylene oxide)-based matrices and dry-coated tablets. *Acta Pharmaceutica*. 2020. Vol. 70. Issue 1. P. 49–61. <https://doi.org/10.2478/acph-2020-0010>
- [16] Modeling of Virion Collisions in Cervicovaginal Mucus Reveals Limits on Agglutination as the Protective Mechanism of Secretory Immunoglobulin A / A. Chen et al. *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10. Issue 7. P. e0131351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131351>

References

- [1] Turula H., & Wobus, C. (2018). The Role of the Polymeric Immunoglobulin Receptor and Secretory Immunoglobulins during Mucosal Infection and Immunity. *Viruses*, 10(5), Article 237. <https://doi.org/10.3390/v10050237>
- [2] Kumar, B. V., Ma, W., Miron, M., Granot, T., Guyer, R. S., Carpenter, D. J., Senda, T., Sun, X., Ho, S. -H., Lerner, H., Friedman, A. L., Shen, Y., & Farber, D. L. (2017). Human Tissue-Resident Memory T Cells Are Defined by Core Transcriptional and Functional Signatures in Lymphoid and Mucosal Sites. *Cell Reports*, 20(12), 2921–2934. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.078>
- [3] Wang, Y., Sui, Y., Kato, S., Hogg, A. E., Steel, J. C., Morris, J. C., & Berzofsky, J. A. (2015). Vaginal type-II mucosa is an inductive site for primary CD8+ T-cell mucosal immunity. *Nature Communications*, 6, Article 6100. <https://doi.org/10.1038/ncomms7100>
- [4] Wira, C. R., Rodriguez-Garcia, M., & Patel, M. V. (2015). The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nature Reviews Immunology*, 15, 217–230. <https://doi.org/10.1038/nri3819>
- [5] Lorenzen, E., Follmann, F., Jungersen, G., & Agerholm, J. S. (2015). A review of the human vs. porcine female genital tract and associated immune system in the perspective of using minipigs as a model of human genital Chlamydia infection. *Veterinary Research*, 46, Article 116. <https://doi.org/10.1186/s13567-015-0241-9>
- [6] Amjadi, F., Salehi, E., Mehdizadeh, M., & Aflatoonian, R. (2014). Role of the innate immunity in female reproductive tract. *Advanced biomedical research*, 3, 1. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.124626>
- [7] Oh, J. E., Iijima, N., Song, E., Lu, P., Klein, J., Jiang, R., Kleinstein, S. H., & Iwasaki, A. (2019). Migrant memory B cells secrete luminal antibody

- in the vagina. *Nature*, 571(7763), 122–126. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1285-1>
- [8] Kalia, N., Singh, J., & Kaur, M. (2019). Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. *Frontiers in Immunology*, 10, Article 2034. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02034>
- [9] Herbst-Kralovetz, M. M., Pyles, R. B., Ratner, A. J., Sycuro, L. K., & Mitchell, C. (2016). New Systems for Studying Intercellular Interactions in Bacterial Vaginosis. *The Journal of Infectious Diseases*, 214 (Suppl. 1), S6–S13. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw130>
- [10] Bradshaw, C. S., & Brotman, R. M. (2015). Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis – striving for long-term cure. *BMC Infectious Diseases*, 15, 292. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1027-4>
- [11] Thinkhamrop, J., Hofmeyr, G. J., Adetoro, O., Lumbiganon, P., & Ota, E. (2015). Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, (1), Article CD002250. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002250.pub2>
- [12] European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes, March 18, 1986, <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/123>
- [13] Rudko, A. I., Solntseva, A. V., Usoeva, L. A., & Moruhina, L. V. (2011). *Farmatsevtichna kompozitsiia dlia likuvannia zakhvoriuvan urogenitalnykh orhaniv [Pharmaceutical composition for the treatment of urogenital organs]* (Ukraine. Patent No. 95741). Ukraine. Derzhavna sluzhba intelektualnoi vlasnosti Ukrainy. <https://base.uipv.org/search-INV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=162797&chapter=biblio> [in Ukrainian].
- [14] Rybolovlev, Yu. R., & Rybolovlev, R. S. (1979). Dozirovanie veshchestv dlya mlekoopitayushchikh po konstantam biologicheskoi aktivnosti [The substance dosing for mammals according to biological activity constants]. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, 247(6), 1513–1516. [in Russian].
- [15] Vlachou, M., Geraniou, E., & Siamidi, A. (2020). Modified release of furosemide from Eudragits® and poly(ethylene oxide)-based matrices and dry-coated tablets. *Acta Pharmaceutica*, 70(1), 49–61. <https://doi.org/10.2478/acph-2020-0010>
- [16] Chen, A., McKinley, S. A., Shi, F., Wang, S., Mucha, P. J., Harit, D., Forest, M. G., & Lai, S. K. (2015). Modeling of Virion Collisions in Cervicovaginal Mucus Reveals Limits on Agglutination as the Protective Mechanism of Secretory Immunoglobulin A. *PLOS ONE*, 10(7), Article e0131351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131351>

Фармацевтична опіка при симптомах алергії під час вагітності та лактації: раціональний вибір і застосування антигістамінних лікарських засобів

Т. Б. Ривак^{ID}*, A.C.D.F, О. М. Непийвода^{ID} A.B.C.E, А. Я. Коваль^{B.E}

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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:

анкетне опитування, антигістамінні засоби, алергія, вагітність, лактація.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 192-199

*E-mail:

tanusha1905@gmail.com

Мета роботи – здійснити клініко-фармацевтичне оцінювання раціональності вибору та застосування антигістамінних лікарських засобів у періоди вагітності та лактації на підставі анкетного опитування.

Матеріали та методи. Анкетували 95 респонденток за єдиним спеціально розробленим протоколом, враховуючи проблемні питання, що пов'язані з симптомами алергії під час вагітності/лактації. Застосували методи системного підходу, стандартизації, клініко-фармацевтичний, анонімного анкетного опитування, комп'ютерного опрацювання даних, статистичний.

Результати. Встановили, що в 71 % респонденток розвивалися симптоми алергії в періоди вагітності та/або грудного вигодовування. З-поміж 57 опитаних жінок, які відзначили, що годують дитину грудьми, тільки в 17 (30 %) осіб симптоми алергії відсутні. Доведено, що немає статистично значущої відмінності між виникненням симптомів алергії у жінок, які годують і не годують дітей грудьми (точний критерій Фішера 0,0084; $p > 0,05$).

Найчастішими проявами алергії, які відзначили респонденти, в 50 % були симптоми з боку шкіри; 43 % – носа, 16 % – очей. Ці стани у 26 % жінок виникали в I триместрі вагітності; у 25 % – протягом усієї вагітності, по 18 % – у II та III триместрах. Причини розвитку симптомів алергії, на думку опитаних: 38 % – шерсть тварин; 34 % – пилок рослин; 28 % – предмети побутової хімії; по 16 % – укуси комах і цитрусові.

Щодо лікування, то тільки 39 % опитаних терапію призначив лікар; 30 % вдалися до самопризначення; 25 % звернулися за рекомендацією до провізора, 10 % жінок скористалися інформацією з інтернету, а 4 % – порадою родичів.

Висновки. Оскільки більшість опитаних жінок вдаються до самолікування (76 %), а третина – до самопризначення, вважаємо надання якісної фармацевтичної опіки провізором під час відпуску протиалергічних засобів пацієнткам із симптомами алергії в період вагітності та/або лактації, зокрема направлення їх до лікаря, необхідною умовою для досягнення максимальної ефективності та безпечності фармакотерапії. Пацієнтки, перш ніж приймати будь-які ліки в періоди вагітності/лактації, мають обов'язково консультуватися з фахівцями (лікар, клінічний провізор, провізор).

Key words:

questionnaire survey, antihistamines, allergy, pregnancy, lactation.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (2), 192-199

Pharmaceutical care for symptoms of allergy during pregnancy and lactation: rational choice and use of antihistamines

T. B. Ryvak, O. M. Nepyivoda, A. Ya. Koval

The aim of this study was to conduct a clinical-pharmaceutical evaluation of the rational choice and use of antihistamines during pregnancy and lactation by questionnaire survey.

Materials and methods. 95 respondents were questioned by a single specially designed protocol, taking into account the problematic issues associated with allergy symptoms during pregnancy/lactation. Methods applied: systematic approach, standardization, clinical-pharmaceutical, anonymous questionnaire, computer data processing, statistical.

Results. It has been established that 71 % of respondents developed symptoms of allergy during pregnancy and/or breastfeeding. Of the 57 women interviewed who reported breastfeeding, only 17 (30 %) had no allergy symptoms. It has been shown that there was no statistically significant difference between the occurrence of allergy symptoms in lactating and non-lactating women (Fischer's exact criterion was 0.0084; $P > 0.05$).

The most common manifestations of allergy reported by respondents were skin symptoms – 50 %, nose – 43 % and eyes – 16 %. The aforementioned conditions occurred in the first trimester of pregnancy in 26 % of women; during the entire pregnancy – in 25 % and in the II and III trimesters – in 18 %. As the reasons for the allergy symptoms development, 38 % of the respondents reported animal dander; 34 % – pollen of plants; 28 % – household chemicals, 16 % – insect bites and citrus.

Regarding the treatment, drugs were prescribed by a doctor only in 39 % of the respondents; 30 % – practiced self-prescribing; 25 % – applied for pharmacist recommendation; 10 % of women used information from the Internet and 4 % – took advice from relatives.

Conclusions. As the majority of women surveyed practiced self-treatment (76 %), one third – self-prescription, we consider that the provision of high-quality pharmaceutical care by a pharmacist while dispensing antihistamines to patients with allergy symptoms during pregnancy and/or lactation, including appointment to a physician, is essential for maximizing the effectiveness and safety of pharmacotherapy. Patients should be consulted by specialists (physician, clinical pharmacist, and pharmacist) before taking any medication during pregnancy/lactation.

Фармацевтическая опека при симптомах аллергии во время беременности и лактации: рациональный выбор и применение антигистаминных лекарственных средств

Т. Б. Рывак, О. М. Непийвода, А. Я. Коваль

Цель работы – произвести клиничко-фармакологическую оценку выбора и использования антигистаминных препаратов в периоды беременности и лактации на основе анкетирования.

Материалы и методы. Проведено анкетирование 95 респонденток по специально разработанному протоколу, учитывая проблемные вопросы, связанные с симптомами аллергии во время беременности и лактации. Использовали методы системного подхода, стандартизации, клиничко-фармацевтического, анонимного анкетного опроса, компьютерной обработки данных, статистический.

Результаты. Установлено, что у 71 % респонденток развивались симптомы аллергии в период беременности и/или грудного вскармливания. Среди 57 опрошенных женщин, которые указали, что кормят ребенка грудью, только у 17 (30 %) отсутствовали симптомы аллергии. Доказано, что нет статистически значимого различия между возникновением симптомов аллергии у женщин, кормящих и не кормящих грудью (точный критерий Фишера 0,0084; $p > 0,05$). Частые проявления аллергии: у 50 % респонденток – симптомы со стороны кожи, 43 % – носа, 16 % – глаз. Названные состояния у 26 % женщин возникали в I триместре беременности; у 25 % – в течение всей беременности, по 18 % – во II и III триместрах. Причины развития симптомов аллергии, которые указали опрошенные: 38 % – шерсть животных; 34 % – пыльца растений; 28 % – предметы бытовой химии; по 16 % – укусы насекомых и цитрусовые. Касательно лечения, то только 39 % опрошенных препараты назначил врач; 30 % прибегли к самолечению; 25 % обратились за рекомендациями к провизору, 10 % женщин воспользовались информацией из Интернета, а 4 % – советом родственников.

Выводы. Поскольку большинство опрошенных женщин занимаются самолечением (76 %), а треть – самолечением, считаем предоставление высококачественной фармацевтической опеки провизором при выдаче противоаллергических средств пациенткам с симптомами аллергии во время беременности и/или лактации, в том числе, направление их к врачу, необходимым условием для достижения максимальной эффективности и безопасности фармакотерапии. Пациенткам, прежде чем принимать какие-либо лекарства в период беременности/лактации, следует обязательно консультироваться со специалистами (врач, клиничский провизор, провизор).

Ключевые слова: анкетный опрос, антигистаминные средства, симптомы аллергии, периоды беременности и лактации.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 192-199

За даними ВООЗ, алергія за рівнем захворюваності посідає третє місце серед інших нозологій. У світі різні форми алергічної патології мають 20–40 % населення, тобто як мінімум кожен п'ятий житель планети [1]. В Україні захворюваність на алергологічну патологію має тенденцію до зростання та охоплює майже 25–30 % населення країни [2]. Алергічні захворювання під час вагітності/лактації – актуальна медико-соціальна проблема не тільки в Україні, але й в усьому світі, що зумовлено поширенням, необхідністю динамічного спостереження, здійснення адекватного лікування, ретельного контролю та визначення ефективності та безпеки фармакотерапії (ФТ) [3,4]. В останнє десятиліття поширеність алергічних захворювань у вагітних становить від 5 % до 20 %, зокрема бронхіальна астма (БА) – від 2 % до 9 % [4–7]. За даними науковців, від 44 % до 70 % випадків БА під час вагітності мають важчий перебіг [5,6]. Загострення БА під час або після пологів прогнозується клініцистами у 10–20 % жінок [5]. Імовірність загострення БА зростає в кінці II та на початку III триместру.

У частини пацієнток одночасно із БА виникають atopічний дерматит, полінози чи алергічний риніт [8]. Майже 20–30 % жінок репродуктивного віку страждають на алергічний риніт, у 10–30 % із них під час вагітності загострюються його симптоми [9]. Поширення серед вагітних і тих, хто годують грудьми, харчової алергії коливається в межах від 0,01 % до 50,00 %, частіше страждають жінки зі спадковою схильністю до atopії. Харчова алергія, як правило, виникає ще в дитинстві (до 20 % грудних дітей) унаслідок внутрішньоутробної сенсibilізації. Причиною вважають помилки в харчуванні матері під час вагітності та лактації, зокрема зловживання певними продуктами [5]. Нині наявний чималий арсенал протипергічних лікарських засобів

(ЛЗ), підходів до лікування алергічних захворювань, але жоден із ЛЗ не належить до категорії «А» (безпечний під час вагітності, шкідливий вплив на плід не виявлено) за Food and Drug Administration (FDA) [10].

Мета роботи

Здійснити клініко-фармацевтичне оцінювання раціональності вибору та застосування антигістамінних ЛЗ у періоди вагітності та лактації на підставі анкетного опитування.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 95 респонденток різних вікових категорій і сфер діяльності, яких анкетували за єдиним спеціально розробленим протоколом, враховуючи проблемні питання, що пов'язані з виникненням симптомів алергії під час вагітності та лактації. В опитуванні взяли участь жінки різного віку, місця проживання, фаху, яких обрали рандомізовано з-поміж робітників, студентів, підприємців, спеціалістів різного профілю та рівня підготовки. Характеристика контингенту респондентів та основні параметри дослідження наведені із застосуванням описової статистики (табл. 1).

Отже, середній вік респонденток – $27,9 \pm 5,7$ року, наймолодшій – 18 років, найстаршій – 46. За віковими категоріями найбільшу частку 52,6 % (50 абс.) становили жінки від 26 до 35 років. У більшості опитаних (65,3 %; 62 абс.) була перша вагітність.

Період здійснення дослідження – вересень 2018 року – січень 2019 року. Застосували методи системного підходу, стандартизації, клініко-фармацевтичний,

анонімного анкетного опитування, комп'ютерного опрацювання даних, статистичний. Анкета складалася із 18 запитань, ранжованих за спрямуванням: довідково-інформаційні (чи годує жінка дитину грудним молоком, чи схильна до сезонних алергій, наявність конкретних симптомів алергії та застосування будь-яких ЛЗ для їхнього усунення тощо) та поведінково-мотиваційні (з'ясування, кому довіряють респондентки під час вибору протиалергічних ЛЗ; ставлення провізора до опитаних під час звернення до аптеки тощо). Для статистичного аналізу даних застосовували комп'ютерну програму MS Excel 2010, для оцінювання значущості результатів дослідження використали точний критерій Фішера, що розрахований за допомогою онлайн-калькулятора [11]. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Таблиця 1. Характеристика контингенту респонденток ($n = 95$)

Основні параметри	n (%)
Місце проживання	
Місто	62 (65,3)
Село	33 (34,7)
Вік, роки	
Діапазон (мін–макс)	18–46
Середній вік $\pm$ SD*	27,9 $\pm$ 5,7
Вікові категорії, роки	
18–25	37 (39,0)
26–35	50 (52,6)
>35	8 (8,4)
Кількість вагітностей	
1	62 (65,3)
2	29 (30,5)
3	3 (3,2)
4	1 (1,0)
Наявність симптомів алергії	
Так	67 (71,0)
Ні	28 (29,0)

*: SD – standard deviation, стандартне відхилення за вибіркою.

Таблиця 2. Відмінність між розвитком симптомів алергії в жінок

Результати	Симптоми алергії (+)	Симптоми алергії (–)	Загалом
Годують грудьми	40	17	57
Не годують грудьми	27	11	38
Загалом	67	28	95

Результати

За результатами анкетування з'ясували, що в більшості (71 %; 67 абс.) жінок розвивалися симптоми алергії під час вагітності та/або грудного вигодовування, оскільки вони ствердно відповіли на запитання щодо виникнення в них алергічних проявів протягом вагітності/лактації (табл. 1).

Важливо відзначити, що 60 % (57 абс.) опитаних жінок годують дитину грудьми, із них у 70 % (40 абс.) розвивалися певні алергічні прояви в періоди вагітності/лактації, у 30 % (17 абс.) осіб відсутні симптоми алергії. Встановили, що немає статистично значущої відмінності (точний критерій Фішера становить 0,0084; $p > 0,05$) між виникненням симптомів алергії в жінок, які годують і не годують дітей грудьми (табл. 2).

Поряд із тим 54 % (51 абс.) опитаних наголосили, що не схильні до сезонних симптомів алергії, майже половина (46 %; 44 абс.) схильні до осінньо-весняних алергічних проявів. Найчастішими симптомами алергії, які визначили респонденти, в 50 % були прояви з боку шкіри, 43 % – носа, 16 % – очей (рис. 1).

Варто відзначити, що здебільшого (65 абс.; 68 %) у пацієнток наявний 1 із названих симптомів алергії, у 22 абс. (23 %) – 2 симптоми. Тільки 8 респонденток (8 %) не мали жодних проявів. В одній жінки виникли одразу 3 симптоми алергії – з боку шкіри, носа та очей (рис. 2).

Щодо періоду, в якому виникали прояви алергії, то 26 % опитаних відзначили I триместр вагітності; 25 % – протягом усієї вагітності; по 18 % – II та III триместри (рис. 3).

Відзначимо, що в рубрику «Інше» увійшли по 2 випадки (по 2 %) розвитку симптомів алергії в період після пологів і посезонно.

Надалі проаналізували чинники, які, на думку опитаних, спричинили в них розвиток симптомів алергії (рис. 4). Вважаємо це важливим, оскільки уникнення контакту з потенційними алергенами може полегшити симптоми алергії та підвищити ефективність ФТ.

Отже, найчастіші причини розвитку симптомів алергії, згідно з відповідями опитаних: 38 % – шерсть домашніх тварин; 34 % – пилок рослин; 28 % – предмети побутової хімії; по 16 % – укуси комах і цитрусові (рис. 4). У 4 респонденток (4 %) алергічні прояви спричинили ЛЗ: 1 випадок – амброксол; 1 – аскорбінова кислота; 2 – антибіотик пеніцилінового ряду. У 2 (2 %) випадках чинник, який викликав симптоми алергії, невідомий.



Рис. 1. Симптоми алергії, які визначили респонденти.

*: частка відповідей не становить 100 %, оскільки респонденти обирали декілька відповідей.

Наявність у респонденток симптомів алергії зумовила необхідність застосувати певні ЛЗ для полегшення самопочуття і/або звернутися за допомогою до фахівців (лікар, провізор). За результатами дослідження, більшість жінок (76 %) самостійно застосували певні ЛЗ, тобто вдалися до самолікування, оскільки ствердно відповіли на запитання: «Чи застосовували Ви будь-які протиалергічні ЛЗ?», тільки 24 % респонденток не вживали ліки.

Отримали доволі цікаві результати відповідей на запитання: «Як Ви обрали протиалергічний ЛЗ?»: тільки 39 % опитаних жінок ліки призначив лікар; 30 % респонденток вдалися до самопризначення; 25 % звернулися за рекомендацією до провізора; 10 % скористалися інформацією з інтернету, а 4 % – порадою родичів чи знайомих (рис. 5).

Наступний етап дослідження передбачав з'ясування та детальний аналіз конкретних ЛЗ за торговими назвами ($n = 41$), які респонденти застосовували для самолікування розпізнаних симптомів алергії в аспекті АТС-класифікації. Встановили, що аналізовані ЛЗ належали до 4 анатомічних груп:

1. «R» – засоби, що діють на респіраторну систему;
2. «D» – дерматологічні засоби;
3. «A» – засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм;
4. «S» – засоби, що діють на органи чуття.

У 100 % випадків жінки обирали антигістамінні ЛЗ для системного застосування (лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин, хлоропірамін, мебгідролін тощо); 77 % – засоби, що застосовують при захворюваннях порожнини носа (фенілефрин + диметинден, ксилометазолін, мометазон, беклометазон тощо); 63 % – дерматологічні протисвербіжні ЛЗ, зокрема антигістамінні, місцевоанестезійні та інші (диметинден, дифенгідрамін тощо).

Чималу частку – 67 % (64 абс.) – за частотою вибору становили рецептурні ЛЗ ($n = 16$), зокрема глюкокортикостероїди (ГКС) у формі спреїв для носа (мометазон, флутиказон тощо), ГКС для застосування в дерматології (гідрокортизон, триамцинолон, клобетазол тощо), а також прості ГКС і в комбінації з протимікробними ЛЗ у формі крапель для очей (дексаметазон, тобраміцин + дексаметазон), які за інструкцією для медичного застосування (ІМЗ) можуть бути призначені тільки лікарем. Проаналізувавши відповіді, встановили, що тільки 25 % опитаних жінок придбали рецептурний ЛЗ за призначенням лікаря, 28 % порадилися з провізором. Майже $\frac{1}{2}$ (44 %) пацієнток обрали рецептурний ЛЗ самостійно, керуючись інформацією з реклами, 3 % – з інтернету (табл. 3).

Випадки самопризначення рецептурних ЛЗ у періоди вагітності та/або лактації, на нашу думку, підтверджують факт безвідповідального самолікування, що потребує фахових утручань клінічного провізора, провізора, які ще на етапі відпуску ЛЗ, через надання фармацевтичної опіки (ФО) можуть застерегти жінку про можливі побічні реакції та інші ризики ФТ, а також порадити звернутися до лікаря.

У результаті аналізу визначили топ-10 ЛЗ, які опитані жінки найчастіше застосовують для симптоматичного лікування проявів алергії під час вагітності/лактації. Отже, 1 місце посів «Феністил гель» – 20,0 %; 2 – «L-Цет» (18,9 %), 3 – «Супрастин» (17,9 %) (табл. 4).

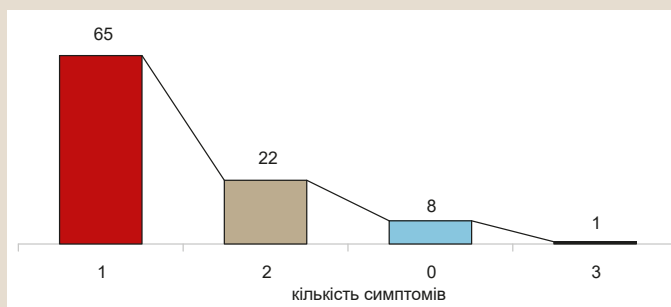


Рис. 2. Поділ пацієнток (абс.) за кількістю симптомів (від 0 до 3).

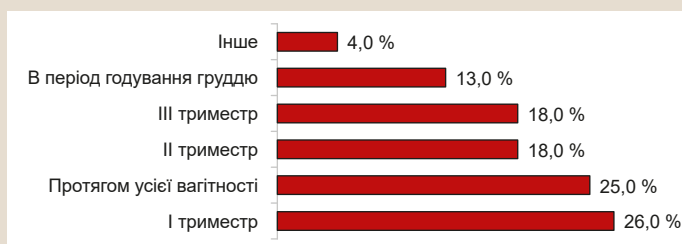


Рис. 3. Період, під час якого виникали симптоми алергії.

*: частка відповідей не становить 100 %, оскільки респонденти обирали декілька відповідей.



Рис. 4. Чинник, який зумовив симптоми алергії.

*: частка відповідей не становить 100 %, оскільки респонденти обирали декілька відповідей.

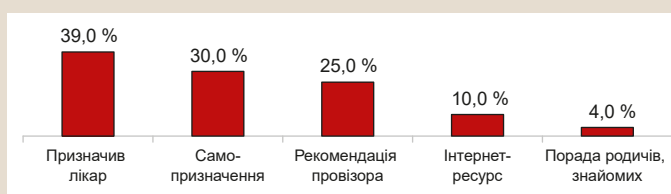


Рис. 5. Поділ пацієнтів за методом обрання протиалергічного ЛЗ.

*: частка відповідей не становить 100 %, оскільки респонденти обирали декілька відповідей.

Прикметно, що 10 сходинку посів рецептурний ЛЗ «Форінекс» – ГКС у формі назального спрею, який, згідно з ІМЗ, має призначатися тільки лікарем. Відзначимо, що ГКС для інтраназального застосування вагітним і жінкам, які годують груддю, можна використовувати за умови, якщо очікувана користь від приймання ЛЗ виправдовує потенційний ризик для матері та плода. Однак, за результатами нашого опитування, у 5 випадках жінки обрали цей ЛЗ самостійно, керуючись інформацією з реклами та інтернету.

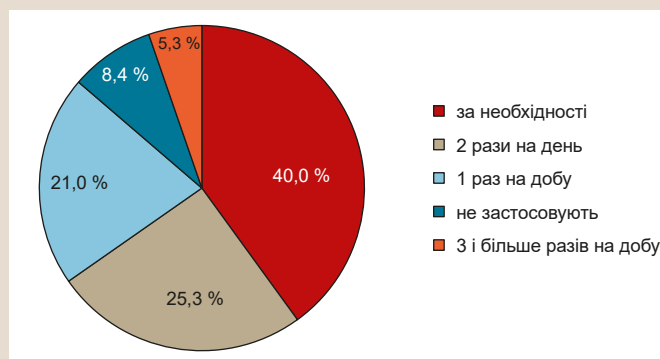


Рис. 6. Розподіл режиму застосування респондентами антигістамінних ЛЗ.

Таблиця 3. Частота вибору рецептурних ЛЗ (n = 16) в аспекті кількості випадків (n = 64) та за чією рекомендацією обрані

Назва ЛЗ МНН ¹ (ТН ²)	Самостійно	Провізор	Лікар	Інтернет-ресурс
Флутиказон (Назофан)	–	–	1	–
Мометазон (Аллертек Назо)	–	–	1	–
Мометазон (Назонекс)	2	–	4	–
Мометазон (Форінекс)	4	3	1	1
Монтелукаст (Синглон)	1	–	–	–
Теофілін (Неофілін)	1	–	–	–
Флутиказон (Кутівейт)	2	1	1	–
Мометазон (Момедерм)	1	1	1	–
Мометазон (Елоком)	4	1	–	–
Гідрокортизон (Латикорт)	3	3	2	–
Тріамцинолон (Фторокорт)	–	–	1	–
Клобетазол (Делор)	3	3	1	1
Дексаметазон (Фармадекс)	1	–	–	–
Гідрокортизон (Гідрокортизон мазь очна)	1	–	1	–
Тобрамицин+Дексаметазон (Тобрадекс)	–	1	1	–
Неоміцин + Дексаметазон + Поліміксин В (Полідекса)	5	5	1	–
Разом, n = 64 (100 %)	28 (44,0 %)	18 (28,0 %)	16 (25,0 %)	2 (3,0 %)

¹МНН: міжнародна непатентована назва; ²ТН: торгова назва.

Таблиця 4. Топ-10 ЛЗ, які пацієнтки найчастіше застосовують для симптоматичного лікування проявів алергії під час вагітності/лактації

ТН	МНН	%*
Феністил гель	Диметинден	20,0
L-Цет	Левосетиризин	18,9
Супрастин	Хлоропірамін	17,9
Віброцил	Диметинден+Фенілефрин	16,8
Псило-бальзам	Дифенгідрамін	15,8
Кларитин	Лоратидин	14,7
Едем	Дезлоратидин	13,7
Діазолін	Мегідролін	12,6
Смекта	Діосмектит	10,5
Форінекс	Мометазон	9,5

*: частка відповідей не становить 100 %, оскільки респонденти обирали декілька відповідей.

Важливі результати опитування отримали на запитання щодо дотримання пацієнтками способу застосування антигістамінних ЛЗ, оскільки тільки 42 % жінок належним чином приймали ліки; 36 % – не завжди, 22 % – не дотримувалися інструкції. Щодо режиму приймання антигістамінних ЛЗ, то 58 % респондентів

вживали їх незалежно від їди, 19 % – після, 18 % – до, 6 % – під час їди. Варто наголосити, що, згідно з ІМЗ, більшість антигістамінних ЛЗ 2 покоління (лоратидин, дезлоратидин, цетиризин, левоцетиризин) застосовують незалежно від вживання їжі, а фексофенадин – до їди. Окремі протиалергічні ЛЗ 1 покоління (хлоропірамін, кетотифен) слід вживати під час їди, а мегідролін – після їди. За результатами нашого анкетування, 41 % опитаних приймали антигістамінні ЛЗ неправильно, тобто порушували спосіб застосування, що наведений в ІМЗ [12].

Понад ½ (64 %) опитаних обізнані про можливість виникнення побічних ефектів антигістамінних ЛЗ, 10 % вважають, що протиалергічні засоби не мають жодних побічних реакцій, 26 % опитаних не знають про безпеку цих ліків. Вважаємо, що надання додаткової інформації, зокрема через високоякісну ФО провізора в умовах аптеки, дасть можливість підвищити безпеку протиалергічної ФТ. З'ясували, що 56 % респондентів вважають, що антигістамінні ЛЗ можуть спричинити сонливість, 30 % – розлади шлунково-кишкового тракту; 22 % – головний біль; 13 % – запаморочення; 11 % – сухість у ротовій порожнині, 10 % – втрату чіткості зору.

Наступний блок запитань анкети стосувався з'ясування режиму застосування протиалергічних ЛЗ, можливості розвитку лікарської взаємодії при сумісному використанні з іншими засобами, оскільки все це може погіршувати досягнення позитивних результатів лікування, призводити до певних ускладнень ФТ, а пацієнти потребують певних застережень і додаткових рекомендацій, зокрема від провізора. Отже, 40 % опитаних вживають антигістамінні ЛЗ за необхідності; 25,3 % – двічі на день, 21 % – 1 раз на добу (рис. 6).

Надалі окремо детально проаналізували випадки перевищення кратності дозування антигістамінних ЛЗ 2 покоління (лоратидин, дезлоратидин, цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин), що, згідно з ІМЗ, застосовують 1 раз на добу. За результатами дослідження, в 17 % випадків опитані приймали ці ЛЗ двічі на день, 3 % (левоцетиризин, дезлоратидин) – тричі на добу. Перевищення кратності дозування антигістамінних ЛЗ 2 покоління може призвести до передозування та розвитку важких побічних реакцій з боку нервової системи (судоми, запаморочення, непритомність), серця (тахікардія), шлунка (біль у животі, нудота, блювання) тощо. Це вказує на потребу додаткового інформування жінок, зокрема провізором, про важливість дотримання режиму дозування антигістамінних ЛЗ і можливих ризиків/ускладнень у разі його порушення, особливо в період вагітності/лактації.

Цікаві результати опитування отримали на запитання, що стосувалися того, чи приймали респонденти антигістамінні засоби одночасно з іншими ЛЗ, оскільки 45 % зазначили, що не застосовують протиалергічні сумісно з будь-якими ліками та/або речовинами. Поряд із тим насторожує, що понад ½ (37 %) опитаних жінок не звертають на це увагу, 18 % вживають антигістамінні засоби разом з іншими ЛЗ. Випадки взаємодії ліків можуть загрожувати зміною (посилення / послаблення / втрата) фармакологічної відповіді на лікування та виникненням ускладнень ФТ. Так, у дослідженні, яке виконали, зафіксували 1 випадок сумісного застосування цетиризину

з теофіліном. Таке поєднання, згідно з ІМЗ [12], може призвести до накопичення та передозування цетиризину внаслідок зменшення його кліренсу. Сумісне застосування антацидів з антигістамінними засобами знижує їхню біодоступність через інактивацію у шлунку, тому інтервал між вживанням цих ЛЗ повинен становити 2 години.

Обговорення

Серед ЛЗ, які призначають під час вагітності, антигістамінні ЛЗ є одними з найпоширеніших, однак клінічні дані щодо їхнього використання дискусійні [13]. Результати аналізу міжнародного досвіду з цієї проблематики показали, що в І триместрі вагітності краще використовувати місцеві ЛЗ, системних антигістамінних засобів варто уникати, оскільки жоден із них не класифікується за FDA як безпечний [10]. Поряд із тим 1 покоління антигістамінних ЛЗ є засобами вибору в І триместрі вагітності через чималий досвід у використанні [14]. Слід уникати їхнього застосування в ІІІ триместрі через ризик виникнення судом у новонароджених. Препарати 2 покоління антигістамінних переважно застосовують у ІІ і ІІІ триместрах, їх бажано уникати на ранніх термінах вагітності, коли відбувається органогенез [15].

У період лактації антигістамінні ЛЗ можна застосовувати лише тоді, коли необхідність їх використання перевищує ризик для дитини. Однак ґрунтовні та вірогідні клінічні дослідження щодо можливості їх потрапляння у грудне молоко відсутні [15]. Класичні антигістамінні ЛЗ (1 покоління) варто уникати під час грудного годування, особливо в перші місяці життя дитини через ризик дратівливості, седативного ефекту та зменшення виділення молока. Британське товариство алергії та клінічної імунології рекомендує цетиризин як один із кращих антигістамінних ЛЗ під час лактації [15]. Згідно з вітчизняними ІМЗ, цетиризин необхідно застосовувати з обережністю жінкам, які годують груддю, оскільки ЛЗ потрапляє у грудне молоко в концентраціях, що становлять 25–90 % від концентрації у плазмі крові залежно від проміжку часу після його застосування [12]. FDA не рекомендує використовувати цетиризин у період лактації [16].

На завершальному етапі дослідження опрацювали детальні рекомендації щодо раціонального вибору та доцільності застосування протиалергічних ЛЗ під час вагітності та в період лактації в аспекті лікарських форм і категорій FDA (табл. 5).

Отже, в кожному клінічному випадку вагітній та/або жінці в період лактації основну причину симптомів алергії слід виявити до початку лікування. Перш ніж приймати будь-які ліки під час вагітності/лактації, необхідно проконсультуватися з медичними фахівцями та провести відповідні дослідження, поряд із тим рішення щодо призначення протиалергічної ФТ повинен ухвалювати лікар, ретельно зваживши співвідношення ризик/користь.

Висновки

1. Зважаючи, що більшість опитаних жінок вдаються до самолікування (76 %); третина – до самопризначення; 10 % впевнені, що протиалергічні засоби не мають жодних побічних реакцій; 26 % не знають про безпеку

Таблиця 5. Доцільність застосування протиалергічних ЛЗ під час вагітності та в період лактації в аспекті лікарських форм і категорій FDA

Протиалергічні ЛЗ МНН (International Nonproprietary Name, INN)	Лікарські форми	Вагітність	Лактація	FDA [10]
Антигістамінні ЛЗ 1 покоління:				
Гідроксизин (Hydroxyzine)	таблетки	–	–	?
Диметиден (Dimetindene)	краплі оральні, гель, емульсія	+/-	+/-	?
Дифенгідрамін (Diphenhydramine)	розчин для ін'єкцій, таблетки, гель, мазь	+/-	–	B
Клемастин (Clemastine)	таблетки	+/-	–	B
Мегідролін (Mebhydrolin)	таблетки, драже	–	–	?
Хіфенадин (Quifenadine)	таблетки	–	–	?
Хлоропірамін (Chloropyramine)	розчин для ін'єкцій, таблетки	–	–	?
Антигістамінні ЛЗ 2 покоління:				
Фексофенадин (Fexofenadine)	таблетки	–	–	C
Дезлоратадин (Desloratadine)	таблетки, сироп, краплі оральні	–	–	C
Ебастин (Ebastine)	сироп	–	–	?
Секвіфенадин (Sequifenadine)	таблетки	–	–	?
Лоратадин (Loratadine)	таблетки, сироп	+/-	–	B
Цетиризин (Cetirizine)	таблетки, краплі оральні	+/-	–	B
Левотетиризин (Levocetirizine)	таблетки, сироп, краплі оральні	+/-	–	B
Місцеві селективні антигістамінні ЛЗ:				
Азеластин (Azelastine)	краплі очні, спрей назальний	–	–	C
Олопатадин (Olopatadine)	краплі очні	–	–	C
Стабілізатори мембран тканинних і циркулюючих базофілів:				
Кетотифен (Ketotifen)	сироп, таблетки	–	–	?
	краплі очні	+/-	+/-	C
Кислота кромогліцива (Cromoglicic acid)	краплі очні, спрей назальний	+/-	+/-	?
Антагоністи лейкотрієнових рецепторів:				
Монтелукаст (Montelukast)	таблетки жувальні	+/-	+/-	B
ГКС місцевої дії				
Назальні ГКС:				
Беклометазон (Beclometasone)	спрей	+/-	+/-	?
Мометазон (Mometasone)	спрей	+/-	+/-	C
Флутиказон (Fluticasone)	спрей	+/-	+/-	?
Зовнішні і кон'юнктивальні форми ГКС:				
Бетаметазон (Betamethasone)	розчин на шкірний, мазь, крем, емульсія	+/-	+/-	C
Гідрокортизон (Hydrocortisone)	емульсія на шкірну, мазь, крем, мазь очна	+/-	+/-	C
Дексаметазон (Dexamethasone)	краплі очні	–	–	?
Клобетазол (Clobetasol)	мазь, крем	–	–	?
Мометазон (Mometasone)	мазь, крем	+/-	+/-	C
Тріамцінолон (Triamcinolone)	мазь	+/-	+/-	C
Флутиказон (Fluticasone)	мазь, крем	+/-	+/-	C

–: не рекомендовано застосовувати ЛЗ; ?: категорія щодо безпеки ЛЗ під час вагітності за класифікацією FDA не встановлена; +/-: застосування можливе, лише ретельно зваживши співвідношення очікуваного ефекту від лікування і потенційного ризику впливу ЛЗ на плід/дитину; B: умовно безпечні ЛЗ, можуть застосовуватися під час вагітності за наявності відповідних показань; C: потенційно небезпечні ЛЗ, можуть обмежено застосовуватися у вагітних за відсутності адекватної альтернативи.

цих ліків; 17 % приймають антигістамінні ЛЗ 2 покоління двічі на день; 3 % – тричі на добу; 37 % пацієнток не зважають на можливі взаємодії ліків; 18 % вживають антигістамінні засоби разом з іншими ЛЗ, вважаємо надання високоякісної фармацевтичної опіки провізором під час відпуску протиалергічних засобів пацієнткам із симптомами алергії під час вагітності та/або лактації, зокрема направлення їх до лікаря, необхідною умовою

для досягнення максимальної ефективності й безпечності фармакотерапії.

2. За результатами відповідей сформували топ-10 лікарських засобів, котрі найчастіше застосовують жінки для симптоматичного лікування проявів алергії під час вагітності та/або лактації: Феністил гель (диметинден), L-Цет (левоцетиризин), Супрастин (хлоропірамін), Віброцил (диметинден + фенілефрин), Псило-бальзам (дифенгідрамін), Кларитин (лоратадин), Едем (дезлоратадин), Діазолін (мебгідролін), Сметекс (діосметит), Форінекс (мометазон) – рецептурний засіб. Необхідно пам'ятати, що пацієнткам, перш ніж приймати будь-які ліки в період вагітності/лактації, потрібно обов'язково консультуватися з фахівцями (лікар, клінічний провізор, провізор).

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні впливу різноманітних проявів алергії на якість життя пацієнток під час вагітності/лактації та фармакоекономічних аспектів протиалергічної терапії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 27.06.2019

Після доопрацювання / Revised: 18.09.2019

Прийнято до друку / Accepted: 23.09.2019

Відомості про авторів:

Рывак Т. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9491-1109

Непийвода О. М., лікар-гінеколог, асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2858-9238

Коваль А. Я., магістр державного управління, асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Information about authors:

Ryvak T. B., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and Medical Standardization, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Nepiyvoda O. M., MD, Gynecologist, Assistant of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and Medical Standardization, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Koval A. Ya., Master of Public Administration, Assistant of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and Medical Standardization, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Рывак Т. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармации, фармакотерапии и медицинской стандартизации, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Непийвода О. М., врач-гинеколог, ассистент каф. клинической фармации, фармакотерапии и медицинской стандартизации, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Коваль А. Я., магистр государственного управления, ассистент каф. клинической фармации, фармакотерапии и медицинской стандартизации, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

- [1] A review of antihistamines used during pregnancy / S.Kar, A. Krishnan, K. Preetha, A. Mohankar. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2012. Vol. 3. Issue 2. P. 105-108. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.95503>
- [2] Пухлик Б. М. Эволюция аллергологии Украины. *Новости медицины и фармации*. 2014. № 5. С. 16-19.
- [3] Особливості перебігу та лікування алергічного риніту у вагітних / О. О. Корчинська та ін. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 1. С. 7075. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.1.7357>
- [4] Pali-Schöll I., Namazy J., Jensen-Jarolim E. Allergic diseases and asthma in pregnancy, a secondary publication. *World Allergy Organization Journal*. 2017. Vol. 10. Issue 1. P. 10. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0141-8>
- [5] Альошина Р. М. Алергические заболевания и беременность. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2010. № 4. С. 39-49. URL: <https://kiai.com.ua/en-issue-article-470/Allergicheskizabolevaniya-i-beremennost>
- [6] Поллиноз и беременность: особенности клиники, диагностики, лечения, профилактики. *Здоров'я України*. 27 березня 2015. URL: <http://health-ua.com/article/15466-pollinoz-i-beremennost-osobennosti-kliniki-dagnostiki-lecheniya-profilakti>
- [7] Зайков С. В., Михальчук Н. А. Рациональная терапия аллергических заболеваний у беременных. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спеціальний номер. Алергічні захворювання в клінічній практиці*. 2008. URL: <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-193/Racionalnaya-terapiya-allergicheskikh-zabolevaniy-u-beremennykh>
- [8] Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных: монография. 6-е изд., перераб. и доп. Москва: Трида-Х, 2013, 896 с.
- [9] Incaudo G. A. Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis and Sinusitis During Pregnancy and Lactation. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2004. Vol. 27. Issue 2. P. 159-178. <https://doi.org/10.1385/crai.27.2.159>
- [10] Drug Use in Pregnancy & Lactation. *Pharmacy & Therapeutic Committee*. September 2018. URL: <http://www.imc.med.sa/pharmacy/therapeutics/PBF.pdf>
- [11] Easy Fisher Exact Test Calculator. *Social Science Statistics*. URL: <https://www.socscistatistics.com/tests/fisher/default2.aspx>
- [12] Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.driz.com.ua/>
- [13] Drug use during pregnancy in Sweden – assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth Register / O. Stephansson et al. *Clinical epidemiology*. 2011. Vol. 3. P. 43–50. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S16305>
- [14] Safety of antihistamines during pregnancy and lactation / M. So et al. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2010. Vol. 56. Issue 5. P. 427429.
- [15] Uddin S. Which oral antihistamines are safe to use whilst breastfeeding? *NHS Evidence. Specialist Pharmacy Service*. 11 May 2018. URL: <https://www.evidence.nhs.uk/document?id=2014492&returnUrl=search%3fom%3d%5b%7b%22sm%22%3a%5b%22Specialist+Pharmacy+Service%22%5d%7d%5d%26q%3dWhich%2boral%2bantihistamines%2bare%2bsafe%2bto%2buse%2bwhilst%2bbreastfeeding%26sp%3don&q=Which+oral+antihistamines+are+safe+to+use+whilst+breastfeeding>
- [16] Cetirizine (Rx, OTC). *Medscape*. URL: <https://reference.medscape.com/drug/quzyttir-zyrtec-cetirizine-343384#6>

References

- [1] Kar, S., Krishnan, A., Preetha, K., & Mohankar, A. (2012). A review of antihistamines used during pregnancy. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 3(2), 105-108. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.95503>
- [2] Pukhlik, B. M. (2014). Evolyutsiya allergologii Ukrainy [The evolution of allergology in Ukraine]. *Novosti meditsiny i farmatsii*, (5), 16-19. [in Russian].
- [3] Korchynska, O. O., Kostur, K. P., Kryvanych, N. V., Zhyla, M. M., Zultakova, S., & Galdunova, H. (2017). Osoblyvosti perebihu ta likuvannya alerhichnoho rynitu u vahitnykh [Peculiarities and treatment of allergic rhinitis during pregnancy]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*, (1), 70-75. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.1.7357> [in Ukrainian].
- [4] Pali-Schöll, I., Namazy, J., & Jensen-Jarolim, E. (2017). Allergic diseases and asthma in pregnancy, a secondary publication. *World Allergy Organization Journal*, 10(1), Article 10. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0141-8>
- [5] Al'oshina, R. M. (2010). Allergicheskie zabolevaniya i beremennost' [Allergic diseases and pregnancy]. *Klinichna imunologiya. Alerholohia. Infektoholia*, (4), 39-49. <https://kiai.com.ua/en-issue-article-470/Allergicheskizabolevaniya-i-beremennost> [in Russian].

- [6] (2015, March 27). Pollinoz i beremennost': osobennosti kliniki, diagnostiki, lecheniya, profilaktiki [Hay fever and pregnancy: clinical features, diagnosis, treatment, prevention]. *Zdorovia Ukrainy*. <http://health-ua.com/article/15466-pollinoz-i-beremennost-osobennosti-kliniki-diagnostiki-lecheniya-profilaktiki> [in Russian].
- [7] Zaikov, S. V., & Mikhailchuk, N. A. (2008). Ratsional'naya terapiya allergicheskikh zabolevaniy u beremennykh [Rational therapy of allergic diseases in pregnant women]. *Klinichna imunologiya. Alerholohiya. Infektohiya. Spetsialnyi nomer. Alerhiini zakhvoriuvannia v klinichnii praktitsi*. <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-193/Ratsionalnaya-terapiya-allergicheskikh-zabolevaniy-u-beremennykh> [in Russian].
- [8] Shekhtman, M. M. (2013). *Rukovodstvo po ekstragenital'noi patologii u beremennykh [Manual on extragenital pathology in pregnant women]* (6th ed.). Triada-Kh. [in Russian].
- [9] Incaudo, G. A. (2004). Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis and Sinusitis During Pregnancy and Lactation. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 27(2), 159–178. <https://doi.org/10.1385/crai:27:2:159>
- [10] Department of Pharmaceutical Care (2018, September). Drug Use in Pregnancy & Lactation. *Pharmacy & Therapeutic Committee*. <http://www.imc.med.sa/pharmacy/therapeutics/PBF.pdf>
- [11] Easy Fisher Exact Test Calculator. *Social Science Statistics*. <https://www.socscistatistics.com/tests/fisher/default2.aspx>
- [12] Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [State register of medicines of Ukraine]. <http://www.drz.com.ua/> [in Ukrainian].
- [13] Stephansson, O., Granath, F., Svensson, T., Haglund, B., Ekblom, A., & Kieler, H. (2011). Drug use during pregnancy in Sweden – assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth Register. *Clinical epidemiology*, 3, 43–50. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S16305>
- [14] So, M., Bozzo, P., Inoue, M., & Einarson, A. (2010). Safety of antihistamines during pregnancy and lactation. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 56(5), 427–429.
- [15] Uddin, S. (2018, May 11). Which oral antihistamines are safe to use whilst breastfeeding? *NHS Evidence. Specialist Pharmacy Service*. <https://www.evidence.nhs.uk/document?d=2014492&returnUrl=search%3fom%3d%5b%7b%22srn%22%3a%5b%22Specialist+Pharmacy+Service%22%5d%7d%5d%26q%3dWhich%2boral%2bantihistamines%2bare%2bsafe%2bto%2buse%2bwhilst%2bbreastfeeding%26sp%3don&q=Which+oral+antihistamines+are+safe+to+use+whilst+breastfeeding>
- [16] Cetirizine (Rx, OTC). *Medscape*. <https://reference.medscape.com/drug/quzyttir-zyrtec-cetirizine-343384#6>

Біохімічні зміни в організмі дітей як предиктори мікросатурнізму

Е. М. Білецька^{ID *A,F}, Н. М. Онул^{ID E}, О. В. Антонова^{ID C,D}, В. І. Главацька^C,
Т. Д. Землякова^{ID B}, Т. А. Головкова^{ID C}, В. В. Калінічева^{ID B}, О. В. Безуб^B

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

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:

довкілля, свинець, мідь, цинк, здоров'я дітей, біосубстрати.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 200-205

*E-mail:

enbelitska@ukr.net

Мета роботи – оцінити низькодозовий вплив свинцю на мікроелементний стан і донозологічні показники здоров'я дітей дошкільного віку, які мешкають в умовах постійного його впливу.

Матеріали та методи. Здійснили гігієнічний моніторинг вмісту свинцю, міді та цинку в атмосферному повітрі, воді та харчах двох промислових районів м. Дніпра та «умовно чистого» району непромислового міста. Для оцінювання донозологічного стану здоров'я дитячого контингенту одночасно обстежили 46 і 57 дітей із дитячих дошкільних закладів районів спостереження віком від 5 до 6 років і 20 дітей контрольного району за аналогічною схемою.

Результати. Середній вміст свинцю у крові 70–100 % дітей промислових районів перевищує нормативний в 1,6–5,0 раза, контрольний – 9,5–30,0 раза. У сечі 33–66 % обстежених дітей із промислових районів і 12 % дітей із контрольного району концентрації свинцю перевищували норматив у 6,4–12,8 раза. Волосся дошкільнят містять свинець у концентраціях, які відповідають припустимому рівню, але у 2,0–3,5 раза більші, ніж у дітей контрольного району, що виявлено у 73–78 % обстежених. Концентрація свинцю в зубах дітей промислових районів за середніми значеннями у 4,6 раза перевищує нормативний рівень, що рекомендований ВООЗ, у нігтях – у 3,2 раза перевищує фонові значення. Вміст міді в усіх біосубстратах дітей визначений на рівні фізіологічного, цинку – нижчий на 49–80 %. Підвищена концентрація свинцю в біосубстратах супроводжується збільшенням активності δ-АЛК у сечі дітей промислових районів в 1,2 та 1,9 раза порівняно з рекомендованою нормою; це спостерігали у 51–89 % обстежених.

Висновки. Виявлені біохімічні порушення в організмі дітей свідчать про початок розвитку мікросатурнізму, що на тлі порушень мікроелементного статусу є обґрунтуванням пошуку ефективних засобів зниження «свинцевого пресингу» на здоров'я дитячого населення.

Key words:

environment, lead, copper, zinc, children's health, biosubstrates.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (2), 200-205

Biochemical changes in the organism of children as predictors of microsaturnism

E. M. Biletska, N. M. Onul, O. V. Antonova, V. I. Hlavatska, T. D. Zemliakova, T. A. Holovkova, V. V. Kalinicheva, O. V. Bezub

Purpose – to evaluate the low-dose effect of lead on the microelement state and the pre-nosological indicators of the health in preschool children living in conditions of its permanent impact.

Materials and methods. Hygienic monitoring of lead, copper, and zinc in air, water, and foodstuffs was carried out in two industrial districts of Dnipro city and a “conditionally clean” district of a non-industrial city. To assess the prenosological state of health in the child contingent, 46 and 57 children from pre-school institutions in the observation areas city, aged 5 to 6 years and 20 children from the control area were examined in a similar way.

Results. The average blood lead content in 70–100 % of children in industrial areas is 1.6–5 times higher than the normative and 9.5–30 times the control. In 33–66 % of the children examined in the industrial areas and 12 % of the controls, the urine lead concentration is 6.4–12.8 times higher than the standard. Hair lead concentration in preschoolers corresponds to the permissible level, but is 2–3.5 times higher than in the children from the control region, which was found in 73–78 % of the examined. Tooth lead concentration in the children from industrial areas is 4.6 times higher than the standard level recommended by WHO, and in the nail is 3.2 times the background values. The copper content in all biosubstrates of children is determined at the physiological level, and zinc – lower by 49–80 %. The elevated lead content in biosubstrates is accompanied by 1.2 and 1.9 times increase in urinary δ-ALA activity in the children from industrial areas as compared with the recommended norm, which was observed in 51–89 % of the children examined.

Conclusions. The biochemical abnormalities identified in the body of children indicate the beginning of microsaturnism development, which in case of microelemental status violations, is the rationale for finding effective means of reducing the «lead pressure» on the child population health.

Ключевые слова:

окружающая среда, свинец, медь, цинк, здоровье детей, биосубстраты.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 200-205

Биохимические изменения в организме детей как предикторы микросатурнизма

Э. Н. Белецкая, Н. М. Онул, Е. В. Антонова, В. И. Главацкая, Т. Д. Землякова, Т. А. Головкова, В. В. Калиничева, О. В. Безуб

Цель работы – оценить низкодозовое влияние свинца на микроэлементное состояние и донозологические показатели здоровья детей дошкольного возраста, проживающих в условиях постоянного его воздействия.

Материалы и методы. Проведен гигиенический мониторинг содержания свинца, меди и цинка в атмосферном воздухе, воде и продуктах питания двух промышленных районов г. Днепра и «условно чистого» района не промышленного города. Для оценки донозологического состояния здоровья детского контингента одновременно обследованы 46 и 57 детей из детских дошкольных учреждений районов наблюдения в возрасте от 5 до 6 лет и 20 детей контрольного района по аналогичной схеме.

Результаты. Среднее содержание свинца в крови 70–100 % детей промышленных районов превышает нормативный в 1,6–5,0 раза, контрольный – в 9,5–30,0 раза. В моче 33–66 % обследованных детей промышленных районов и 12 % детей контрольного района концентрации свинца выше норматива в 6,4–12,8 раза. Волосы дошкольников содержат свинец в концентрациях, которые соответствуют допустимому уровню, но в 2,0–3,5 раза выше, чем у детей контрольного района – у 73–78 % обследованных. Концентрация свинца в зубах детей промышленных районов по средним значениям в 4,6 раза выше нормативного уровня, рекомендованного ВОЗ, в ногтях – в 3,2 раза превышает фоновые значения. Содержание меди во всех биосубстратах детей установлено на уровне физиологического, цинка – ниже на 49–80 %. Повышенное содержание свинца в биосубстратах сопровождается увеличением активности δ -АЛК в моче у детей промышленных районов в 1,2 и 1,9 раза по сравнению с рекомендуемой нормой; это наблюдали у 51–89 % обследованных.

Выводы. Установленные биохимические нарушения в организме детей свидетельствуют о начале развития микросатурнизма, что на фоне нарушений микроэлементного статуса является обоснованием поиска эффективных средств снижения «свинцового прессинга» на здоровье детского населения.

Постійне посилення техногенного впливу на здоров'я людей є, на жаль, невіддільною складовою промислово розвинутих територій [1,2]. Поряд з тим дефіцит життєво важливих елементів в об'єктах довкілля спричиняє погіршення здоров'я населення. До найпоширеніших хімічних токсикантів довкілля належать свинець, який ВООЗ класифікує у перелік пріоритетних забруднювачів – так звану «чорну дюжину» [3,4]. Враховуючи, що свинець здатний накопичуватися та знаходитися в організмі доволі тривалий час, він є особливо небезпечним для дитячого організму [5]. Актуальним питанням сьогодення також є виявлення регіональних особливостей мікроелементного статусу дітей, які проживають в умовах постійного забруднення довкілля важкими металами (ВМ), як-от свинцем, встановлення ступеня його впливу на організм для розроблення рекомендацій з профілактики екологізалежних станів у дітей. Важливо відзначити: пролонговане надходження цього токсиканта в організм здебільшого відбувається в концентраціях, що не перевищують гігієнічні нормативи. Але високі кумулятивні властивості, активне включення у процеси метаболізму та доволі тривалий період елімінації зумовлюють перманентне збільшення його вмісту в організмі. Тому одним із перспективних напрямів у цьому аспекті є вивчення біологічних середовищ організму людини, які завдяки збільшенню чутливості та селективності хімічного аналізу можуть бути надійними й інформативними біоіндикаторами, що точніше показують зміни стану здоров'я людини.

Мета роботи

Оцінити низькодозовий вплив свинцю на мікроелементний стан і донозологічні показники здоров'я дітей дошкільного віку, які мешкають в умовах постійного його впливу.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили гігієнічний моніторинг і порівняльний аналіз вмісту свинцю, міді та цинку в різних життєзабезпечувальних об'єктах довкілля: атмосферному повітрі, воді та харчах двох промислових районів м. Дніпра та «умовно чистого» району непромислового міста, котрий обрали як контрольний, протягом 15 років.

Для оцінювання донозологічного стану здоров'я дитячого контингенту одночасно обстежили 46 дітей одного з дитячих дошкільних закладів (ДДЗ) м. Дніпра першого промислового району та 57 дітей ДДЗ другого;

вік дітей – від 5 до 6 років. Для порівняння показників стану здоров'я дітей промислово забруднених районів обстежили 20 дітей контрольного району за аналогічною схемою.

Вибір дитячого контингенту зумовлений значною напруженістю метаболічних процесів внаслідок інтенсивного росту та розвитку у поєднанні з незрілістю систем регуляції, що є причиною чутливості до дії хімічних факторів довкілля. У поєднанні з вірогідним дефіцитом надходження есенціальних елементів в організм дитини в цей важливий віковий період це спричиняє зниження його опірності та здатності до адаптації до довкілля.

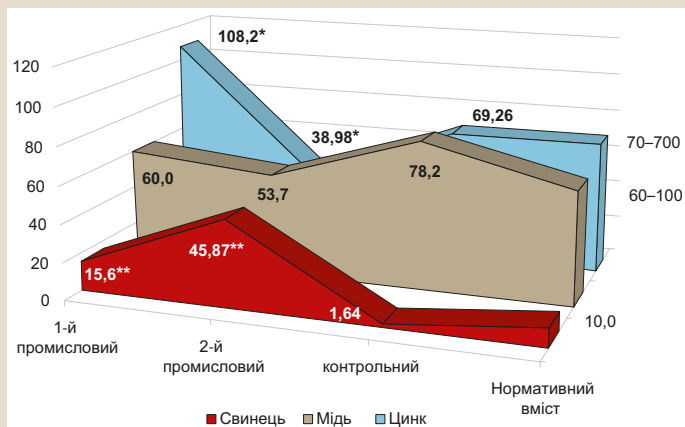
Враховуючи, що найбільш інформативними маркерами впливу хімічних елементів в еколого-гігієнічних дослідженнях і ранній клінічній діагностиці мікроелементозів є ті тканини та органи, що здатні депонувати та накопичувати ці елементи, у дітей визначили вміст свинцю, міді та цинку в індикаторних біосередовищах: венозній крові, сечі, волоссі, молочних зубах, нігтях. Вибір цих біосередовищ пов'язаний із тим, що мікроелементний склад крові та сечі першими реагують на збільшення вмісту хімічних елементів [6], а нігті, молочні зуби та волосся є інформативним матеріалом тривалого надходження ВМ через особливий механізм дії мікроелементів: вони чітко фіксують склад і співвідношення речовин, що потрапили в них у процесі росту [7].

Дослідження виконали методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії на атомно-абсорбційному спектрофотометрі (AAS-1N) у пропан-бутан-повітряній суміші та мас-спектрометрії з індуктивно пов'язаною плазмою за чинними методиками [8,9]. Для вивчення впливу свинцю на організм дітей дослідили біохімічний маркер його постійної експозиції – вміст дельта-амінолевулінової кислоти у сечі (δ -АЛК). Концентрація δ -АЛК у сечі підвищується пропорційно збільшенню свинцю у крові, що пояснюється його здатністю блокувати SH-групи ферментів порфіринового обміну, а тому цей фермент визначено як ранній і специфічний показник микросатурнізму. Активність δ -АЛК у сечі визначали біохімічним методом [10]. Аналіз результатів виконали, порівнюючи з чинними фізіологічними нормами [8].

Статистична обробка результатів дослідження передбачала розрахунок первинних статистичних показників; виявлення відмінностей між групами за статистичними ознаками; встановлення взаємозв'язку між змінними за допомогою пакетів ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1 (StatsoftInc., США, ліцензійний номер AJAR909E415822FA), Microsoft Excel.

Таблиця 1. Вміст важких металів в атмосферному повітрі районів спостереження за 15 років

У середньому за 15 років, міні/макс	Концентрація важких металів, мкг/м ³		
	свинець	мідь	цинк
Перший промисловий район	0,025 ± 0,006 0,00/0,24	0,410 ± 0,048 0,02/18,38	0,33 ± 0,08 0,0/2,3
Другий промисловий район	0,035 ± 0,029 0,000/0,049	3,56 ± 0,80 1,06/7,83	0,33 ± 0,08 0,10/0,58
Контрольний район	0,0040 ± 0,0008 0,000/0,002	0,0020 ± 0,0006 0,000/0,003	0,005 ± 0,003 0,000/0,005
Гранично припустима концентрація	0,3	2,0	50,0

**Рис. 1.** Концентрації важких металів у крові дітей промислових і контрольного районів.

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$ – ступінь вірогідно щодо контрольного району.

При визначенні зв'язку між ознаками, які вивчали, використовували коефіцієнти кореляції Пірсона та Спірмена. Кореляції вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [11].

Результати

Під час гігієнічного моніторингу свинцю, міді та цинку встановили: в атмосферному повітрі сельбищних зон районів спостереження промислового міста метали визначені у концентраціях, які не перевищують гранично припустимі за середньорічними значеннями, окрім міді, для якої виявили перевищення концентрації у 4,3 раза (табл. 1). Результати дослідження вмісту свинцю у повітрі дослідних районів порівняно з контрольним свідчать про статистично вірогідне перевищення як максимальних, так і середньомісячних його концентрацій ($p < 0,001$).

Порівнюючи наші результати із середньостатистичними даними інших промислових міст, визначили: вміст міді та цинку в атмосфері районів спостереження у 1,5–2,0 раза перевищує відповідні показники на незабруднених територіях [12].

У водопровідній воді районів спостереження свинець, мідь і цинк зареєстровані в концентраціях, які за середньорічними значеннями не вищі ніж відповідні гранично припустимі концентрації (ГПК). В окремі періоди у воді промислових районів вміст свинцю визначений на рівні ГДК. Разом з тим, концентрації цих металів перевищують дані фахової літератури щодо питної води

поверхневих водозаборів техногенно незабруднених територій у 16,0, 1,5 і 3,0 раза відповідно [13].

Результати аналізу вмісту ВМ у регіональних харчових продуктах свідчать, що свинець визначають постійно, але в концентраціях, що не перевищують ГПК, за винятком групи харчових жирів (у 2,5 раза). Виявили вірогідне ($p < 0,05$) перевищення середньорічних концентрацій свинцю в місцевих харчах у промислових районах порівняно з контрольним. Результати визначення вмісту свинцю в харчових продуктах збігаються з аналогічними даними інших авторів для промислових районів [14]. Мікроелементний склад харчів не відповідає біологічному значенню. Так, якщо концентрації міді – на нижніх рівнях біологічних значень, то вміст цинку до 5 разів нижчий, ніж біологічна норма [15]. На відміну від результатів дослідження свинцю у продуктах у контрольному районі, встановлена зворотна закономірність вмісту міді: підвищений вміст у жирах – у 1,7 раза, цинку – м'яси, 1,2–2,0 раза – молоці відповідно порівняно з продуктами промислових районів.

Відомо, що з позицій токсикокінетичних закономірностей біомоніторинг абіотичних металів у різних біосубстратах має різну інформативність залежно від часу надходження цих речовин в організм. Так, якщо кров є показником недавнього надходження, то сеча – тривалого. Це зумовлено здебільшого ренальним шляхом виведення ВМ з організму, наприклад 75 % свинцю виводиться саме так [1]. Аналізуючи результати, відзначили підвищений вміст свинцю в біосубстратах обстежених дітей промислових районів. Ці дані підтверджують систематичність надходження свинцю з різних об'єктів довкілля, що різними шляхами формує його комплексний вплив на організм дитини та може спричинити появу симптомів сатурнізму. Так, референсний вміст свинцю у крові обстежених дітей, мешканців першого промислового району, у 1,6 раза, другого – майже в'ятеро вищий, ніж нормативний ($p < 0,001$) (рис. 1). У крові дітей контрольного району свинець визначили в середній концентрації, що відповідає межах фізіологічних коливань і фоновим значенням у дітей незабруднених територій. Середній вміст міді у крові – на рівні фізіологічного в дітей усіх районів спостереження. Але концентрація цинку нижче, ніж нормальний рівень на 7–49 % ($p < 0,001$). Це особливо небезпечно на тлі підвищеного вмісту свинцю в організмі, оскільки може призвести до формування цинк-дефіцитних станів у дітей [16].

У попередніх дослідженнях [5,12] встановили, що ВМ мають різну інтенсивність ренальної елімінації з організму залежно від ступеня есенціальності. Ці дані свідчать про наявність в організмі диференційованої елімінації різних за біологічним значенням ВМ та є одним із проявів загальнобіологічних законів адаптації в умовах техногенного впливу. Зважаючи на це, проаналізували результати вмісту свинцю в сечі обстежених дітей як промислових, так і контрольного районів. Виявили: цей метал наявний у концентраціях, що перевищують нормативні [13,17] у 6,4, 11,2, 2,8 раза ($p < 0,001$) відповідно. Отже, можна говорити про металонасійство або початкову стадію інтоксикації організму (табл. 2).

Ці дані характерні для 33–66 % дошкільнят промислових районів і 12 % контрольного району. Те, що

Таблиця 2. Концентрації важких металів у сечі дітей промислових і контрольного районів

Концентрація важких металів, мкг/мл	Райони спостереження			Нормативний вміст
	Перший промисловий	Другий промисловий	Контрольний	
Свинець	0,280 ± 0,003*	0,320 ± 0,031**	0,160 ± 0,025	0,310 ± 0,042 0,001–0,025
Мідь	0,003 ± 0,003	0,040 ± 0,006	0,030 ± 0,005	0,026 ± 0,028
Цинк	0,500 ± 0,035	0,490 ± 0,067	0,530 ± 0,745	0,450 ± 0,066

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,001$ – ступінь вірогідності щодо контрольного району.

Таблиця 3. Концентрації важких металів у волосі дітей промислових і контрольного районів

Концентрація важких металів, мкг/г	Райони спостереження			Нормативний вміст
	Перший промисловий	Другий промисловий	Контрольний	
Свинець	8,60 ± 0,94	7,80 ± 0,53	5,80 ± 0,91	4,33 ± 0,80
Мідь	10,00 ± 1,46	3,30 ± 0,48	4,20 ± 1,15	6,96 ± 0,66
Цинк	53,40 ± 4,15*	109,40 ± 7,13	119,60 ± 14,19	130,38 ± 9,50

*: $p < 0,001$ – ступінь вірогідності щодо контрольного району.

вміст свинцю в сечі дітей умовно чистого району також перевищує норму, може свідчити про тривале надходження малих концентрацій цього ксенобіотика з об'єктів довкілля. Щодо міді та цинку, то їхні середні концентрації в дітей різних районів – на рівні, який перевищує межі фізіологічних коливань. Це підтверджує припущення про антагоністичну взаємодію цих мікроелементів зі свинцем.

Волосся обстежених дошкільнят промислових районів містить свинець у концентраціях, які у 2,0–3,5 раза більші, ніж у дітей контрольного району, але перебувають на рівні ліміту – 8–9 мкг/г, який рекомендують І. М. Трахтенберг та ін. (табл. 3) [18,19].

Слід відзначити, що в 73–78 % обстежених дітей промислових районів вміст свинцю у волосі вищий за наведений норматив. Середній вміст цинку у волосі дітей другого промислового району становить 80 % від фізіологічної величини, у волосі дітей першого району концентрація цинку ще нижча і становить тільки 40 %. Вміст міді в першому районі відповідає нормі, у другому – 48 % від норми. Дефіцит мікроелементів в організмі дітей вірогідно пов'язаний з їхнім дефіцитом у харчуванні дітей, що є незбалансованим, а також з метаболічними порушеннями в організмі, що зумовлено біологічним антагонізмом цих життєво важливих елементів зі свинцем [16,18].

Дослідження показали, що вміст свинцю в нігтях дітей промислового району у 3,2 раза перевищує нормативні значення. Вміст міді відповідає, а концентрація цинку суттєво нижча, ніж фізіологічні величини і відомості фахової літератури (Cu – 11–53 мкг/г, Zn – 100 мкг/г) [17].

Вміст свинцю в молочних зубах, як маркер тривалого надходження цього токсиканта в організм дітей, у промислових районах перевищує рекомендовану ВООЗ фізіологічну норму у 4,6 раза, в дітей контрольного – на її рівні [4]. Високий вміст свинцю визначили в молочних зубах усіх обстежених дітей промислових районів.

Збільшення концентрацій свинцю в біосубстратах обстежених дітей закономірно супроводжується підвищенням активності δ-амінолевулінової кислоти в сечі як біохімічного маркера для цього токсиканту. Її рівень вищий за рекомендовану норму (1,6 мкг/г креатиніну) для дітей промислових районів у 1,2 та 1,9 раза. Від-

значимо, що підвищення концентрації δ-АЛК виявили в 51 % обстежених дітей першого промислового району та 89 % другого та свідчить про напруження порфіринового обміну в їх організмі у зв'язку з впливом свинцю. Для дітей контрольного району ця величина вірогідно нижча. Рівень δ-АЛК у сечі не перевищує норму в усіх обстежених.

Обговорення

Отже, в умовах промислових районів міста визначають систематичне та комплексне надходження в організм дитини такого пріоритетного регіонального забруднювача, як свинець. Викликає занепокоєння факт зменшення надходження з харчовими продуктами особливо важливих для росту й розвитку дітей мікроелементів – міді та цинку. Разом із властивим цим речовинам біологічним антагонізмом зі свинцем, це загалом потенціює його несприятливий вплив на стан здоров'я дітей, що може призвести до свинець-асоційованих змін.

Незважаючи на відносно низькі зовнішні концентрації ВМ в об'єктах довкілля, в організмі дітей промислових районів такий абіотичний метал, як свинець, визначили в підвищених концентраціях. Це можна пояснити тривалим, постійним і комплексним його надходженням в організм дитини з повітрям, водою, їжею, що й формує чимале внутрішнє забруднення.

Порівняльний аналіз результатів біомоніторингу підтвердив припущення про більше техногенне навантаження дитячого організму в умовах промислових районів міста.

Висновки

1. На підставі багаторічних спостережень виконали гігієнічне оцінювання особливостей міграції свинцю та окремих металів у системі «джерело забруднення – навколишнє середовище – організм дитини».

2. Встановили статистично вірогідне ($p < 0,001$) перевищення вмісту свинцю в біосубстратах дітей промислових районів порівняно з дітьми контрольного району: від 15,6 мкг/дл до 45,9 мкг/дл у крові, від 0,16 мкг/мл до 0,32 мкг/мл у сечі, від 5 мкг/г до 23,23

мкг/г у молочних зубах. Це у 5–7 разів перевищує чинні нормативи та виявлено у 50–100 % обстежених дітей, що доводить техногенність походження свинцю.

3. Дефіцит есенціальних мікроелементів, як-от мідь і цинк, посилює негативний вплив свинцю на організм однієї з найчутливіших верств населення – дітей.

4. Результати визначення взаємозв'язку особливостей накопичення макро- та мікроелементів у біосубстратах дітей та екологічним станом довкілля в місці проживання цих дітей істотно розширюють можливості управління здоров'ям населення шляхом корегування мікроелементного дисбалансу.

Перспективи подальших досліджень. Результати досліджень дали змогу науково обґрунтувати необхідність наступних досліджень із розроблення та впровадження ефективних заходів профілактики негативного впливу свинцю на дітей промислово забруднених територій для збільшення адаптаційно-компенсаторних резервів організму, прискорення реабілітації та зміцнення здоров'я дитячого населення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 21.05.2019

Після доопрацювання / Revised: 15.07.2019

Прийнято до друку / Accepted: 01.08.2019

Відомості про авторів:

Білецька Е. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної гігієни, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0002-0256-2002

Онул Н. М., д-р мед. наук, професор каф. загальної гігієни, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0002-4968-3469

Антонова О. В., канд. мед. наук, доцент каф. загальної гігієни, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0002-5681-288X

Главацька В. І., канд. мед. наук, викладач каф. загальної гігієни, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Землякова Т. Д., канд. мед. наук, доцент каф. загальної гігієни, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0002-0202-5477

Головкова Т. А., канд. мед. наук, доцент каф. загальної гігієни, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0002-0379-3398

Калінічева В. В., канд. мед. наук, викладач каф. загальної гігієни, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0001-6545-1775

Безуб О. В., викладач каф. загальної гігієни, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Information about authors:

Biletska E. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Hygiene, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro.

Onul N. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Hygiene, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro.

Antonova O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Hygiene, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy

of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro.

Hlavatska V. I., MD, PhD, Teacher of the Department of General Hygiene, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro.

Zemliakova T. D., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Hygiene, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro.

Holovkova T. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Hygiene, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro.

Kalinicheva V. V., MD, PhD, Teacher of the Department of General Hygiene, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro.

Bezub O. V., Teacher of the Department of General Hygiene, SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro.

Сведения об авторах:

Белецкая Э. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей гигиены, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Онул Н. М., д-р мед. наук, профессор каф. общей гигиены, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Антонова Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. общей гигиены, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Главацкая В. И., канд. мед. наук, преподаватель каф. общей гигиены, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Землякова Т. Д., канд. мед. наук, доцент каф. общей гигиены, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Головкова Т. А., канд. мед. наук, доцент каф. общей гигиены, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Калиничева В. В., канд. мед. наук, преподаватель каф. общей гигиены, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Безуб О. В., преподаватель каф. общей гигиены, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Список литературы

- [1] Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals / M. Jaishankar et al. *Interdisciplinary Toxicology*. 2014. Vol. 7. Issue 2. P. 60-72. <https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009>
- [2] Детерминированные экологические факторы риска для здоровья населения моногородов / В. М. Боев, М. В. Боев, Л. М. Тулина, А. А. Неплохов. *Анализ риска здоровью*. 2013. № 2 С. 39-44.
- [3] Кундиев Ю. И., Трахтенберг И. М. Химическая безопасность в Украине. Киев : ВД «Авиценна», 2007. 71 с.
- [4] Агаджанян Н. А., Скальный А. В., Детков В. Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации. *Экология человека*. 2013. № 11. С. 3-12.
- [5] Antonova O. V., Zemlyakova T. D. Biomonitoring of lead in children organism as marker of its technogenic intake. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2016. № 2. С. 63-66.
- [6] Кушнарева М. В., Юрьева Э. А., Кешишян Е. С. Содержание химических элементов в моче у здоровых новорожденных и детей с перинатальной патологией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015. Т. 60. № 2. С. 37-41.
- [7] Kupraszewicz E., Brzóska M. M. Excessive ethanol consumption under exposure to lead intensifies disorders in bone metabolism: A study in a rat model. *Chemico-Biological Interactions*. 2013. Vol. 203. Issue 2. P. 486-501. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.01.002>
- [8] Спектральные методы оценки содержания макро- и микроэлементов в биологических средах человека в норме / И. Н. Андрусишина и др. *Микроэлементы в медицине* : сб. материалов III междунар. науч.-практ. конф. Оренбург. 2011. Т. 12. № 3-4. С. 35-42. URL : http://journal.micrelements.ru/trace_elements_in_medicine/2011_3-4/2011_35-42.pdf
- [9] Атомно-абсорбційні методи визначення макро- та мікроелементів у біологічних середовищах при порушенні їх обміну в організмі людини : метод. рек. / уклад. : В. Ф. Демченко та ін. Київ : Авіценна, 2010. 59 с.
- [10] Москвяк Н. В. Мониторинг stanu здоров'я школярів молодших класів

- м. Львова. *Довкілля та здоров'я*. 2015. № 3. С. 64-67.
- [11] Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. Киев : Мединформ, 2017. 578 с.
- [12] Biletska E. M., Onul N. M., Antonova O. V. Contamination of industrial city atmospheric air as an actual ecological and hygienic problem. *Nauka i studia*. 2014. № 8. P. 35-42. <http://repo.dma.dp.ua/1550/1/Biletska%20E.M%20et%20al.pdf>
- [13] Стусь В. П., Білецька Е. М., Головкова Т. А. Характеристика ренальної елімінації важких металів у мешканців індустріально розвинутого регіону. *Медичні перспективи*. 2010. Т. 15 № 4. С. 97-106. http://medpers.dsma.dp.ua/issues/2010/N4/MedPers_2010_4.pdf
- [14] Сульдина Т. И. Содержание тяжелых металлов в продуктах питания и их влияние на организм. *Рациональное питание, пищевые добавки и биостимуляторы*. 2016. № 1. С. 136-140.
- [15] Медико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов : утв. МЗ СССР № 5061-89 от 01.08.89. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v5061400-89?lang=ru>
- [16] Differential association of lead on length by zinc status in two-year old Mexican children / A. Cantoral et al. *Environmental Health*. 2015. Vol. 14. P. 95. <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0086-8>
- [17] Результати біомоніторингу мікроелементів у дітей горнорудного регіону Башкортостан / Ю. С. Рафікова і др. *Гігієна і санітарія*. 2018. Т. 97. № 3. С. 245-250. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-3-245-250>
- [18] Купчик О. Ю. Визначення деяких важких металів у волосі людини методом інверсійної вольтамперометрії. *Вісник Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника. Серія : Хімія*. 2014. Вип. 18. С. 51-54.
- [19] Трахтенберг І. М., Левицький Є. Л. Генотоксична дія потенційно небезпечних хімічних сполук. *Вісник НАН України*. 2016. № 7. С. 27-42. <https://doi.org/10.15407/vsn2016.07.027>
- [12] Biletska, E. M., Onul, N. M., & Antonova, O. V. (2014). Contamination of industrial city atmospheric air as an actual ecological and hygienic problem. *Nauka i studia*, (8), 35-42. <http://repo.dma.dp.ua/1550/1/Biletska%20E.M%20et%20al.pdf>
- [13] Stus, V. P., Biletska, E. M., & Holovkova, T. A. (2010). Kharakterystyka renalnoi eliminatsii vazhkykh metaliv u meshkansiv industrialno rozvyvenoho rehionu [Characteristics of renal elimination of heavy metals in the inhabitants of the industrialized region]. *Medychni perspektyvy*, 15(4), 97-106. http://medpers.dsma.dp.ua/issues/2010/N4/MedPers_2010_4.pdf [in Ukrainian].
- [14] Suldina, T. I. (2016). Soderzhanie tyazhelykh metallov v produktakh pitaniya i ikh vliyaniye na organizm [The content of heavy metals in food and their effects on the body]. *Ratsional'noe pitaniye, pishchevye dobavki i biostimulyatory*, (1), 136-140. [in Russian].
- [15] (1989). *Mediko-biologicheskie trebovaniya i sanitarnye normy kachestva prodovol'stvennogo syr'ya i pishchevykh produktov: utv. MZ SSSR ot 01.08.89 № 5061-89* [Biomedical requirements and sanitary standards of quality of food raw materials and foodstuffs. Approved by Order of the Ministry of Health of USSR from August 01, 1989 № 5061-89]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v5061400-89?lang=ru> [in Russian].
- [16] Cantoral, A., Téllez-Rojo, M. M., Levy, T. S., Hernández-Ávila, M., Schnaas, L., Hu, H., Peterson, K. E., & Ettinger, A. S. (2015). Differential association of lead on length by zinc status in two-year old Mexican children. *Environmental Health*, 14, 95. <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0086-8>
- [17] Rafikova, Yu. S., Semenova, I. N., Suyundukov, Ya. T., Biktimero-va, G. Ya., & Rafikov, S. Sh. (2018). Rezul'taty biomonitoringa mikroelementov u detei gornorudnogo regiona Bashkortostana [Results of biomonitoring for trace elements in children of the mining region of Bashkortostan]. *Gigiena i sanitariya*, 97(3), 245-250. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-3-245-250> [in Russian].
- [18] Kupchik, O. Yu. (2014). Vyznachennia deiakykh vazhkykh metaliv u volossi liudyny metodom inversiinoi voltamperometrii [Determination of Some Heavy Metals in Human Hair by Stripping Voltamperometry]. *Visnyk Prykarpatskoho natsionalnoho universytetu imeni Vasyliya Stefanyka. Seriya: Khimiia*, 18, 51-54. [in Ukrainian].
- [19] Trakhtenberg, I. M., & Levytsky, E. L. (2016). Henotoksychna diia potentsiino nebezpechnykh khimichnykh spolk [Genotoxic effects of potentially hazardous chemical compounds]. *Visnyk NAN Ukrainy*, (7), 27-42. <https://doi.org/10.15407/vsn2016.07.027> [in Ukrainian].

References

- [1] Jaishankar, M., Tseten, T., Anbalagan, N., Mathew, B. B., & Beeregowda, K. N. (2014). Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary Toxicology*, 7(2), 60-72. <https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009>
- [2] Boev, V. M., Boev, M. V., Tulina, L. M., & Neplokhov, A. A. (2013). Determinirovannye ekologicheskie faktory riska dlya zdorov'ya naseleniya monogorodov [Determined ecological human health risk factors in single factory towns]. *Analiz riska zdorov'yu*, (2), 39-44. [in Russian].
- [3] Kundiev, Yu. I., & Trakhtenberg, I. M. (2007). *Khimicheskaya bezopasnost' v Ukraine* [Chemical safety in Ukraine]. Avitsena. [in Russian].
- [4] Agadzhanian, N. A., Skalny, A. V., & Detkov, V. Yu. (2013). Elementnyi portret cheloveka: zabolevaemost', demografiya i problema upravleniya zdorov'em natsii [Human elemental portrait: morbidity, demography and problem of nation health management]. *Ekologiya cheloveka*, (11), 3-12. [in Russian].
- [5] Antonova, O. V., & Zemlyakova, T. D. (2016). Biomonitoring of lead in children organism as marker of its technogenic intake. *Aktualni problemy transportnoi medytyny*, (2), 63-66.
- [6] Kushnareva, M. V., Yuryeva, E. A., & Keshishyan, E. S. (2015). Soderzhanie khimicheskikh elementov v moche u zdorovykh novorozhdennykh i detei s perinatal'noi patologiei [The content of chemical elements in the urine of neonatal infants in health and perinatal diseases]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*, 60(2), 37-41. [in Russian].
- [7] Kupraszewicz, E., & Brzóška, M. M. (2013). Excessive ethanol consumption under exposure to lead intensifies disorders in bone metabolism: A study in a rat model. *Chemico-Biological Interactions*, 203(2), 486-501. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.01.002>
- [8] Andrusishina, I. N., Lampeka, E. G., Golub I. A., Straub, O. V., & Ermakova, O. V. (2011, November 15-17). *Spektral'nye metody otsenki soderzhaniya makro- i mikroelementov v biologicheskikh sredakh cheloveka v norme* [Spectral methods for the detection of macro- and trace elements in human biological samples in normal] [Conference session]. *Mikroelementy v meditsine*, 12(3-4), 5-42. Orenburg. http://journal.microelements.ru/trace_elements_in_medicine/2011_3-4/2011_35-42.pdf [in Russian].
- [9] Demchenko, V. F., Andrusyshina, I. M., Lampeka, O. H., & Holub, I. O. (2010). *Atomno-absorbtsiini metody vyznachennia makro- ta mikroelementiv u biolohichnykh seredovyschakh pry porushenni yikh obminu v orhanizmi liudyny* [Atomic-absorption methods for determining macro- and microelements in biological media in violation of their metabolism in the human body]. Avitsena. [in Ukrainian].
- [10] Moskvik, N. V. (2015). Monitoryng stanu zdorovia shkoliariv molodshykh klasiv m. Lvova [Monitoring of junior schoolchildren health state in the city of Lviv]. *Environment & health*, (3), 64-67. [in Ukrainian].
- [11] Antomono, M. Yu. (2017). *Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannykh* [Mathematical processing and analysis

The main aspects of physical therapy in children with bronchial asthma

T. Ye. Shumna^{*B,C,D}, S. M. Nedelska^{A,E,F}, Ye. L. Mykhaliuk^{D,E,F}, S. M. Malakhova^A,
E. Yu. Doroshenko^{A,E,F}, O. Ye. Chernenko^E, M. A. Shyshkin^C, I. V. Shapovalova^E

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

Key words:

physical therapy,
bronchial
asthma, physical
development,
vegetative tonus,
vegetative provision,
children.

Zaporizhzhie
medical journal
2020; 22 (2), 206-214

*E-mail:
tshumnaya72@gmail.
com

Purpose. The study of clinical features of the course of bronchial asthma and the study of the effectiveness of the use of therapeutic measures with the involvement of physical therapy in children living in Zaporizhzhia and from the Zaporizhzhia region, taking into account their physical development and indices of the initial vegetative tonus and vegetative provision.

Materials and methods. According to the set task, the first group of observation included 87 children with bronchial asthma (BA) living in Zaporizhzhia, 57 of which were boys and 30 girls, and the second group consisted of 40 children with BA from the Zaporizhzhia region, 24 of which were boys and 16 girls. As a comparison, 56 practically healthy children (31 boys and 25 girls) who formed the control groups (CGs) were examined. Thus, 29 of them (16 boys and 13 girls) from Zaporizhzhia made the CGI and 27 children (15 boys and 12 girls) from Zaporizhzhia region were included in CGII. The average age of the examined children was 11.40 ± 3.68 years. To evaluate the effectiveness of physical therapy in children with bronchial asthma, their catamnestic observation has been conducted for at least 2 years. Statistical data processing was performed by commonly used methods of variation statistics of the licensed software package Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Results. Bronchial asthma in children, irrespective of place of residence, clinical course and severity, was characterized by a mild and moderate persistent course in 50.57 % and 40.23 % of urban and 47.50 % and 45.00 % of regional patients with obstructive type of violation of bronchial conduction. Physical development of children with bronchial asthma, grown up in the conditions of district centers, had more often harmonious physical development (85.00 %) than patients from the city (56.32 %) ($P < 0.05$), and, on the contrary, disharmonious prevailed in urban patients (43.68 %) and was less common in regional (15.00 %) patients, mainly in boys (59.65 % vs. 16.67 %, $P < 0.05$). In all patients with bronchial asthma, unlike healthy children from control group, eutonia (34.48 % and 42.50 %) was rarely recorded but more often sympathicotonia (33.33 % and 32.50 %) and vagotonia (32.18 % and 25.00 %) with a significant difference with the control group of the regional children with asthma for the hypersympathicotonic version of vegetative provision and in urban areas for sympathoasthenic, asthenosympathetic and hyperdiastolic variants.

Conclusions. The use of physical therapy in the treatment of children with bronchial asthma has significantly reduced complaints, disease symptoms, accelerated remission and increased its duration to 24 months and reduced the risk of transformation of the disease into more severe forms.

Ключові слова:

фізична терапія,
бронхіальна астма,
фізичний розвиток,
вегетативний
тонус, вегетативне
забезпечення, діти.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 206-214

Основні аспекти фізичної терапії дітей із бронхіальною астмою

Т. Є. Шумна, С. М. Недельська, Є. Л. Михалюк, С. М. Малахова, Е. Ю. Дорошенко, О. Є. Черненко,
М. А. Шишкін, І. В. Шаповалова

Мета роботи – вивчення клінічних особливостей перебігу бронхіальної астми та дослідження ефективності лікувальних заходів із залученням засобів фізичної терапії в дітей, які проживають в м. Запоріжжя та Запорізькій області, враховуючи їхній фізичний розвиток і показники вихідного вегетативного тону та вегетативного забезпечення.

Матеріали та методи. Враховуючи мету дослідження, в I групу спостереження залучили 87 дітей із бронхіальною астмою (БА), які проживають у м. Запоріжжя, із них 57 хлопців і 30 дівчат; II група – 40 дітей із БА з Запорізької області, з них – 24 хлопці і 16 дівчат. Для порівняння обстежили 56 практично здорових дітей (31 хлопець і 25 дівчат), які утворили контрольні групи (КГ). Так, з-поміж них 29 дітей (16 хлопців та 13 дівчат) із м. Запоріжжя увійшли у КГІ, 27 дітей (15 хлопців і 12 дівчат) із Запорізької області утворили КГІІ. Середній вік обстежених дітей становив $11,40 \pm 3,68$ року. Для оцінювання ефективності фізичної терапії в дітей із БА виконали катамністичне спостереження тривалістю не менше ніж 2 роки. Статистичне опрацювання даних виконали, використовуючи загальноприйняті методи варіаційної статистики ліцензійного пакета програм Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результати. Бронхіальна астма в дітей, незалежно від місця проживання, характеризувалась легким і середньотяжким персистентним перебігом у 50,57 % і 40,23 % міських та в 47,50 % і 45,00 % обласних хворих, з обструктивним типом порушення бронхіальної провідності. Фізичний розвиток дітей із БА, які проживали в умовах районних центрів, частіше характеризувався гармонійним фізичним розвитком (85,00 %), ніж пацієнтів з міста (56,32 %) ($p < 0,05$), а дисгармонійний переважав у міських (43,68 %) і рідше виявлений в обласних (15,00 %) пацієнтів, здебільшого у хлопчиків (59,65 % проти 16,67 %, $p < 0,05$). У всіх дітей із БА, на відміну від здорових з групи контролю, вірогідно рідше реєстрували ейтонію (34,48 % та 42,5 % відповідно), частіше – симпатикотонію (33,33 % і 32,50 %) та ваготонію (32,18 % і 25,00 % відповідно) з вірогідною відмінністю від показників груп контролю в обласних дітей із БА за гіперсимпатикотонічним варіантом вегетативного забезпечення, в міських – за симпатикоастенічним, астеносимпатичним і гіпердіастолічним варіантами.

Висновки. Застосування фізичної терапії під час лікування дітей із БА дало можливість вірогідно зменшити скарги, симптоми захворювання, прискорити ремісію та збільшити її тривалість до 24 місяців і знизити ризик трансформації захворювання в тяжчі форми.

Основные аспекты физической терапии детей с бронхиальной астмой

Т. Е. Шумная, С. Н. Недельская, Е. Л. Михалюк, С. Н. Малахова, Э. Ю. Дорошенко, Е. Е. Черненко, М. А. Шишкин, И. В. Шаповалова

Цель работы – изучение клинических особенностей течения бронхиальной астмы и эффективности лечебных мероприятий с использованием средств физической терапии у детей, проживающих в г. Запорожье и Запорожской области, учитывая их физическое развитие и показатели исходного вегетативного тонуса и вегетативного обеспечения.

Материалы и методы. В соответствии с поставленной целью, I группу наблюдения составили 87 детей с бронхиальной астмой (БА), проживающие в г. Запорожье, из них 57 мальчиков и 30 девочек; II группа – 40 детей с БА из Запорожской области, из них 24 мальчика и 16 девочек. Для сравнения обследовали 56 практически здоровых детей (31 мальчик и 25 девочек), составившие контрольные группы (КГ). Так, из них 29 детей (16 мальчиков и 13 девочек) из г. Запорожья вошли в КГ I, 27 детей (15 мальчиков и 12 девочек) из Запорожской области – в КГ II. Средний возраст обследованных детей составил $11,40 \pm 3,68$ года. Для оценки эффективности физической терапии у детей с БА проведено их катamnестическое наблюдение не менее 2 лет. Статистическая обработка данных проведена с использованием общепринятых методов вариационной статистики лицензионного пакета программ Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результаты. Бронхиальная астма у детей, независимо от места проживания, характеризовалась легким и среднетяжелым персистирующим течением у 50,57 % и 40,23 % городских, а также у 47,50 % и 45,00 % областных пациентов с обструктивным типом нарушения бронхиальной проводимости. Физическое развитие детей с БА, жителей районных центров, чаще характеризовалось гармоническим физическим развитием (85,00 %), чем городских пациентов (56,32 %) ($p < 0,05$), а дисгармоническое преобладало у городских (43,68 %) и реже отмечено у областных (15,00 %) пациентов, преимущественно у мальчиков (59,65 % против 16,67 %, $p < 0,05$). У всех детей с БА, в отличие от здоровых из группы контроля, достоверно реже зарегистрирована эйтония (34,48 % и 42,50 % соответственно), чаще – симпатикотония (33,33 % и 32,50 % соответственно) и ваготония (32,18 % и 25,00 % соответственно) с достоверным отличием от группы контроля у областных детей с БА по гиперсимпатикотоническому варианту вегетативного обеспечения, у городских – по симпатикостеническому, астеносимпатическому и гипердиастилическим вариантам.

Выводы. Использование физической терапии при лечении детей с БА позволило достоверно снизить частоту жалоб, симптомов заболевания, ускорить ремиссию, увеличить ее длительность до 24 месяцев и снизить риск трансформации заболевания в более тяжелые формы.

Ключевые слова:

физическая терапия, бронхиальная астма, физическое развитие, вегетативный тонус, вегетативное обеспечение, дети.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 206-214

At the current stage, the international statistics show that the incidence of bronchial asthma among the children of both Europe and America ranges from 4.5 % to 10.0 %. Today in all countries diagnosis and treatment of bronchial asthma are carried out in accordance with the recommendations of the Global Initiative for Asthma, GINA 2017, and the personified approach to the treatment of severe courses of bronchial asthma involves the use of biological agents as well [1–3].

However, sometimes the use of medication alone does not allow achieving full control of the disease, and even more often the patient's full dependence on the use of drugs is observed. That is, already with the achievement of long-term control over bronchial asthma, with the reduction of the amount of therapy and return to a lower degree of treatment, the practitioner and the patient face the problem of recurrence of symptoms of bronchial asthma exacerbation and return to pre-treatment. Thus, having achieved control at high doses of inhaled glucocorticosteroids or medications for combined baseline control therapy, the transition to monotherapy or low doses of steroids is accompanied by a so-called drugs cessation syndrome. Bronchial asthma is a "heterogeneous disease", with a multiplicity of pathogenetic links forming a chronic inflammation of the bronchi, which leads to bronchospasm and is characterized by various phenotypes [4]. In addition, from the point of view of pathological physiology, bronchial asthma refers to adaptation disease [5].

Therefore, we paid attention to the application of physical therapy in patients with bronchial asthma that allow reflexively to achieve bronchodilation, normalize disorders of vegetative tonus and naturally affect the physiology of the processes of adaptation of the child.

Aim

The study of clinical features of the course of bronchial asthma and the study of the effectiveness of the use of therapeutic measures with the involvement of physical therapy in children living in Zaporizhzhia and from the Zaporizhzhia region, taking into account their physical development and indices of the initial vegetative tonus and vegetative provision.

Materials and methods

According to the set task, the first group of observation included 87 children with bronchial asthma (BA) living in Zaporizhzhia, 57 of which were boys and 30 girls, and the second group consisted of 40 children with BA from the Zaporizhzhia region, 24 of which were boys and 16 girls. As a comparison, 56 practically healthy children (31 boys and 25 girls) who formed the control groups (CGs) were examined. Thus, 29 of them (16 boys and 13 girls) from Zaporizhzhia made the CGI and 27 children (15 boys and 12 girls) from Zaporizhzhia region were included in CGII. The average age of the examined children was 11.40 ± 3.68 years. To evaluate the effectiveness of physical therapy in children with bronchial asthma, their catamnestic observation has been conducted for at least 2 years.

Clinical and instrumental examination to determine the patient's condition and peculiarities of the disease course included the collection of complaints, anamnesis of the disease and life, physical examination, anthropometry, measurement of blood pressure, registration of spirometry and was conducted in the conditions of the clinical base of the Pediatrics Department of the Zaporizhzhia State Medical

Table 1. Indicators of the function of external respiration in children (Me (Q25–Q75))

Groups of children with BA	VC (l)	FVC (l)	FEV1 (l)	FEV1/FVC%	MEF25 (l/s)	MEF50 (l/s)	MEF75 (l/s)
I n = 87	3.00 (2.32–3.51)	2.82 (2.18–3.48)	2.24 (1.78–2.75)	79.73 (65.36–89.5)	3.64 (2.3–4.48)	2.55 (1.85–3.29)	1.70 (1.01–1.97)
CGI n = 29	4.75 (3.89–4.99)	4.35 (3.90–4.69)	4.06 (3.72–4.32)	93.45 (89.70–96.2)	6.89 (6.32–7.44)	5.91 (5.48–6.03)	3.57 (3.24–3.83)
P I – CGI	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	P AD – BA
Zaporizhzhia region							
II n = 40	3.18 (2.78–3.51)	3.15 (2.45–3.45)	2.20 (1.81–2.68)	81.55 (65.36–86.30)	3.49 (2.20–4.48)	2.67 (1.85–3.29)	1.70 (1.01–2.07)
CGII n = 27	4.64 (3.71–4.98)	4.14 (3.67–4.76)	4.1 (3.52–4.52)	92.9 (88.6–95.8)	6.89 (6.36–7.19)	5.72 (5.23–6.35)	3.67 (3.01–3.88)
P II – CGII	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

University – at the Allergology Department of the Zaporizhzhia City Children's Hospital № 5. A physical growth and development was studied by anthropometric measurements (weight, height, head and chest circumference). Tables of central distribution of the main anthropometric indicators for children were used to assess the physical growth. Pulmonary function tests (PFT) were performed on a computer complex with adapted software "Spirokom" TU U 33.1-02066769-005-2002 (Kharkiv). The autonomic nervous system baseline tone was identified according to A. M. Vane (1987) table. The autonomic nervous system activity was assessed by a conventional procedure (N. A. Belokon, M. B. Kuberg, 1987). Statistical data processing was performed by commonly used methods of variation statistics of the licensed software package Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). The normal distribution was checked using the Shapiro-Wilk test. When comparing statistical aggregates, parametric (with normal distribution of values) or nonparametric (in the distribution of values other than normal) statistical methods were used. Thus, the median and interquartile intervals were calculated, the two independent groups were compared according to the Mann-Whitney test, by criterion χ^2 , "Fisher exact p, two-tailed", and "2 × 2 Table", and dependent on Wilcoxon's criterion, with $P < 0.05$ the differences were considered statistically admissible.

Results

The analysis of the clinical picture in the examined children with BA showed that regardless of place of residence, about one third of children were hospitalized during the period of exacerbation of the disease, namely 28.74 % of those examined children from Zaporizhzhia and 27.50 % from Zaporizhzhia region. In the remission period 71.26 % and 72.50 % of children with BA, from city and region, respectively, consulted the allergist for an annual check-up. By the clinical course and severity, bronchial asthma was predominantly characterized by a mild and moderate persistent flow (in 50.57 % and 40.23 % of urban and 47.50 % and 45.00 % of regional patients) (Fig. 1).

For further investigation of the function of external respiration (FER) in this group of children, a spirographic study has been conducted and the volumetric and high-speed FER values were determined. Determination of FER parameters occurred according to the requirements of ATS PFT Committee [6]. Taking into account that dynamic pulmonary and volume flows are measured during the forced exhalation therefore when the maximum effort is applied

during the respiratory maneuver, from three attempts of forced exhalation the better one of the obtained values was selected and analyzed. Then, a comparison was made with the individual norm, which was calculated for each patient, taking into account age, sex, and height [7].

The stage of functional disorders was evaluated according to generally accepted indicators: volume and speed parameters of forced exhalation: vital capacity of the lungs (VC); the forced vital capacity of the lungs (FVC), the absolute (FEV1) and the relative (FEV1/FVC) volume of forced exhalation during the first second, the maximal instantaneous expiratory flow (MEF) 25 %, 50 %, 75 %, (MEF 25, MEF 50, MEF 75). The practical assessment of the degree of indicators reduction was carried out on the basis of gradations of normal values and deviations from the norm of the main indicators of the curve "loop flow – volume". If necessary and / or in the absence of signs of reverse bronchial obstruction, a functional-pharmacological test of 200 µg or 400 µg (depending on the child's age) of salbutamol (ventolinum) was performed. Volumetric and high-speed FERs are presented in Table 1.

Registered data showed that in children with bronchial asthma both from Zaporizhzhia, and Zaporizhzhia region there was a decrease in all indicators of FER. It should be noted that although the obstructive type of violation of FER predominated in this group of children, in rare cases a restrictive or mixed type of respiratory failure there was, and in the structure of violations of bronchial patency, only light and moderate disorders prevailed. In children with bronchial asthma, irrespective of place of residence, there occurred a uniform decrease in all indicators of MEF, which testified to the total type of bronchial obstruction. However, among children there were also patients with no changes in parameters of the parameters of the external respiration found even after a short-acting beta-agonist pharmacological test, or the reaction was somewhat ambiguous, while the wide limits of the norm in assessing pulmonary tests made complicated the determination of minimal deviations. Thus, among the urban children with asthma, no FER changes were detected in 15.20 % of children and among regional ones – in 16.38 % ($P > 0.05$). Consequently, the conducted analysis of the results of the spirographic examination of children in general showed that the disorders of the function of external respiration are characteristic for children with bronchial asthma and do not depend on the place of children's residence.

For assessment objectification of the somatic state of children with bronchial asthma and reflection of physiological processes occurring in the body, we analyzed the state of

physical development of the examined children, which most significantly reflected the general health and physiological processes occurring in the child's body. To characterize the physical development of children we calculated the most informative indicators – height, weight, chest measurement, which was compared with age standards. It was found that average physical development, or mesosomatic somatotype, was registered in 50.57 % of sick children from the city and in 82.51 % – from the region (Table 2). Physical development above average (macrosomatic somatotype) was detected at a frequency of 36.78 % in urban children versus 10.00 % of regional children with asthma.

Only the physical development below the average (microsomatic somatotype) level was significantly more often registered in urban than in regional children with allergic diseases (12.64 % vs 5.00 %). Assessment of the harmony of the physical development of the examined children is presented in Table 3. Children with BA, which grew in the conditions of district centers, had more harmonious physical development (85.00 %) than patients from the city (56.32 %) ($P < 0.05$), and the disharmony, on the contrary, prevailed in urban (43.68 %) and was less often found in regional (15.00 %) patients, mainly in boys (59.65 % vs 16.67 %, $P < 0.05$).

The conducted analysis of the indicators of the autonomic nervous system showed that all children with bronchial asthma, irrespective of their place of residence, in contrast to healthy ones, were significantly less likely to be registered in the eutonia, and more often sympathicotonia and vagotonia (Fig. 2). Namely, the eutonia was recorded in 34.48 % of urban patients and in 42.50 % of the regional patients, significantly less often than in urban healthy people (93.10 %) and in regional healthy people (88.89 %).

Regardless of the place of residence, sympathicotonia was significantly more often registered in patients with 33.33 % and 32.50 % than in healthy children (3.45 % and 3.70 %), respectively, in the city and in the region, which was mainly due to cerebral ergotropic, humoral and metabolic influences. Vagotonia, indicating the presence of the humoral way of central regulation with the intensity of adaptation and adaptation mechanisms, was recorded in 32.18 % of urban and 25.00 % of regional children with asthma, more often than in healthy children in Zaporizhzhia (3.45 %) and Zaporizhzhia region (7.41 %).

For the complete description of vegetative homeostasis, we have analyzed the vegetative provision in the examined children. Comparative characteristics of vegetative provision in patients and healthy children, depending on the place of residence are presented in Fig. 3.

In assessing vegetative provision reflecting the support of the optimal level of functioning of the autonomic nervous system, it was found that, unlike healthy children, normal vegetative provision was found only in 12.64 % and 15.00 % of children with BA from Zaporizhzhia and Zaporizhzhia region against 86.21 % and 85.19 % of healthy urban and regional residents.

In patients, regardless of their place of residence, all types of vegetative provision were available. A reliable difference with the control group was observed in the registration of excessive inclusion of the sympathicoadrenal system, which was characterized by a hypersympathicotonic version of vegetative provision, only in children from the Zapo-

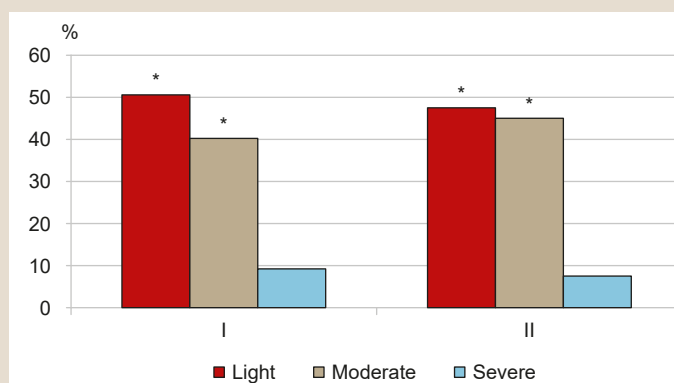


Fig. 1. Stages of severity of persistent bronchial asthma in children.

*; $P < 0.05$, the reliability of the difference within each group of patients examined between the mild to moderate and severe severity of the disease.

Table 2. Physical development of children with allergic diseases (abs / %)

Diagnosis	Children	n	Low ¹	Medium ²	High ³
Zaporizhzhia city					
BA	Girls	30	5 / 16.67	21 / 70 ^{1,3}	4 / 13.33
	Boys	57	6 / 10.53 ³	23 / 40.35 ¹	28 / 49.12
	Total number	87	11 / 12.64 ³	44 / 50.57 ¹	32 / 36.78
Zaporizhzhia region					
BA	Girls	16	1 / 6.25	13 / 81.25 ^{1,3}	2 / 12.5
	Boys	24	1 / 4.17	21 / 87.5 ^{1,3}	2 / 8.33
	Total number	40	2 / 5	33 / 82.5 ^{1,3}	4 / 10
P_B city-region			>0.05	<0.05	>0.05
P_T city-region			>0.05	<0.05	<0.05

^{1,3}; $P < 0.05$ – the significance of the differences between groups of children with low and high physical development; P_B : the significance of the differences between boys from the city and region, P_T : the significance of the differences between all the children examined from the city and region.

Table 3. Assessment of the harmony of physical development of children with allergic diseases (abs / %)

Diagnosis	Children	n	Harmonic	Disharmonic
Zaporizhzhia city				
BA	Girls	30	26 / 86.67*	4 / 13.33
	Boys	57	23 / 40.35	34 / 59.65
	Total number	87	49 / 56.32	38 / 43.68
Zaporizhzhia region				
BA	Girls	16	14 / 87.5*	2 / 12.5
	Boys	24	20 / 83.33*	4 / 16.67
	Total number	40	34 / 85.00*	6 / 15.00
P_B city-region			<0.05	<0.05
P_T city-region			<0.05	<0.05

*; $P < 0.05$ – the significance of the differences between groups of children; P_B : the significance of the differences between boys from the city and region, P_T : the significance of the differences between all examined children from city and region.

rizhzhia region (32.5 % vs 3.7 %). Children with BA, living in Zaporizhzhia, had sympathetic asthenia (16.09 %) and asthenosympathetic (19.54 %) variants of vegetative provision more often than healthy children (0.00 % and 3.45 %). The most disadaptable version of vegetative provision (hyperdiastolic) occurred in 21.84 % of patients in the city and wasn't registered at the appropriate control group.

Subsequently, during the treatment and physical therapy of children with BA, the patients were divided into two observation groups (OG): the first group (OG1) included 50

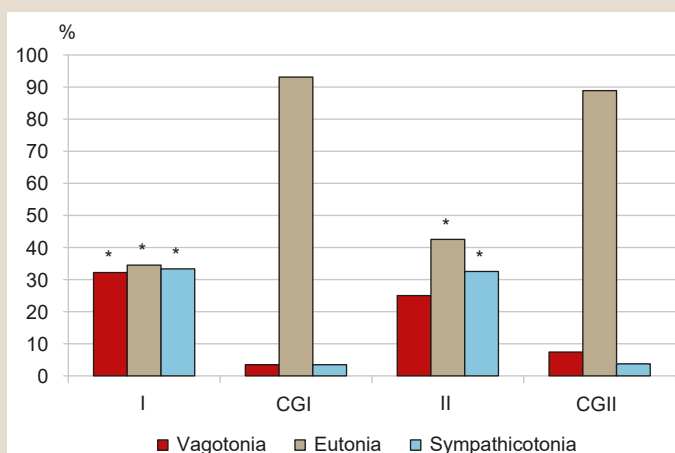


Fig. 2. Outgoing vegetative tone in children.

*: $P < 0.05$ when compared to healthy ones.

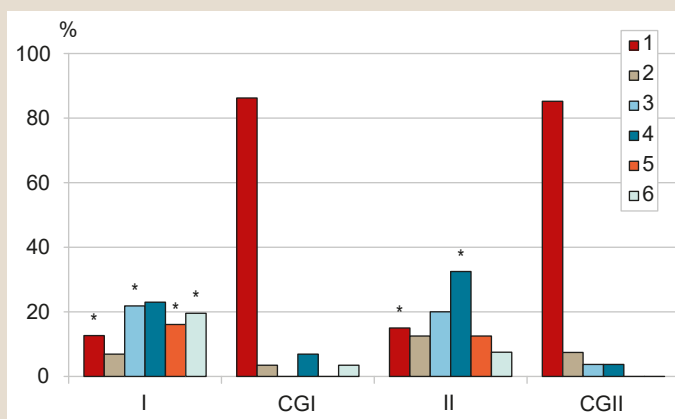


Fig. 3. Vegetative provision in children.

1: normal; 2: asympthicotonic; 3: hyperdiastolic; 4: hypersympthicotonic; 5: sympathicoasthenic; 6: asthenosympthitic; *: $P < 0.05$ – in comparison with healthy children from control groups.

children who were receiving basic control therapy based on the "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical aid", approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 868 dated 08.10.2013 and recommendations of the Global Initiative for Asthma, GINA 2017; the second group (OG2) included 77 children who received basic medical control therapy and physical therapy.

Physical therapy included non-medicated methods of treatment, namely: breathing exercises, therapeutic physical exercises, cold water treatment, health resort (mountain-climatic) treatment with speleotherapy, which are capable of increasing the adaptive-compensatory possibilities of the child's body, reducing the sensitivity of irritative receptors to the effect of overcooling, excessive moisture or drying, to stabilize the membranes of mast cells to factors that cause non-specific degranulation, to normalize the function of the autonomic nervous system and blood supply to the tissues, contribute to the mobilization of protective-adaptive processes, accelerate the regression of chronic allergic inflammation. They combined well with baseline therapy and allowed to reduce the incidence of clinical manifestations of the disease and increase

the duration of the remission period. Physical therapy is described below [8,9].

Speleotherapy (halotherapy) is one of the most popular methods of Alternative medicine and it was used for bronchial asthma children. The main factors of halochambers environment are a finely dispersed sodium chloride aerosol as well as negative air ions. Halo-aerosol treatment efficacy on bronchial airways is due to the effect on inflammatory component and sputum rheological properties resulting in an increased mucociliary clearance velocity. The generally accepted duration of the procedure for bronchial asthma children, taking into account the disease severity and child's age, is 30 minutes with a gradual increase in time to 45–60 minutes within 20 days [10].

Physiotherapy exercises included performing exercises for flexion, extension, abduction, adduction, limb rotation, as well as trunk leaning and bending forward, especially for chest and abdominal muscles therapy training. The exercises were performed in both a vertical position and sitting on a chair or on a special stretch mat. A program per exercise depended on a patient's condition ranging from 4 to 10 sessions. Exercises and active ball games were involved. A session ended with a short relaxation between the physical activities. The following is a common complex of therapeutic gymnastics in bronchial asthma for school-age children.

1. Starting position (SP) – standing, feet together, arms down by sides. Toe of foot touching the floor behind simultaneously raising hands forward and up with palms inward, backbend – inhale, arm down by the sides slowly – exhale. To pronounce a drawl sound M-M-M during expiration with a closed mouth. To repeat 4–5 times.

2. SP – the same, legs apart, arms down by sides, raising arms fore-inward – inhale, toe touch bending slowly, swinging in a flexed position (body with hips flexed, legs straight, knees locked!), several toe touches – exhale. To pronounce a sound Z-Z-Z during expiration. To repeat 3–4 times.

3. SP – the same, legs astride, lifting up arms with a gymnastic stick. Inhale – trunk, arms and stick lean left – exhale. To take the SR – inhale, the same lean right – exhale. To pronounce a drawl sound U-H-H-H during expiration. To repeat 3–4 times on either side.

4. SP – lying flat on back (on the mat), stretched legs, arms by sides. Inhale – to bend knees, wrap straight arms around knees and press to chest – exhale. To pronounce a drawl and loud sound P-F-F-F during expiration. To repeat 3–4 times

5. SP – the same, joined legs, arms overhead (lying on the mat). Inhale – straight-arm swing and a sitting position moving, to stretch forward trying to touch toes – drawling exhale with a simultaneous loud sound B-A-A-H-H-H-H pronunciation. To repeat 3–4 times.

6. SP – standing, feet together, arms down by sides. Rising on toes, shoulders backward, palms outward, backbend – inhale. To take the SR – exhale with a drawl sound Sh-Sh-Sh pronunciation. To repeat 4–5 times.

7. SP – the same, feet together, arms down by sides, then arms to side-up, backbend – inhale, slow squat, wrap arms around knees and press to chest, neck bend – exhale pronouncing loudly a sound O-H-H-H. To repeat 8–10 times.

8. Walking quietly around the room, nasal freely breathing – 2–3 minutes.

9. SP – sitting back on a chair, arms down by sides, muscles relaxed. Arms to the sides, backbend – inhale, arms folded across the chest slowly pressing, to tuck stomach in, neck bend – exhale. Drawing exhale, purse lips, up to full exhalation with a sound F-F-F pronunciation. To repeat 4–5 times.

Vibration therapeutic massage or total body massage was also used. A neck-collar or spine massage was performed in concomitant sympathicotonia, while a lower extremity and abdominal massage – in vagotonia. The course of treatment consisted of 15–20 sessions. Chest massage included percussion, vibration and postural drainage. During a bronchial asthma attack, the massage involved the chest wall muscles and intercostal spaces as well as abdominal muscles. In addition, the treatment and rehabilitation complex included the influence of decimeter-range electromagnetic waves and high-frequency therapy on the areas of pulmonary hilum projection [10].

The most effective respiratory exercise that reflexively contributed to the expansion of bronchi was slow inhalation of air through the nose and its slow exhalation through the mouth with pronouncing sizzling or buzzing sounds “SH”, “F”. The most effective breathing exercises contributing to reflex bronchodilation were slow nasal inhalation slow exhalation through the mouth pronouncing fricative or buzzing sounds “Sh”, “Zh”. The standard “sound gymnastics” consisted of special exercises involving sound pronunciation. A “closed groan” – “mmm” and purifying exhalation – “pff” were performed at the beginning of the sound gymnastics. The vocal cord vibration is transmitted to the trachea, bronchi, lungs, chest resulting in constricted bronchi and bronchioles relaxation during the “sound gymnastics”. The “sound gymnastics” as aimed at developing the inhalation-to-exhalation ratio of 1 : 2. The “sound gymnastics” consists of nasal inhale (1–2 seconds), pause (1 second), active exhale through the mouth (2–4 seconds), pause (4–6 seconds). In addition to “sound gymnastics”, children were asked to breathe into a vessel filled with water through a thin tube, to inflate balloons or bubbles in order to improve ventilation as well as to encourage and enhance the breathing exercises performance [10].

Physiotherapy included physical exercises for flexion, extension, torsion adduction and abduction, limbs, and tilting forward and sideways, especially for strengthening the chest and abdominal muscles. Exercises were carried out both in an upright position, and sitting on a chair or on a special carpet. The number of repetitions of the exercises depended on the patient's condition, but on average ranged from 4 to 10. The exercises with balls and active ball games were involved. Between the exercise loads there was a relaxing short rest. The “vibrational” therapeutic massage or a general massage was also carried out. With the underlying sympathicotonia, a massage was done on the cervico-collar area or spine, with vagotonia the massage of the lower extremities and abdomen was carried out. The course of treatment consisted of 15–20 procedures.

Hydrotherapeutic procedures were also performed for BA children rehabilitation depending on the baseline autonomic nervous system tone [11].

Domiciliary we used dousing with water, rubdown, contrasting shower and subsequent rubbing with a rough towel and developing resistance to cold.

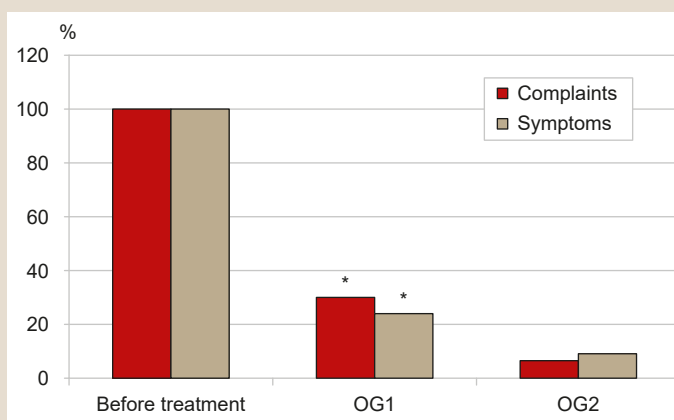


Fig. 4. Dynamics of complaints and bronchial asthma symptoms frequency in children before and after medical and physical therapy measures.

*: $P < 0.05$ – in comparison with the corresponding observation group.

The main principle of developing resistance to cold was cold water treatment, as the most effective form of increasing the overall resistance of the organism. The irritating effect of water on skin receptors and blood vessels has a strengthening effect, increasing the general resistance of the body to cold. Hydrotherapeutic procedures stimulate metabolism, toning up the cardiovascular and nervous systems. By the intensity of health effect on the body, hydrotherapeutic procedures can be arranged in the following order: washing, rubbing, dousing with water, shower, bathing.

Washing of face, hands, neck and chest is with water at temperature from $+28^{\circ}\text{C}$ to $+24 \dots +20^{\circ}\text{C}$.

Wet rubbing has been carried out after dry rubbing for 5–7 days. Wet wiping is considered as the best to be done in the morning hours with a general hygienic purpose. Hands, chest, abdomen, back, buttocks, legs are rubbed to reddening with a wet flannel or a soft woolen glove (the limbs should be rubbed from the periphery to the center), followed by rubbing with a dry towel. The recommended temperature for children of 2–4 years is within fluctuations from $+32 \dots +33^{\circ}\text{C}$ to $+24 \dots +25^{\circ}\text{C}$, for children of 5–7 years it is from $+30 \dots +32^{\circ}\text{C}$ to $+20 \dots +21^{\circ}\text{C}$, for schoolchildren – from $+30$ to $+17 \dots +18^{\circ}\text{C}$. The duration of the procedure is 2–5 minutes with the course length of 1.5–2.0 months.

Dousing with water. After a hygienic bath the child should be poured over with 2–3 liters of water at a lower temperature. By lowering the water temperature by 1°C every 4–5 days, it should be reduced from $+35 \dots +36^{\circ}\text{C}$ to $+25^{\circ}\text{C}$. With the time it is possible to recommend conducting independent water dousing with gradual decrease of water temperature to $+19 \dots +20^{\circ}\text{C}$. Afterwards the child should be rubbed with a dry towel.

Shower is carried out to children after a course of wet rubbing. The water temperature should be pleasant for a child. Duration of the procedure should be from 1.0–1.5 minutes for babies of the first two years of life to 3–5 minutes for older children. Initial water temperature is $+36^{\circ}\text{C}$ with a decrease of 1°C every 5–7 days to $+28^{\circ}\text{C}$.

Swimming activities should be carried out in 1.0 to 1.5 hours after eating. Swimming should be preceded by a light

massage and exercises for the limbs simulating the swimmer's movements (10 to 15 movements in 20–30 seconds). The swimming procedure gradually increases from 10–15 minutes to 40–50 minutes with the simultaneous decrease in water temperature from +36 ... +37 °C to +22 ... +23 °C (decrease by 1 °C every 4–5 days). When swimming, you must follow the principle of graduality.

In addition during the remission period of the disease, except for swimming, the following was recommended: skiing, skating, riding bicycles, dosed walking and, if possible, health resort (mountain-climatic) treatment with speleotherapy.

The effectiveness of the treatment and physical therapy measures was evaluated according to the dynamics of complaints and symptoms of the clinical course of asthma in children (Fig. 4).

According to the observation data, after the treatment and physical therapy measures in children with allergic diseases, complaints and clinical manifestations of the disease were reliably regressed in the dynamics.

It was noted that in children of the OG1 group remission lasted from 6 to 12 months with 66 % of the therapy effectiveness and in children of the OG2 group up to 24 months with 89.6 % of the therapy effectiveness, whereby the high efficiency of treatment and physical therapy measures in the OG2 group was due to both the long absence of clinical manifestations of allergic diseases, and the normalization of indicators of spirographic research, indicators of physical development, initial vegetative tonus and vegetative provision in children with bronchial asthma.

Thus, the use of physical therapy in the treatment of children with bronchial asthma, which allowed to increase the efficiency of conventional basic therapy with a decrease in complaints and symptoms, increase in the length of the remission period and a reduction in the risk of transformation of the disease in more severe forms, gave grounds to recommend it for use in pediatric practice.

Discussion

The conducted analysis of the scientific articles review on the issue of using physical therapy in the treatment of patients with asthma showed that physical therapy, which included gymnastic exercises, breathing exercises, manual therapy and other physiotherapeutic methods in postural position, along with pharmacotherapy decreased the frequency daytime BA symptoms from 94.0 % to 28.0 %; at night from 54.7 % to 7.1 %; leading to a frequency decrease in the use of bronchodilators, improvement of spirometry, peak flow measurements, and advance in life quality and disease control [12,13].

As well as in our study, V. Polkovnyk-Markova, L. Dugina have noted that 31.9 % of children with asthma had disharmonious physical development, mainly with a decrease in adaptive reserves of respiratory and cardiovascular systems, which required inclusion in therapy of physical therapy methods using breathing exercises, special physical exercises and games [14].

The organization of physical therapy of children with bronchial asthma, carried out on the basis of the integrated use of natural therapeutic factors, medication and non-medication therapy and other methods, includ-

ing physical therapy, is widely covered in the works of B. V. Dykyi, M. V. Rostock-Reznikov and N. A. Lian, M. A. Khan, and the effectiveness of physiotherapy treatment methods in patients with asthma is considered in the article of Marjolein L. J. Bruurs, Lianne J. van der Giessen, Heleen Moed [8,15,16].

Pieshkova O. V., Avramenko O. M., Mitko O. V., Tretyak L. O. also proved the positive influence of physical therapy in the examined girls, which included medical gymnastics and respiratory exercises with elements of general and local muscle relaxation, nasal breathing, therapeutic massage, physiotherapy, autogenous training and procedures developing resistance to the cold, on indicators of breast circle and excursions, respiratory rate, heart rate, arterial systolic and pulse pressure parameters, vital lung capacity, inspiratory rate, indicators of Stange's and Genci's test samples [17].

Statiyev S.I. also analyzed the effects of physical therapy on the respiratory system of children with bronchial asthma and proved the effectiveness of this therapy, but warned that gymnastics classes would only produce effect if they were systematic and regular [18].

Conclusions

1. Bronchial asthma in children, irrespective of place of residence, clinical course and severity, was characterized by a mild and moderate persistent course in 50.57% and 40.23 % of urban and 47.50 % and 45.00 % of regional patients with obstructive type of violation of bronchial conduction.

2. Physical development of children with bronchial asthma, grown up in the conditions of district centers, had more often harmonious physical development (85.00 %) than patients from the city (56.32 %) ($P < 0.05$), and, on the contrary, disharmonious prevailed in urban patients (43.68 %) and was less common in regional (15.00 %) patients, mainly in boys (59.65 % vs. 16.67 %, $P < 0.05$).

3. In all patients with bronchial asthma, unlike healthy children from control group, eutonia (34.48 % and 42.50 %) was rarely recorded but more often sympathicotonia (33.33 % and 32.50 %) and vagotonia (32.18 % and 25.00 %) with a significant difference with the control group of the regional children with asthma for the hypersympathicotonic version of vegetative provision and in urban areas for sympathoasthenic, asthenosympathetic and hyperdiastolic variants.

4. The use of physical therapy in the treatment of children with bronchial asthma has significantly reduced complaints, disease symptoms, accelerated remission and increased its duration to 24 months and reduce the risk of transformation of the disease into more severe forms.

Prospects for further researches. In the future, we plan to investigate the impact of the combined physical therapy on the indicators of cellular and humoral immunity of children both with bronchial asthma and other allergic diseases.

Funding

The presented research is a fragment of the scientific and research work of the Department of Faculty Pediatrics of

Zaporizhzhia State Medical University: "Optimization of differential diagnostics and treatment of allergic and other diseases in children of different ages" (state registration number 0118U004254), 2018–2022 years.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.09.2019
Після доопрацювання / Revised: 02.10.2019
Прийнято до друку / Accepted: 21.10.2019

Information about authors:

Shumna T. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Nedelska S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
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.
Malakhova S. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Doroshenko E. Yu., PhD, DSc in Physical Education and Sports, Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Chernenko O. Ye., PhD in Physical Education and Sports, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Shyshkin M. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Shapovalova I. V., PhD in Pedagogic Sciences, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Шумна Т. Є., д-р мед. наук, професор каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Недельська С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Михалюк Є. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Малахова С. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Дорошенко Е. Ю., д-р наук із фізичного виховання та спорту, професор каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Черненко О. Є., канд. наук з фізичного виховання та спорту, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Шишкін М. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Шаповалова І. В., канд. пед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Шумная Т. Е., д-р мед. наук, профессор каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Недельская С. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Михалюк Е. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Малахова С. Н., канд. мед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Дорошенко Э. Ю., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, профессор каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Черненко Е. Е., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Шишкин М. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Шаповалова И. В., канд. пед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] (2017). Hlobalna stratehiia likuvannia ta profilaktyky bronkhialnoi astmy (Global Initiative for Asthma, GINA), perehliad 2017 r. Rozdil 4. Likuvannia pohirshennia perebihu ta zahostrennia bronkhialnoi astmy (u doroslykh, pidlitkiv i ditei starshykh za 6 rokiv) [Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Global Initiative for Asthma, GINA), updated 2017. Chapter 4. Magement of Worsening Asthma and Exacerbations (Adults, Teens, and Children older than 6 Years)]. *Astma ta alerhiia*, (3), 72-83. [in Ukrainian].
- [2] Papadopoulos, N. G., Čustović, A., Cabana, M. D., Dell, S. D., Deschildre, A., Hedlin, G., Hossny, E., Le Souëf, P., Matricardi, P. M., Nieto, A., Phipatanakul, W., Pitrez, P. M., Pohunek, P., Gavornikova, M., Jaumont, X., & Price, D. B. (2019). Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatric Allergy and Immunology*, 30(1), 7-16. <https://doi.org/10.1111/pai.12990>
- [3] Just, J., Deschildre, A., Lejeune, S., & Amat, F. (2019). New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. *Pediatric Allergy and Immunology*, 30(2), 159-171. <https://doi.org/10.1111/pai.13007>
- [4] (2017). Kyshenkovie kerivnytstvo z likuvannia i profilaktyky bronkhialnoi astmy (u doroslykh i ditei starshe 5 rokiv) Global Initiative for Asthma – GINA, perehliad 2017 r. [Pocket Guide for Asthma Magement and Prevention (for Adults and Children older than 5 Years) Global Initiative for Asthma – GINA, updated 2017]. *Astma ta alerhiia*, (2), 43-56. [in Ukrainian].
- [5] Yastrebov, A. P. (Ed.). (2018). *Patofiziologiya neuroendokrinnoi sistemy- [Pathophysiology of the Neuroendocrine System]*. UGMU. [in Russian].
- [6] Culver, B. H., Graham, B. L., Coates, A. L., Wanger, J., Berry, C. E., Clarke, P. K., Hallstrand, T. S., Hankinson, J. L., Kaminsky, D. A., MacIntyre, N. R., McCormack, M. C., Rosenfeld, M., Stanojevic, S., & Weiner, D. J. (2017). Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196(11), 1463-1472. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1981st>
- [7] Jat, K. R. (2013). Spirometry in children. *Primary Care Respiratory Journal*, 22(2), 221-229. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2013.00042>
- [8] Dykyi, B. V., & Rostoka-Reznikova, B. V. (2013). *Nemedykamentozni metody v reabilitatsii khvorykh na bronkhialnu astmu [Non-drug methods in rehabilitation of patients with bronchial asthma]*. Uzhhorod. [in Ukrainian].
- [9] Golubev, V. L. (Ed.). (2010). *Vegetativnye rasstroistva: klinika, diagnostika, lechenie [Vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment]*. Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. [in Russian].
- [10] Mykhaliuk, Ye. L., & Reznichenko, Yu. H. *Osoblyvosti fizychnoi reabilitatsii v pediatrii [Characteristics of pediatric physical rehabilitation]*. ZSMU. [in Ukrainian].
- [11] Borysova, T. P., & Abaturov, A. E. (2018). Klinicheskie proyavleniya i korektsiya vegetativnoi disfunktsii u detei i podrostkov [Clinical

- manifestations and correction of autonomic dysfunction in children and adolescents]. *Zdorov'e rebenka*, 13(6), 588-594. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.6.2018.143165> [in Russian].
- [12] Astafieva, N., Kobzev, D., Gamova, I., Perfilova, I., & Udovichenko, E. (2011). Physical rehabilitation in asthma management. *European Respiratory Journal*, 38(Suppl. 55), Article 4803.
- [13] Laurino, R., Barnabe, V., Saraiva-Romanholo, B., Stelmach, R., Cukier, A., & Nunes, M. (2012). Respiratory rehabilitation: a physiotherapy approach to the control of asthma symptoms and anxiety. *Clinics*, 67(11), 1291-1297. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(11\)12](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(11)12)
- [14] Polkovnyk-Markova, V., & Dugina, L. (2016). Use motion games in exercise with children with bronchial asthma. *Slobozans'kij nauko-vo-sportivnij visnik*, (1), 54-58.
- [15] Lyan, N. A., & Khan, M. A. (2016). Meditsinskaya reabilitatsiya detei s bronkhial'noi astmoi [Medical rehabilitation of children with bronchial asthma]. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*, (2), 7-20. [in Russian].
- [16] Bruurs, M. L. J., van der Giessen, L. J., & Moed, H. (2013). The effectiveness of physiotherapy in patients with asthma: A systematic review of the literature. *Respiratory Medicine*, 107(4), 483-494. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.12.017>
- [17] Peshkova, O., Avramenko, O., Mitko, H., & Tretyak, L. (2013). Kompleksna fizychna reabilitatsiia ditei pry bronkhialnii astmi ii stupenia tiazhkosti na statsionarnomu etapi [Complex physical rehabilitation of children at bronchial asthma of II of the stage of weight on the stationary stage]. *Slobozhanskyi nauko-vo-sportyvnyi visnyk*, (2), 134-144. [in Ukrainian].
- [18] Statiev, S. I. (2010). Fizychna reabilitatsiia ditei molodshoho shkilnoho viku z bronkhialnoi astmoiu v umovakh dennoho statsionaru [Physical rehabilitation of primary school children with asthma in day hospital]. *Problemy fizychnoho vykhovannia i sportu*, (6), 125-127. [in Ukrainian].

Attention as the basic component of cognitive functions of the brain and its features in children with bronchial asthma

S. M. Nedelska^{*A,F}, O. Yu. Akulova^{B,C,D}, T. Ye. Shumna^{A,E}

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

Purpose. To study the characteristics of attention in children with bronchial asthma (BA) taking into account their sex differences, depending on the course, duration and control of the disease.

Materials and methods. A psychological test (the Bourdon correction test) was performed in 101 children (71 boys and 30 girls) with BA and 30 practically healthy children (17 boys and 13 girls) aged 10–17 years who represented a control group.

The test results were evaluated by the indicator S (sustained attention), calculated by the formula $0,5 \times N - 2,8 \times n/t$, where N – the total number of characters viewed by the child in 150 seconds; n – the number of errors; t – reaction time (150 seconds). The results obtained were processed using the software package Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Results. It has been determined that BA patients demonstrated a significantly higher number of errors than healthy children: $10,1 \pm 0,7$ versus $7,6 \pm 1,0$, indicating a decrease in the sustained attention. It has been established that the uncontrolled course of the disease negatively affected the level of S that was lower than in healthy children ($1,17 \pm 0,05$ vs. $1,32 \pm 0,06$) due to a decrease in attentional performance (404 ± 17 against 439 ± 19). Exacerbation and BA duration of more than 5 years led to a decrease in the level of S compared with the control group ($1,24 \pm 0,07$ vs. $1,32 \pm 0,06$, $P < 0,05$).

Depending on sex, the S score was lower in boys with BA than that in girls with BA and amounted to $1,23 \pm 0,03$ vs. $1,39 \pm 0,04$ ($P < 0,05$) due to low attention span. However, in girls with a controlled course of BA, the S indicator even exceeded the similar indicator of healthy girls ($1,52 \pm 0,07$ and $1,37 \pm 0,09$).

Conclusions. Bronchial asthma children, especially boys with uncontrolled course, exacerbation and disease duration of more than 5 years, displayed attention problems as a reduction in attention span and sustained attention that should be considered as moderate manifestations of cognitive impairments. Therefore, self-management education in bronchial asthma children needs to take into account the reduced attentional indicators, and medical correction of an underlying disease should be accompanied by social and psychological support for patients.

Key words:

attention, cognitive functions, cognitive impairment, bronchial asthma, children, Bourdon test.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (2), 215-219

*E-mail:

nedelskaya.sn@zsmu.
zp.ua

Увага як базова складова когнітивних функцій мозку та її особливості в дітей із бронхіальною астмою

С. М. Недельська, О. Ю. Акулова, Т. Є. Шумна

Мета роботи – вивчити особливості уваги в дітей із бронхіальною астмою (БА), враховуючи відмінності за статтю, залежно від перебігу, тривалості та контролюваності хвороби.

Матеріали та методи. Використовуючи коректурну пробу Бурдона, здійснили психологічне тестування 101 дитини (71 хлопчик і 30 дівчат), які хворі на бронхіальну астму, та 30 практично здорових дітей (17 хлопчиків та 13 дівчаток) із контрольної групи віком 10–17 років.

Результати проби оцінювали за показником S (стійкість уваги), який обраховували за формулою $0,5 \times N - 2,8 \times n/t$, де N – кількість знаків, які дитина переглянула; n – кількість помилок; t – час виконання завдання (150 секунд).

Результати опрацювали за допомогою пакета прикладних статистичних програм Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результати. Визначили, що кількість помилок у хворих на БА дітей вірогідно більша, ніж у здорових ($10,1 \pm 0,7$ проти $7,6 \pm 1,0$), що свідчило про зниження концентрації уваги. Неконтрольований перебіг захворювання негативно впливав на показник рівня стійкості уваги (S), який був меншим, ніж у здорових ($1,17 \pm 0,05$ проти $1,32 \pm 0,06$) внаслідок зниження продуктивності уваги (404 ± 17 проти 439 ± 19). Загострення і тривалість БА понад 5 років призводили до зниження показника стійкості уваги порівняно з групою контролю ($1,24 \pm 0,07$ проти $1,32 \pm 0,06$, $p < 0,05$).

У хлопчиків із БА показник S був нижчим, ніж у дівчат із БА і становив $1,23 \pm 0,03$ проти $1,39 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) внаслідок низької продуктивності уваги. У дівчат із контрольованим перебігом БА показник стійкості уваги навіть перевищував відповідний показник здорових дівчат ($1,52 \pm 0,07$ та $1,37 \pm 0,09$).

Висновки. У дітей, які хворі на БА (особливо хлопчиків) із неконтрольованим перебігом, загостренням і тривалістю хвороби понад 5 років, спостерігали розлади уваги, як-от зменшення обсягу та зниження стійкості уваги, котрі потрібно розглядати як помірні прояви когнітивних розладів. Навчання дітей прийомам самоконтролю БА необхідно здійснювати, враховуючи знижені показники уваги, а медична корекція основного захворювання має супроводжуватися соціально-психологічною підтримкою хворих.

Ключові слова:

увага, когнітивні функції, когнітивні порушення, бронхіальна астма, діти, проба Бурдона.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 215-219

Ключевые слова:

внимание,
когнитивные
функции,
когнитивные
нарушения,
бронхиальная
астма, дети, проба
Бурдона.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 215-219

Внимание как базовая составляющая когнитивных функций мозга и его особенности у детей с бронхиальной астмой

С. Н. Недельская, Е. Ю. Акулова, Т. Е. Шумная

Цель работы – изучить особенности внимания у детей с бронхиальной астмой (БА), учитывая отличия по полу, в зависимости от течения, длительности и контролируемости заболевания.

Материалы и методы. С использованием корректурной пробы Бурдона проведено психологическое тестирование 101 ребенка (71 мальчиков и 30 девочек) с бронхиальной астмой и 30 практически здоровых детей (17 мальчиков и 13 девочек) из контрольной группы в возрасте 10–17 лет.

Результаты пробы оценивали по показателю S (стойкость внимания), который высчитывали по формуле $0,5 \times N - 2,8 \times n/t$, где N – количество знаков, просмотренных ребенком; n – количество сделанных ошибок; t – время выполнения задания (150 секунд). Полученные данные обработаны при помощи пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результаты. Установлено, что количество сделанных ошибок у детей с БА достоверно выше, чем у здоровых ($10,1 \pm 0,7$ против $7,6 \pm 1,0$), что свидетельствовало о снижении концентрации внимания. Неконтролируемое течение заболевания негативно влияло на показатель уровня стойкости внимания (S), который был меньше, чем у здоровых ($1,17 \pm 0,05$ против $1,32 \pm 0,06$) за счет снижения продуктивности внимания (404 ± 17 против 439 ± 19). Обострение и длительность БА более 5 лет приводили к снижению показателя уровня стойкости внимания в сравнении с группой контроля ($1,24 \pm 0,07$ против $1,32 \pm 0,06$, $p < 0,05$). У мальчиков с БА показатель S был более низким, чем у девочек с БА и составил $1,23 \pm 0,03$ против $1,39 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) за счет низкой продуктивности внимания. У девочек при контролируемом течении БА показатели стойкости внимания были выше соответствующего показателя здоровых девочек ($1,52 \pm 0,07$ и $1,37 \pm 0,09$).

Выводы. У детей с БА (особенно мальчиков) с неконтролируемым течением, обострением и длительностью болезни более 5 лет, отмечены нарушения внимания в виде уменьшения объема и снижения стойкости внимания, что необходимо рассматривать как умеренные проявления когнитивных расстройств. Обучение детей приемам самоконтроля БА необходимо осуществлять, учитывая сниженные показатели внимания, а медицинская коррекция основного заболевания должна сопровождаться социально-психологической поддержкой больных.

Attention is the concentration of consciousness and its focusing on something that is important for a person [1]. Attention is not considered as an isolated, independent mental process. It is a component (often a trigger) of all cognitive functions of a person – higher mental functions of the brain, which provide information perception, analysis, processing, remembering, storage and exchange of information, construction and implementation of an action program [2]. The launch of all these types of thought processes involves attentional control.

Attention is characterized by the following parameters:

1. Attention span (volume) – the number of symbols processed simultaneously;
2. Concentration – the ability to focus attention on one or more particular target stimuli but to suppress reactions to other irrelevant stimuli;
3. Sustaining, this is characterized by the duration of concentration, the ability not to be distracted during a certain period of time;
4. Switching – the ability to change the focus of attention, to move from one type of work to another;
5. Allocation – the ability for simultaneous execution of multiple actions.

Attention disorders are defined as mild cognitive impairments, which are presented in the ICD-10 as a separate nosological group under the code F90.0 "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". The incidence of attention deficit hyperactivity disorder in children is 7.6–10.0 %, that are markedly understated data according to some authors [3–7]. Often, such features are diagnosed at a quite late stage in children, when symptoms have already occurred, which are close to the psychiatric spectrum nosology. In such cases, the asocial moments of cognitive impairment dominate or pronounced child school maladjustment manifests itself. Somaticall

healthy children are diagnosed with mild cognitive impairments which are taken into account, albeit sometimes insufficiently, in contrast to children with chronic somatic diseases including those with bronchial asthma (BA), remaining a "blank page" in pediatrics. [8,9]. There is no data on the prevalence and characteristics of the course of these "mixed" states, prognosis for cognitive impairments or somatic pathology. Methodological approaches to early diagnosis have not been developed due to the lack of interdisciplinary interaction between pediatricians, psychologists, neurologists, defectologists in the process of monitoring a child. In pediatrics, cognitive disorders have not yet been fully recognized and accorded the proper significance and, unfortunately, not viewed through the lens of clinical relevance for therapy and rehabilitation of a child with underlying diseases, particularly with BA.

It is also necessary to emphasize the special social significance of mild cognitive impairment, including attention deficit disorder with hyperactivity disorder for a child and his family [10]. Attention and memory are interrelated functions of a person's thinking, therefore a child with an attention deficit disorder has a hard time doing school subjects, may be a non-achiever, which leads to school maladjustment, poor relationships with peers, and negative attitude towards school, teachers, which in turn are compounded by family conflicts. This is the negative background that forms the changed personality with a high readiness for deviant behavior and other negative social consequences. That is the "unimportance" at first sight of such a medical and social defect as an attentional impairment and its non-diagnosability can have severe emotional, personal and social consequences for a child already struggling with such a serious illness as BA. All the above facts explain the need to address the problem of mild cognitive impairment, in particular, attention in BA children.

Aim

To study the characteristics of attention in children with BA taking into account their sex differences, depending on the course, duration and control of the disease.

Materials and methods

The medical-psychological tests were performed in the main study group of children (children with BA) and the control group (healthy children) using Bourdon test. The main study group was composed of 101 children (71 boys and 30 girls) aged 10–17 years with a diagnosis of BA, who received inpatient treatment at the Allergic Department of the City Multi-Profile Children's Hospital No. 5 in Zaporizhzhia.

The control group consisted of 30 practically healthy age- and sex-matched children (17 boys and 13 girls), with the absence of neurological, bronchial, pulmonary and cardiovascular diseases. The criteria for inclusion in the main study group were: age of 10–17 years, diagnosis of BA, absence of central nervous system (hypoxic, toxic, traumatic or inflammatory genesis) and focal brain pathology history, absence of complaints and manifestations of neurologic pathology according to neurological examination at the beginning of the study. Children with BA received traditional basic therapy based on the "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care", approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 868 dated 08.10.2013. The parents of all participants were given an explanation about the methods and scope of examination and voluntarily signed a written informed consent to participate in the study following the Declaration of Helsinki Principles, "Model Regulations of the Ethics Committees at health care settings which conduct clinical trials", approved by order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009. For the purpose of the study, children of the main group were tested twice – initially and repeatedly 3 months after the treatment. Bourdon correction test was performed using special forms with randomly placed letters in accordance with the generally accepted method [11]. This test made it possible to determine the following of the five characteristics of attention: attention span, concentration and sustaining. Sample results were evaluated based on the number of characters viewed and the number of crossed characters. The results of processing included:

1. Counting the number of characters viewed by the child in 150 seconds, which characterizes the attention span (volume).

2. Counting the number of errors made by the child in 150 seconds, which characterizes the sustained attention.

3. Calculation of S indicator (sustained attention), which characterizes the sustainability of attention and is a general indicator of the development level of two attentional characteristics in the child – the productivity and concentration. It reflects the impact of long-term work on sustained attention. This indicator was calculated by the formula:

$$0,5 \times N - 2,8 \times n/t,$$

where: S – sustained attention; N – the number of characters viewed by the child in 150 seconds; n – the number of errors made by the child in 150 seconds; t – reaction time (150 seconds).

Table 1. Indicators of attention in patients with bronchial asthma compared with healthy children according to the Bourdon test (M ± m)

Indicator	Children with bronchial asthma (n = 101)	Healthy children (n = 30)
Number of characters in 150 sec	438 ± 9	439 ± 19
Number of errors	10.1 ± 0.7*	7.6 ± 1.0
Indicator of S	1.27 ± 0.03	1.32 ± 0.06

*: the differences are significant between BA and healthy children (P < 0.05).

Given the absence of these three indicators normative values, their analysis was performed by comparison with similar indicators of healthy children, as well as depending on the degree of control, the duration of BA and the treatment results. The results obtained were processed by the method of variation statistics using the software package Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Results

According to the Bourdon test results, the general indicators of the attention in BA patients in comparison with healthy children were determined and presented in *Table 1*.

The number of errors made by BA patients was statistically significantly higher than in healthy subjects: 10.1 ± 0.7 versus 7.6 ± 1.0 (P < 0.05), which indicated a decrease in the sustained attention in BA children. Attentional indicators of BA children depending on the degree of BA control according to the Bourdon test results are presented in *Table 2*.

The uncontrolled course of the disease negatively affected the attentional indicators, namely: the level of S, which was lower than in healthy children – 1.17 ± 0.05 versus 1.32 ± 0.06 (P = 0.05) due to a decrease in attentional performance – 404 ± 17 versus 439 ± 19 (P = 0.01), respectively. Exacerbation and BA duration of more than 5 years led to a decrease in the level of S compared with the control group (1.24 ± 0.07 vs. 1.32 ± 0.06 , P < 0.05).

A number of sources of scientific and research literature refer to the presence of certain sex characteristics of the BA course in children [5,7], therefore, in our study, we carried out a gender analysis of attention indicators (*Table 3*).

Thus, in boys with BA, the S-attention indicator was significantly lower than in girls with BA – 1.23 ± 0.03 versus 1.39 ± 0.04 , respectively (P = 0.01) due to low attention performance 424 ± 11 versus 474 ± 15 (P = 0.01), respectively. In girls with BA, the indicators of attention did not differ from the similar indicators in healthy girls. The sex-specific features were not found in the control group (healthy children).

We have also performed a gender analysis of attention indicators depending on the degree of BA control (*Table 4*).

According to *Table 4*, the lowest indicator of S was recorded in boys with uncontrolled course of BA, which was significantly different from that in healthy boys – 1.13 ± 0.06 and 1.28 ± 0.07 , respectively (P = 0.05). The indicators of S in uncontrolled and partially controlled course of the disease were significantly lower in boys than that in girls. The girls with BA showed a specific dynamics: in the uncontrolled course of BA, the indicators of S was significantly lower than in healthy girls – 1.23 ± 0.07 and 1.37 ± 0.09 (P = 0.05), respectively, the indicator of S was increased after BA control achieving and even exceeded the similar indicator in healthy girls – 1.52 ± 0.07 and 1.37 ± 0.09 (P = 0.05), respectively.

Table 2. Attentional indicators of children with bronchial asthma depending on the degree of bronchial asthma control according to the Bourdon test results ($M \pm m$)

Test indicator	Healthy children (n = 30)	Children with bronchial asthma (n = 143)		
		Uncontrolled course of bronchial asthma (n = 36)	Partially controlled course of bronchial asthma (n = 47)	Controlled course of bronchial asthma (n = 60)
Number of characters in 150 sec	439 $\pm$ 19	404 $\pm$ 17**	431 $\pm$ 15	465 $\pm$ 15 ¹¹
Number of errors	7.6 $\pm$ 1.0	9.9 $\pm$ 1.4	10.6 $\pm$ 1.5	9.9 $\pm$ 0.8
Indicator of S	1.32 $\pm$ 0.06	1.17 $\pm$ 0.05*	1.24 $\pm$ 0.05	1.27 $\pm$ 0.03 ¹

The differences are significant:

*: in the indicator S between patients with uncontrolled course of BA and healthy children, $P = 0.05$; **: in the number of characters in 150 seconds between patients with uncontrolled course of BA and healthy children, $P = 0.01$; ¹: in sustained attention between patients with controlled and uncontrolled course of BA, $P = 0.01$; ¹¹: in the number of characters between patients with controlled and uncontrolled course of BA, $P = 0.05$.

Table 3. Attention indicators in boys and girls with bronchial asthma in comparison with healthy children according to the Bourdon test results ($M \pm m$)

Test indicator	Healthy children		Children with bronchial asthma	
	Boys (n = 17)	Girls (n = 13)	Boys (n = 71)	Girls (n = 30)
Number of characters in 150 sec	423 $\pm$ 25	456 $\pm$ 29	424 $\pm$ 11	474 $\pm$ 15*
Number of errors	7.3 $\pm$ 1.3	8.0 $\pm$ 1.7	10.0 $\pm$ 0.8	10.6 $\pm$ 1.2
Indicator of S	1.28 $\pm$ 0.07	1.37 $\pm$ 0.09	1.23 $\pm$ 0.03	1.39 $\pm$ 0.04**

The differences are significant:

*: in the number of characters in 150 seconds between boys and girls with BA, $P = 0.01$; **: in the indicator S between boys and girls with BA, $P = 0.01$.

Table 4. Attention indicators in boys and girls depending on the degree of bronchial asthma control according to Bourdon test results ($M \pm m$)

Test indicator	Healthy children		Children with bronchial asthma					
			Uncontrolled course of bronchial asthma		Partially controlled course of bronchial asthma		Controlled course of bronchial asthma	
	Boys n = 17	Girls n = 13	Boys n = 24	Girls n = 12	Boys n = 33	Girls n = 14	Boys n = 44	Girls n = 16
Number of characters in 150 sec	423 $\pm$ 25	456 $\pm$ 29	398 $\pm$ 23	415 $\pm$ 24	413 $\pm$ 18	476 $\pm$ 25	446 $\pm$ 17	525 $\pm$ 24
Number of errors	7.3 $\pm$ 1.3	8.0 $\pm$ 1.7	10.6 $\pm$ 2.0	8.8 $\pm$ 1.7	10.3 $\pm$ 1.8	11.3 $\pm$ 2.7	9.3 $\pm$ 0.9	12.1 $\pm$ 1.9
Indicator of S	1.28 $\pm$ 0.07	1.37 $\pm$ 0.09	1.13 $\pm$ 0.06*	1.23 $\pm$ 0.07 ¹	1.18 $\pm$ 0.05	1.38 $\pm$ 0.08***	1.31 $\pm$ 0.07 ¹¹	1.52 $\pm$ 0.07**

The differences are significant: *: between healthy boys and boys with uncontrolled course of BA, $P = 0.05$; **: between healthy girls and girls with controlled course of BA, $P = 0.04$; ***: between boys and girls with partially controlled course of BA, $P = 0.04$; ¹: between girls with uncontrolled course of BA and girls with controlled course of BA, $P = 0.01$; ¹¹: between boys and girls with controlled course of BA, $P = 0.04$.

Discussion

In modern medicine, the development of cognitive pediatrics is relevant, when the cognitive status (cognitive intelligence) and cognitive performance in a child, social support if necessary, are included in the assessment of disease severity prognosis [12]. Children suffering from BA also need such cognitive support, since the studies conducted have shown the presence of negative changes, namely the reduction in the attentional performance in BA children: a decrease in both the attention span and the level of sustained attention, which may indicate inertia in attentional parameters.

The attention span is limited. Remembering of a large amount of data requires quite a long-term concentration. Exacerbation and BA duration of more than 5 years negatively affected the indicators of attention in all the children with BA. The risk contingent, in our opinion, includes boys with BA who have lower levels of the disease control than healthy boys and girls with varying levels of BA control. Since there were no clinical manifestations of neurological pathology in BA children in our study, attention disorders should be considered as moderate (mild) or preclinical manifestations of cognitive impairment. These cognitive peculiarities of sick children should be taken into account by all the participants of the treatment process: doctors, the child and his/her parents, but first of all, a pediatrician during the sanitary and educational work in the institutions

of primary health care, specialized institutions, while giving "Asthma education" classes, during individual conversations with a sick child and his/her parents. The teaching a child in methods and ways of asthma self-management needs to take into account the reduced attentional indicators in this contingent of patients.

The cognitive development of a child is a multidisciplinary problem which falls within the scope of pedagogy, pediatrics, neurology, psychology, neurophysiology, pharmacology, and other areas of science and practice [13, 14]. Future child-rearing practices will include a safety assessment and further development of the brain cognitive functions [15]. It is not surprising therefore that the great teacher V. O. Sukhomlynskyi compared the child's brain metaphorically and poetically to a rose flower and called for its care. In the process of achieving BA control, medical correction should be complemented by a social and psychological one, when a pediatrician and a medical (school) psychologist analyze the cognitive portrait of a child and make sure to inform parents.

Features of the brain cognitive state in BA children, pathogenetic mechanisms of BA development and course as well as its influence on cognitive functions require in-depth systematic scientific research. Our report 1 has identified the presence of cognitive impairment in children with BA. This issue needs to be further studied, and our next reports will highlight possible reasons for such changes.

Conclusions

1. In children with bronchial asthma, inability to focus attention is observed in the form of decreased both the attention span and the level of sustained attention.

2. Bronchial asthma children, especially boys with uncontrolled course, exacerbation and disease duration of more than 5 years, displayed attention problems as a reduction in attention span and sustained attention that should be considered as moderate manifestations of cognitive impairments.

3. Self-management education in bronchial asthma children needs to take into account the reduced attentional indicators.

4. Medical correction of an underlying disease should be accompanied by a social and psychological support for patients.

Prospects for further researches. In the future, we expect to identify the causes of cognitive impairment in BA children.

Funding

The study presented is a fragment of the scientific and research work of Zaporizhzhia State Medical University: "Optimization of differential diagnostics and treatment of allergic and other diseases in children of different ages" (state registration number 0118U004254), 2018–2022.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.07.2019
Після доопрацювання / Revised: 10.08.2019
Прийнято до друку / Accepted: 13.08.2019

Information about authors:

Nedelska S. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Akulova O. Yu., MD, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Shumna T. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Недельська С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Акулова О. Ю., асистент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Шумна Т. Є., д-р мед. наук, професор каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Недельская С. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Акулова Е. Ю., ассистент каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина;

Шумная Т. Е., д-р мед. наук, профессор каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Boulet, L. -P., Reddel, H. K., Bateman, E., Pedersen, S., Fitz-Gerald, J. M., & O'Byrne, P. M. (2019). The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *European Respiratory Journal*, 54(2), Article 1900598. <https://doi.org/10.1183/13993003.00598-2019>
- [2] Solovyova, A. P., Goryachev, D. V., & Arkhipov, V. V. (2018). Kriterii otsenki kognitivnykh narushenii v klinicheskikh issledovaniyakh [Criteria for Assessment of Cognitive Impairment in Clinical Trials]. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, 8(4), 218-230. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230>
- [3] Párraga, J. L., Calleja Pérez, B., López-Martín, S., Albert, J., Martín Fernández-Mayoralas, D., Fernández-Perrone, A. L., Jiménez de Domingo, A., Tirado, P., López-Arribas, S., Suárez-Guinea, R., & Fernández-Jaén, A. (2019). Attention-deficit/hyperactivity disorder and lifestyle habits in children and adolescents. *Actas españolas de psiquiatría*, 47(4), 158-164.
- [4] Banjari, M., Kano, Y., Almadani, S., Basakran, A., Al-Hindi, M., & Alahmadi, T. (2018). The Relation between Asthma Control and Quality of Life in Children. *International Journal of Pediatrics*, 2018, Article 6517329. <https://doi.org/10.1155/2018/6517329>
- [5] Schans, J. V., Çiçek, R., de Vries, T. W., Hak, E., & Hoekstra, P. J. (2017). Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 74(Pt. A), 139-148. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.011>
- [6] World Health Organization. (2019). International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.). <https://icd.who.int/>
- [7] Yang, C. -F., Yang, C. -C., & Wang, I. -J. (2018). Association between allergic diseases, allergic sensitization and attention-deficit/hyperactivity disorder in children: A large-scale, population-based study. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81(3), 277-283. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.07.016>
- [8] Akulova, O. Y. (2012). Metodologichni pytannia doslidzhennia osobystosti khvoroi na khronichnu patolohiiu dytyny shkilnoho viku (na prykladi bronkhialnoi astmy) [Methodological questions of research of personality of school's age child by chronic pathology (on example of bronchial asthma)]. *Aktualni pytannia medychnoi nauky ta praktyky*, 1(79), 3-7. [in Ukrainian].
- [9] Dudeney, J., Sharpe, L., Sicouri, G., Lorimer, S., Dear, B. F., Jaffe, A., Selvadurai, H., & Hunt, C. (2017). Attentional Bias in Children with Asthma with and without Anxiety Disorders. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 45(8), 1635-1646. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0261-1>
- [10] Baiardini, I., Sicuro, F., Balbi, F., Canonica, G. W., & Braido, F. (2015). Psychological aspects in asthma: do psychological factors affect asthma management? *Asthma Research and Practice*, 1(7). <https://doi.org/10.1186/s40733-015-0007-1>
- [11] (1995). *Al'manakh psikhologicheskikh testov [Almanac of psychological tests]*. KSP. [in Russian].
- [12] Lizasoain, O. (2015). Siblings of a Child with a Serious Disease: Educational Family Guidelines for Developing the Emotional Health of This Minority Group. *Open Journal of Social Sciences*, 3(8), 56-60. <https://doi.org/10.4236/jss.2015.38005>
- [13] Walter, H., Sadeque-Iqbal, F., Ulysse, R., Castillo, D., Fitzpatrick, A., & Singleton, J. (2015). The effectiveness of school-based family asthma educational programs on the quality of life and number of asthma exacerbations of children aged five to 18 years diagnosed with asthma: a systematic review protocol. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, 13(10), 69-81. <https://doi.org/10.11124/jbisir-2015-2335>
- [14] Class, Q. A., Van Hulle, C. A., Rathouz, P. J., Applegate, B., Zald, D. H., & Lahey, B. B. (2019). Socioemotional dispositions of children and adolescents predict general and specific second-order factors of psychopathology in early adulthood: A 12-year prospective study. *Journal of Abnormal Psychology*, 128(6), 574-584. <https://doi.org/10.1037/abn0000433>
- [15] Ruiz-Goikotxea, M., Cortese, S., Aznarez-Sanado, M., Magallón, S., Alvarez Zallo, N., Luis, E. O., de Castro-Mangano, P., Soutullo, C., & Arrondo, G. (2018). Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 84, 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.007>

Changes in the levels of adipokines in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in case of treatment failure

R. M. Yasinskyi^{ID}*A-D, O. M. Raznatovska^{ID}A,C,E,F

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

Key words:

tuberculosis,
treatment failure,
adipokines, leptin,
adiponectin.

Zaporizhzhie
medical journal
2020; 22 (2), 220-225

*E-mail:
phthisiologist@gmail.
com

Improving the treatment efficacy for patients with newly diagnosed tuberculosis by reducing the number of treatment failure cases is very urgent issue nowadays.

Purpose. To define the characteristics of adipokines levels changes in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in case of treatment failure by examining the levels of leptin, adiponectin and leptin/adiponectin ratio.

Materials and methods. A total of 58 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis were the subject of this prospective study. The patients were divided into 2 groups: the first group was made up of 28 patients with the ineffectively treated newly diagnosed pulmonary tuberculosis; the second group (experimental group) consisted of 30 patients with successful treatment completion. The control group included 29 healthy voluntary donors. Changes in the levels of adipokines by measuring the blood serum leptin and adiponectin via enzyme linked immunosorbent assay using immunoassay analyzer Sirio S with "Mediagnost" kit (Germany) (ng/ml) were studied at the Scientific Medical Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical University. Leptin/adiponectin ratio was calculated mathematically (relative units). Blood samples were collected after an overnight fasting. Statistica for Windows 13.0 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc., all rights reserved, Licence No. JPZ8041382130ARCN10-J) software was used for the statistical analysis.

Results. The following significant changes in the adipokines levels have been found in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with massive pulmonary lesions and destructions of over 3 cm in diameter and positive sputum smear. These patients will be diagnosed with ineffective treatment. At the beginning of the antimycobacterial therapy, there was a significant 12.7 times decrease in leptin and 1.4 times increase in adiponectin indicators and 21 times decrease in the leptin/adiponectin ratio. The levels of leptin, adiponectin and leptin/adiponectin ratio were significantly worse than similar levels in patients, who completed the treatment efficiently. The level of the leptin was slightly increased during the antimycobacterial therapy, albeit being significantly reduced, and the level of the adiponectin continued to increase significantly. The leptin/adiponectin ratio was significantly lower than that in patients who completed the treatment efficiently.

Conclusions. Patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with the risk of treatment failure are diagnosed with severe disorders of adipocyte functional activity, that antimycobacterial chemotherapy could not even restore the balance to the adipokine system and smooth down resulting concomitant variations in immune response. The findings showed the prognostic value of the changes in leptin, adiponectin and leptin/adiponectin ratio indicators at the beginning of the treatment in relation to treatment failure among patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis.

Ключові слова:

туберкульоз,
невдача лікування,
адипокіни, лептин,
адипонектин.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 220-225

Зміни рівнів адипокінів у хворих на неефективно лікований уперше діагностований туберкульоз легень

Р. М. Ясінський, О. М. Разнатовська

Нині актуальною проблемою є підвищення ефективності лікування хворих із новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом скорочення кількості невдач лікування.

Мета роботи – встановити особливості змін рівнів адипокінів у хворих на неефективно лікований уперше діагностований туберкульоз легень шляхом вивчення показників лептину, адипонектину та співвідношення лептин/адипонектин.

Матеріали та методи. У проспективне дослідження включили 58 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, яких поділили на 2 групи: у 1 увійшли 28 пацієнтів із неефективно лікованим уперше діагностованим туберкульозом легень; 2 група (порівняння) – 30 хворих, які згодом успішно завершили курс лікування. Контрольна група – 29 здорових донорів-волонтерів. Зміни показників адипокінів вивчали в Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету шляхом дослідження рівнів лептину й адипонектину в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу на приладі імуноферментний рідер SirioS із застосуванням наборів «Mediagnost» (ФРН), (нг/мл). Співвідношення лептин/адипонектин розраховували математично (ум. од.). Зразки крові хворих збирали вранці натще. Статистичний аналіз виконали, використовуючи програму Statistica for Windows 13.0 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. all rights reserved, ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J).

Результати. У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із поширеним легенеvim ураженням, деструкціями в легеневій тканині понад 3 см із наявністю бактеріовиділення, в яких надалі визначили неефективність лікування, встановлені такі вірогідні зміни показників адипокінів. На початку антимікобактеріальної терапії відбувається вірогідне зниження лептину в 12,7 раза, зростання рівня адипонектину в 1,4 раза та зменшення співвідношення лептин/адипонектин у 21 раз. Рівні лептину, адипонектину та співвідношення лептин/адипонектин вірогідно гірші, ніж у хворих, які успішно завершили курс лікування. У процесі антимікобактеріальної терапії рівень лептину дещо зростав, але залишався вірогідно зниженим,

а рівень адипонектину продовжував вірогідно зростати. Рівень співвідношення лептин/адипонектин вірогідно (у 3,4 раза) нижчий, ніж у хворих, які успішно завершили курс лікування.

Висновки. У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із ризиком неефективного лікування визначають тяжкі порушення функціональної активності показників адипоцитів, що навіть антимікобактеріальна хіміотерапія не здатна відновити баланс у системі адіпокінів та нівелювати спричинені ними супутні порушення імунної відповіді. Результати вказують на прогностичне значення таких змін показників лептину, адипонектину та співвідношення лептин/адипонектин на початку лікування щодо невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.

Изменения уровней адипокинов у больных с неэффективно леченным впервые диагностированным туберкулезом легких

Р. Н. Ясинский, Е. Н. Разнатовская

Повышение эффективности лечения больных с новыми случаями заболевания туберкулезом путем сокращения количества неудач лечения – очень актуальная проблема.

Цель работы – установить особенности изменений уровней адипокинов у больных с неэффективно леченным впервые диагностированным туберкулезом легких путем изучения показателей лептина, адипонектина и соотношения лептин/адипонектин.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 58 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких, которых разделили на 2 группы: в 1 группу вошли 28 пациентов с неэффективно леченным впервые диагностированным туберкулезом легких; 2 группу (группа сравнения) составили 30 больных, которые в дальнейшем успешно завершили курс лечения. Контрольную группу составили 29 здоровых доноров-волонтеров. Изменения показателей адипокинов изучали в Учебном медико-лабораторном центре Запорожского государственного медицинского университета путем исследования уровней лептина и адипонектина в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа на приборе иммуноферментный ридер Sirio S с применением наборов «Mediagnost» (ФРГ), (нг/мл). Соотношения лептин/адипонектин рассчитывали математически (усл. ед.). Образцы крови больных собирали утром натощак. Статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica for Windows 13.0 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved, лицензия № JPB8041382130ARCN10-J).

Результаты. У больных с впервые диагностированным туберкулезом легких с распространенным легочным поражением, деструкциями в легочной ткани более 3 см и с наличием бактериовыделения, у которых в дальнейшем установили неэффективность лечения, определены следующие достоверные изменения показателей адипокинов. В начале антимикобактериальной терапии отмечено достоверное снижение уровня показателя лептина в 12,7 раза, повышение уровня показателя адипонектина в 1,4 раза и уменьшение соотношения лептин/адипонектин в 21 раз. Уровни лептина, адипонектина и соотношение лептин/адипонектин достоверно хуже, чем у больных, которые успешно завершили курс лечения. В процессе антимикобактериальной терапии уровень лептина несколько возрастал, однако оставался достоверно сниженным, а уровень адипонектина продолжил достоверно расти. Уровень соотношения лептин/адипонектин достоверно (в 3,4 раза) ниже, чем у больных, которые успешно завершили курс лечения.

Выводы. У больных с впервые диагностированным туберкулезом легких с риском неэффективного лечения определены тяжелые нарушения функциональной активности показателей адипоцитов, что даже антимикобактериальная химиотерапия не способна восстановить баланс в системе адипокинов и нивелировать вызванные ими сопутствующие сдвиги в иммунном ответе. Результаты указывают на прогностическое значение таких изменений показателей лептина, адипонектина и соотношение лептин/адипонектин в начале лечения относительно неудачи лечения больных с впервые диагностированным туберкулезом легких.

Ключевые слова:

туберкулез, неудача лечения, адипокины, лептин, адипонектин.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 220-225

The World Health Organization's (WHO) Global Report states that 6,4 million of new tuberculosis cases had been diagnosed all over the world in the 2017 [1]. According to the findings of the State Institution "Department of Public Health of the Ministry of Healthcare of Ukraine", the rate of successful treatment of all tuberculosis cases remained the lowest among the countries of the European Region of WHO and was 76.5 %, when WHO's indicator was 85 % [2]. In the Zaporizhzhia region, the indicator was 72.9 %. Through a statistical analysis, it was elucidated that one of the reasons of low treatment efficacy among tuberculosis patients is a treatment failure. The treatment failure indicator for Ukraine was 7.4 %, when the similar indicator for the Zaporizhzhia region went beyond the national one by 1.7 times and was 12.6 %.

The study of adipokines has attracted our attention while we were searching for the identification of pathogenetic mechanisms of treatment failure among patients with pulmonary tuberculosis.

So, as it is known, once mycobacterium tuberculosis penetrates a human body, under favourable conditions, they growth and pervade to various organs and body systems. In recent times, researchers suggest that adipocytes, which are influenced by a nutritional status, control metabolism and have much power in the functional activity of the immune system, might be one of the places of mycobacterium tuberculosis in the human body [3]. Also protracted mycobacterium tuberculosis persistence in the adipocytes might lead to a metabolic imbalance [4].

Among all the adipokines, leptin and adiponectin involvement in tuberculosis pathogenesis has been extensively studied nowadays [5,6]. Leptin is a key mediator of an energy metabolism, apart from that it mediates an appetite regulation, adipose tissue redistribution, increase in T-helpers 1 activity, lymphocytes and peripheral mononuclear cells proliferation and production of γ -interferon [7,8]. Adiponectin promotes an increase in the body tissues irritability and T helper 1 products [9].

Table 1. The study groups distribution by age and sex

Patients	The 1 st group (n = 28)	The 2 nd group (n = 30)	The control group (n = 29)
Men	20 (71.4 %)	23 (76.7 %)	19 (65.6 %)
Women	8 (28.6 %)	7 (23.3 %)	11 (34.4 %)
Average age, years	46.04 ± 2.09	43.0 ± 3.48	42.2 ± 2.9

However, the study results of the leptin and adiponectin level in tuberculosis patients are controversial enough. So, some researchers believe, that the blood levels of leptin in these patients are decreased, while the levels of adiponectin are elevated [10–12]. Keicho N. et al. [13] also recommend using a decreased leptin/adiponectin ratio (LAR) as a predictive measure to estimate a progressive course of tuberculosis, alongside the specified measurements.

Perna V. et al. [8] have determined in their study that in diagnosed tuberculosis, the level of leptin is reduced compared to the normal ranges of adiponectin indicators. Other researchers point that leptin levels in tuberculosis patients are not different from stated values [14], or even increased [15].

In the process of considering an adipokines impact on a treatment failure, N. Santucci, et al. [16] found that the levels of leptin are decreased, the levels of adiponectin are increased and particular decreasing in the LAR with tuberculous inflammation progresses.

Thus, improving the treatment efficacy for patients with newly diagnosed tuberculosis by reducing the number of treatment failure cases is very urgent issue nowadays. The literature review shows that adipokines are an important part of tuberculosis pathogenesis associated with the impact on both the metabolism of human body and the cell-mediated immunity.

The results of the studying the leptin and adiponectin involvement, which attract the interest of researchers more than anything else does nowadays, are controversial, especially in predicting/forecasting a newly diagnosed tuberculosis treatment failure. The changes in the adipokines level in patients with pulmonary pathology have been studied only in relation to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Ukraine [17]. There has been no assessment of these indicators in tuberculosis patients in national literature. According to the literature data on the subject of pathogenetic importance of adipokines indicators in the specific process progression it could be argued that the study of this indicators changes in treatment failure is very important nowadays and also allows developing the case management algorithm to increase the treatment effectiveness among this patient population as a result.

Aim

To define the characteristics of adipokines levels changes in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in case of treatment failure by examining the levels of leptin, adiponectin and leptin/adiponectin ratio.

Materials and methods

This prospective study included 58 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. Patients were divided

into 2 groups: the first group was made up of 28 patients with the ineffectively treated newly diagnosed pulmonary tuberculosis; the second group (comparison group) consisted of 30 patients who completed the treatment successfully. The control group was made up of 29 healthy voluntary donors.

There were no significant age and sex differences between the groups (Table 1).

Changes in the blood serum adipokines levels were determined by leptin and adiponectin levels measurements via enzyme linked immunosorbent assay using immunoassay analyzer Sirio S with "Mediagnost" kit (Germany) (ng/ml) at the Scientific Medical Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical University. LAR was calculated mathematically (relative units). Blood samples were collected after an overnight fasting.

All the patients received an inpatient treatment in the Communal Institution "Zaporizhzhia Regional TB Clinical Dispensary" during 2017–2019. Patients were included in the study after voluntary signing an informed consent. The study was approved by Commission for Bioethics of Zaporizhzhia State Medical University (Protocol No. 1 dated 02.02.2017).

Inclusion criteria: newly diagnosed pulmonary tuberculosis, massive pulmonary tuberculous process (infiltrative and disseminated), pulmonary tissue destructions of over 3 cm in diameter and positive sputum smear.

Exclusionary criteria: other cases of the 2nd category, chemoresistant tuberculosis, TB/HIV co-infection, comorbidities, age over 70 years, non-compliance with treatment.

Since the massive pulmonary tuberculous process was diagnosed in patients, an intensive phase for patients was 90 doses. Therefore, treatment efficacy was evaluated in 3 months according to the Unified Medical Care Protocol "Tuberculosis" (Order of the Ministry of Healthcare of Ukraine No. 620 dated 04.09.2014) [18]. Assessments of the changes in adipokines levels were performed at the beginning of the treatment by using antituberculosis drugs (0 doses) and after 3 months of the treatment (90 doses).

Statistica for Windows 13.0 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc., all rights reserved, License No. JPZ8041382130ARCN10-J) software was used for the statistical analysis. Normality of the quantitative indicators distribution was performed by the Shapiro-Wilk method. The study results were presented in a form of $M \pm m$, where M – the mean value, m – the mean error. A statistical significance of differences between groups was determined using the Student's method (since the normality of the quantitative indicators distribution was performed). The results considered to be significant only if the indicator of P was lower than 0.05.

Results

The study results of the adipokines levels are presented in Fig. 1–3.

When comparing the initial levels of the adipokines studied and LAR, it was found that the leptin levels (Fig. 1) were decreased in both groups of patients in comparison with the control group: in the 1st group by 12.7 times, in the 2nd group – by 3.8 times (1.20 ± 0.35 ng/ml and 4.10 ± 1.09 ng/ml, respectively, against 15.40 ± 2.91 ng/ml; $P < 0.01$). Besides, the level of leptin was 3.3 times lower in the 1st

group compared to the 2nd group (1.2 ± 0.35 ng/ml against 4.10 ± 1.09 ng/ml; $P < 0.05$).

The levels of adiponectin (Fig. 2) were also increased in both groups of patients in comparison to the control: by 1.4 times in the 1st group and by 1.8 times in the 2nd group (17.20 ± 1.25 ng/ml and 21.10 ± 1.16 ng/ml, respectively, against 12.00 ± 1.06 ng/ml; $P < 0.01$). Wherein the levels of adiponectin in the 2nd group 1.2 times exceeded that in the 1st group (21.10 ± 1.16 ng/ml against 17.20 ± 1.25 ng/ml; $P < 0.05$).

According to the data obtained, a decrease in LAR was observed (Fig. 3) in both groups of patients as compared to the control: in the 1st group by 21 times and in the 2nd group by 6.1 times (0.07 ± 0.03 relative units and 0.24 ± 0.07 relative units, respectively, against 1.47 ± 0.32 relative units; $P < 0.001$). In the 1st group, this indicator was 3.4 times lower ($P < 0.05$) than that in the 2nd group.

Assessment of adipokine indicators was performed after 3 months (90 doses) only in the 1st and 2nd groups. Analyzing the dynamics of the indicators studied it was found that the levels of leptin (Fig. 1) were elevated in all the patients regardless of the further treatment effect: in the 1st group by 2 times (2.40 ± 0.46 ng/ml against 1.20 ± 0.35 ng/ml; $P < 0.01$) and in the 2nd group by 1.4 times (5.7 ± 1.37 ng/ml against 4.10 ± 1.09 ng/ml; $P < 0.01$). The levels of adiponectin (Fig. 2) increased in dynamics, but no significant differences were found. The LAR indicators (Fig. 3) were 1.7 times increased in the 1st group (0.12 ± 0.03 relative units against 0.07 ± 0.03 relative units; $P < 0.05$).

Assessing the levels of adipokines in patients treated for 3 months (90 doses), it was found that, despite changes in the dynamics, the levels of leptin (Fig. 1) remained 6.4 times lower in the 1st group and 2.7 times in the 2nd group compared to the control (2.40 ± 0.46 ng/ml and 5.7 ± 1.37 ng/ml, respectively, against 15.4 ± 2.91 ng/ml; $P < 0.05$). No significant differences were found between leptin levels in the 1st and 2nd groups.

The levels of adiponectin (Fig. 2) remained elevated in patients of both groups compared to the control group: by 1.6 times in the 1st group, by 1.8 times in the 2nd group (18.8 ± 1.76 ng/ml and 22.20 ± 1.35 ng/ml, respectively, against 12.00 ± 1.06 ng/ml; $P < 0.01$). No significant differences were found between adiponectin levels in the 1st and 2nd groups.

The LAR indicators (Fig. 3) remained lower in patients of both groups compared to the that values in the control group: by 12.3 times in the 1st group and by 3.6 times in the 2nd group (0.12 ± 0.03 relative units and 0.41 ± 0.14 relative units, respectively, against 1.47 ± 0.32 relative units; $P < 0.01$). The LAR indicators were significantly 3.4 times lower in the 1st group compared to the 2nd group (0.12 ± 0.03 relative units against 0.41 ± 0.14 relative units; $P < 0.05$).

Discussion

This paper presents the study results of the adipokines levels (leptin, adiponectin and LAR) in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with generalized pulmonary involvement, lung tissue destruction of over 3 cm in diameter and positive sputum smear. Such changes in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis are the risk factor for ineffective treatment, but determination

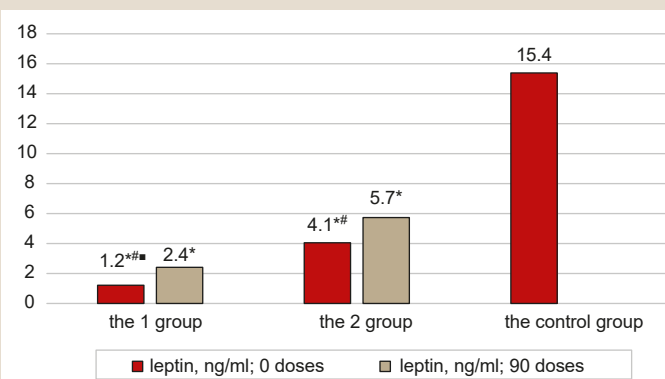


Fig. 1. Leptin levels in the groups.

*: significant difference between the levels of indicators related to the control group, $P < 0.05$;
#: significant difference between the levels of indicators in the dynamics within one group, $P < 0.05$;
■: significant difference between the levels of indicators of the 1st and 2nd groups, $P < 0.05$.

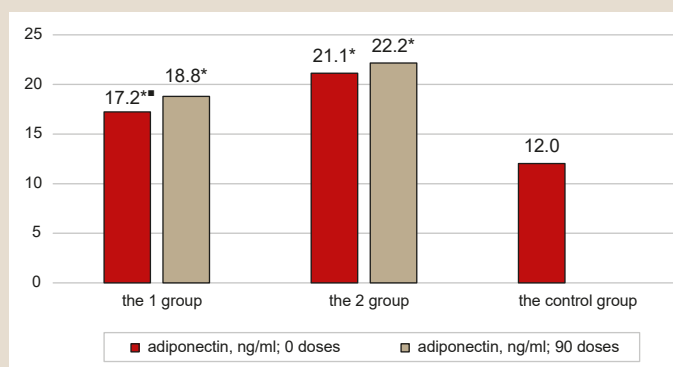


Fig. 2. Adiponectin levels in the groups.

*: the difference is significant between the indicators as compared to the control group, $P < 0.05$;
#: the difference is significant between the indicators within one group in the dynamics, $P < 0.05$;
■: the difference is significant between the indicators of the 1st and 2nd groups, $P < 0.05$.

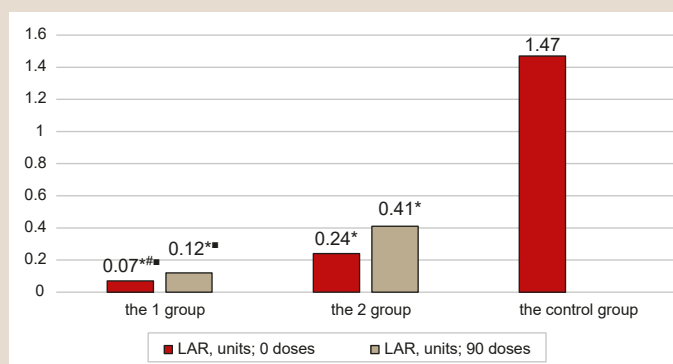


Fig. 3. Leptin/adiponectin ratio in the groups.

*: a significant difference between the levels of indicators relative to the control group, $P < 0.05$;
#: a significant difference between the levels of indicators in the dynamics within one group, $P < 0.05$;
■: significant difference between the levels of indicators of the 1st and 2nd groups, $P < 0.05$.

of adipokines levels in this category of patients is under-reported in the literature available.

As a result of the measurements, it was found that all the patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis presented significantly reduced baseline values of leptin and LAR, and significantly increased levels of adiponectin. The data obtained did not contradict the majority of other researchers' results [11–13,16].

It was established that patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and the risk of ineffective treatment by clinical, radiological and bacteriological indexes, who were further diagnosed with ineffective treatment, presented more profound changes in adipokines levels demonstrating significantly lower levels of leptin, adiponectin and LAR than patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis successfully completed the antimycobacterial chemotherapy later.

In the dynamics, all the indicators of adipokines (leptin, adiponectin and LAR) were found to be increased in all the patients, regardless of further treatment results, that has been confirmed in several works [8,19]. In contrast to our results, Keicho N. et al. found that leptin levels continued to decrease in dynamics and adiponectin levels increased [13].

Such changes occurred as a result of treatment, the number of mycobacteria and their activity decreased, which had an impact on the functional activity of adipocytes changes. In turn, changes in the activity of adipocytes had an effect on the immune cells functional activity, which in certain values of adipokines contributed to the positive course of tuberculous process in some patients (the 2nd group) and protracted one in others (the 1st group).

It was found that despite some increase in LAR among patients who subsequently were diagnosed with treatment failure, it remained significantly lower compared to the results of patients who completed the treatment successfully later. That is, we can agree with the data obtained by N. Keicho et al. [13] that the LAR has a great diagnostic value in predicting ineffective treatment.

However, the results showed that in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and generalized pulmonary involvement, lung tissue destructions of over 3 cm in diameter and positive sputum smear at the beginning of antimycobacterial therapy, the prognostic value of ineffective changes have divergent changes in adipokine indicators: decreased leptin levels and increased adiponectin levels. The LAR reduction has the prognostic value after 3 months of treatment (90 doses).

Conclusions

In patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with generalized pulmonary involvement, lung tissue destructions of over 3 cm in diameter and positive sputum smear, who were further diagnosed with an ineffective treatment, the following significant changes in adipokines levels were established:

1. At the beginning of antimycobacterial therapy, there was a significant decrease in the levels of leptin by 12.7 times, an increase in the levels of adiponectin by 1.4 times and a decrease in the LAR by 21 times.

2. The levels of leptin, adiponectin and the LAR were significantly worse than in patients who successfully completed the treatment course.

3. In the process of antimycobacterial therapy, the levels of leptin was slightly increased, but remained significantly reduced, and the levels of adiponectin continued to increase significantly. The LAR was 3.4 times significantly lower than in patients who successfully completed the treatment course.

Thus, patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with the risk of ineffective treatment were diagnosed with severe impairment of the adipocytes functional activity, when antimycobacterial chemotherapy could not even restore the balance to the adipokine system and smooth down resulting concomitant variations in immune response. The findings showed the prognostic value of the changes in leptin, adiponectin and leptin/adiponectin ratio indicators at the beginning of the treatment in relation to treatment failure among patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis.

Prospects for further scientific research. To develop an algorithm for managing this category of patients in order to reduce the number of treatment failure and increase the effectiveness of antimycobacterial therapy.

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

Надійшла до редакції / Received: 09.09.2019

Після доопрацювання / Revised: 15.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 21.10.2019

Information about authors:

Yasynskiy R. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-4132-731X

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-2252-9063

Відомості про авторів:

Ясінський Р. М., канд. мед. наук, доцент каф. фтизіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фтизіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Ясинский Р. Н., канд. мед. наук, доцент каф. фтизиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Разнатовская Е. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] World Health Organization. (2018). *Global tuberculosis report 2018*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>
- [2] DU Tsentri hromadskoho zdorovia Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy, DZ Tsentri medychnoi statystyky Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy, & Natsionalna medychna akademiya pisladyplomnoi osvity im. P. L. Shupyka. (2019). *Tuberkuloz v Ukraini [Tuberculosis in Ukraine]*. Kyiv. https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2018_dovidnyk.pdf [in Ukrainian].
- [3] Ayyappan, J. P., Vinnard, C., Subbian, S., & Nagajothi, J. F. (2018). Effect of Mycobacterium tuberculosis infection on adipocyte physiology. *Microbes and Infection*, 20(2), 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2017.10.008>
- [4] Agarwal, P., Khan, S. R., Verma, S. C., Beg, M., Singh, K., Mitra, K., Gaikwad, A. N., Akhtar, M. S., & Krishnan, M. Y. (2014). Mycobacterium tuberculosis persistence in various adipose depots of infected mice and the effect of anti-tubercular therapy. *Microbes and Infection*, 16(7), 571-580. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2014.04.006>
- [5] Santucci, N., Díaz, A., Bianchi, E., Spinelli, S., D'Attilio, L., Bon-giovanni, B., Didoli, G., Brandan, N., Nannini, L., Bay, M. L., &

- Bottasso, O. (2014). Leptin does not enhance cell-mediated immune responses following mycobacterial antigen stimulation. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 18(8), 981-987. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0780>
- [6] Ye, M., & Bian, L. -F. (2018). Association of serum leptin levels and pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease*, 10(2), 1027-1036. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.70>
- [7] Zubatkina, O. V., Dobrodeeva, L. K. & Popov, A. A. (2015). Znachimost' urovnya leptina pri otsenke sostoyaniya adaptivnogo immuniteta [Significance of leptin level in assessment of adaptive immunity]. *Ekologiya cheloveka*, (12), 16-20. [in Russian].
- [8] Perna, V., Pérez-Pérez, A., Fernández-Riejos, P., Polo-Padillo, J., Batista, N., Domínguez-Castellano, A., & Sánchez-Margalet, V. (2013). Effective treatment of pulmonary tuberculosis restores plasma leptin levels. *European Cytokine Network*, 24(4), 157-161. <https://doi.org/10.1684/ecn.2014.0346>
- [9] Lin, H. -H., Wu, C. -Y., Wang, C. -H., Fu, H., Lönnroth, K., Chang, Y. -C., & Huang, Y. -T. (2017). Association of Obesity, Diabetes, and Risk of Tuberculosis: Two Population-Based Cohorts. *Clinical Infectious Diseases*, 66(5), 699-705. <https://doi.org/10.1093/cid/cix852>
- [10] Santucci, N., D'Attilio, L., Kovalevski, L., Bozza, V., Besedovsky, H., del Rey, A., Bay, M. L., & Bottasso, O. (2011). A Multifaceted Analysis of Immune-Endocrine-Metabolic Alterations in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *PLOS ONE*, 6(10), Article e26363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026363>
- [11] Silva, D. R., Skupien, E. C., Lazzari, T. K. & Coutinho, S. E. (2017, May 19-24). Relation of Leptin, TNF-Alpha and IL-6 with Respiratory and Peripheral Muscle Strength, and Nutritional Status in Active Pulmonary Tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195, Article A2074. https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2074
- [12] Yurt, S., Erman, H., Korkmaz, G. G., Kosar, A. F., Uysal, P., Gelisgen, R., Simsek, G., & Uzun, H. (2013). The role of feed regulating peptides on weight loss in patients with pulmonary tuberculosis. *Clinical Biochemistry*, 46(1-2), 40-44. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.09.008>
- [13] Keicho, N., Matsushita, I., Tanaka, T., Shimbo, T., Hang, N. T. L., Sakurada, S., Kobayashi, N., Hijikata, M., Huu Thuong, P., & Thi Lien, L. (2012). Circulating Levels of Adiponectin, Leptin, Fetuin-A and Retinol-Binding Protein in Patients with Tuberculosis: Markers of Metabolism and Inflammation. *PLOS ONE*, 7(6), Article e38703. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038703>
- [14] Kim, J. H., Lee, C. -T., Yoon, H. I., Song, J., Shin, W. G., & Lee, J. H. (2010). Relation of ghrelin, leptin and inflammatory markers to nutritional status in active pulmonary tuberculosis. *Clinical Nutrition*, 29(4), 512-518. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.01.008>
- [15] Zheng, Y., Ma, A., Wang, Q., Han, X., Cai, J., Schouten, E. G., Kok, F. J., & Li, Y. (2013). Relation of Leptin, Ghrelin and Inflammatory Cytokines with Body Mass Index in Pulmonary Tuberculosis Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus. *PLOS ONE*, 8(11), Article e80122. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080122>
- [16] Santucci, N., D'Attilio, L., Besedovsky, H., del Rey, A., Bay, M. L., & Bottasso, O. (2010). A Clinical Correlate of the Dysregulated Immuno-endocrine Response in Human Tuberculosis. *Neuroimmunomodulation*, 17(3), 184-187. <https://doi.org/10.1159/000258719>
- [17] Shpagin, I. S., Shpagina, L. A., Gerasimenko, O. N., Panacheva, L. A., Seledtsova, L. A. & Sukhaterina, N. A. (2015). Nutritivnyi status pri arterial'noi gipertenzii i v sochetanii s khronicheskoi obstruktivnoi boleznyu legkikh [Nutritive status at arterial hypertension and combined with chronic obstructive pulmonary disease]. *Journal of Siberian Medical Sciences*, (6). https://elibrary.ru/download/elibrary_25940257_48078286.pdf [in Russian].
- [18] Ministry of Health of Ukraine. (2014, September 04). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry tuberkulozi* [On approval and introduction of medical and technological documents on standardization of medical care in tuberculosis (No. 620)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/ru/v0620282-14>
- [19] Kleynhans, L., Ruzive, S., Ehlers, L., Thiart, L., Chegou, N. N., Conradie, M., Kriel, M., Stanley, K., van der Spuy, G. D., Kidd, M., van Helden, P. D., Walzl, G., & Ronacher, K. (2017). Changes in Host Immune-Endocrine Relationships during Tuberculosis Treatment in Patients with Cured and Failed Treatment Outcomes. *Frontiers in Immunology*, 8, 690. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00690>

Ефективність і безпека застосування периферичної регіонарної анестезії в невідкладній травматології

О. А. Льовкін^{*A,B,D}, В. І. Перцов^{E,F}, К. І. Лур'є^{C,E}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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:

УЗ-асистована блокада, периферична регіонарна анестезія, перша медична допомога.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 226-230

*E-mail:
levkin03@ukr.net

В Україні щорічно понад 4,5 млн людей отримують травми різної тяжкості, у структурі травматизму 60–65 % припадає на пошкодження кінцівок. Постраждалі з травмами кінцівок потребують ефективної анестезії/аналгезії вже на ранньому етапі. Невідкладна анестезія повинна забезпечити достатню релаксацію кінцівки, адекватне операційне та післяопераційне знеболення, має бути безпечною для пацієнтів різного віку. Периферична регіонарна анестезія відповідає цим вимогам, але є низка невирішених питань: складність ідентифікації сплетень і нервів, висока частота ускладнень. Цю проблему повністю не вирішує введення більшого об'єму місцевого анестетика чи ідентифікація сплетень і нервових стовбурів за допомогою нейростимулятора. УЗ-асистовані блокади сплетень і нервів позбавлені цих недоліків, а їхнє застосування все частіше висвітлюється в сучасній науковій періодиці.

Мета роботи – здійснити аналіз ефективності та безпеки УЗ-асистованої блокади сплетень і нервових стовбурів кінцівок у невідкладній травматології.

Матеріали та методи. Виконали аналіз випадків ізольованої механічної травми кінцівок пацієнтів, які перебували на лікуванні на клінічній базі кафедри медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та інтенсивної терапії Запорізького державного медичного університету у 2016–2018 рр. Середній вік постраждалих становив 62,5 (47,0; 82,5) року, маса тіла – 78,7 (64,3; 94,6) кг. Для ідентифікації сплетень і нервів використовували УЗ-апарат Logiq E зі стандартним лінійним 12 МГц датчиком або «класичний» метод (за анатомічними орієнтирами до появи парестезії при пошуку сплетення). Анестезію виконували 0,5 % розчином бупівакаїну в дозі 1–2 мг/кг. За потреби здійснювали аналгоседацію розчином пропофолу в дозі 1,5–2,0 мг/кг/годину з додаванням розчину кетаміну в дозі 1–2 мг/кг/годину. Рівень аналгоседації оцінювали за шкалою Ramsay. Під час дослідження оцінювали тривалість пошуку сплетення та нервів, час розвитку блокади, тривалість моторного й сенсорного блоку, здійснювали моніторинг показників гемодинаміки за допомогою монітора UM-300 на етапах дослідження, а також фіксували ускладнення. Статистичний аналіз даних передбачав методи описової статистики. Величини, що мали розподіл, відмінний від нормального, наведені як медіана (нижній і верхній квартилі). Аналіз кількісних величин виконали за допомогою U-критерію Манна–Уїтні, якісні бінарні ознаки порівнювали, використовуючи критерій χ^2 з поправкою Йейтса, точний тест Фішера. В усіх процедурах критичний рівень значущості p дорівнював 0,05. Опрацювання даних здійснили, використовуючи Statistica 10.0.

Результати. Пошук сплетення та нервів УЗ-асистованим методом виконали швидше, ніж «класичним» методом за парестезією (3,8 (2,8; 4,3) хв і 7,2 (4,2; 9,4) хв відповідно; $p = 0,001$). Проте метод ідентифікації сплетення та нервів не впливав на час розвитку блокади та тривалість моторного та сенсорного блоку. Під час УЗ-асистованої блокади сплетень і нервів рівень аналгоседації хворих (за шкалою Ramsay) на III та IV етапах дослідження був нижчий, ніж при використанні «класичного» методу за парестезією (3,2 (2,4; 3,7) і 5,4 (3,8; 5,7) бала відповідно; $p = 0,027$). Це свідчить, що сенсорний блок під час УЗ-асистованої блокади сплетень і нервів ефективніший. Відсутність статистично вірогідних змін показників гемодинаміки на етапах дослідження свідчить про ефективну інтраопераційну аналгезію у хворих під час УЗ-асистованої блокади. УЗ-асистовані блокади сплетень і нервів супроводжувалися ускладненнями у 6 (6,0 %) випадках. Під час блокади сплетень і нервів «класичним» методом за парестезією ускладнення зафіксовані в 16 (32,0 %) випадках. Отже, метод УЗ-асистованої блокади сплетень і нервів безпечніший.

Висновки. Пошук сплетень і нервів УЗ-асистованим методом є швидшим, ніж «класичним» методом за парестезією (3,8 (2,8; 4,3) хв і 7,2 (4,2; 9,4) хв відповідно; $p = 0,001$) у невідкладній травматології. Рівень аналгоседації пацієнтів (за шкалою Ramsay) на III та IV етапах дослідження під час УЗ-асистованої блокади нижчий, ніж «класичним» методом за парестезією (3,2 (2,4; 3,7) та 5,4 (3,8; 5,7) бала відповідно; $p = 0,027$), що свідчить про ефективніший сенсорний блок. Інтраопераційна аналгезія за рівнем показників гемодинаміки ефективна під час УЗ-асистованої блокади в невідкладній травматології. Метод УЗ-асистованої блокади сплетень і нервів безпечніший, ніж «класичний» метод за парестезією та супроводжується 6,0 % ускладнень проти 32,0 %.

Key words:

ultrasound-guided nerve block, peripheral regional anesthesia, first aid.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (2), 226-230

Efficiency and safety of peripheral regional anesthesia application in urgent traumatology

O. A. Lovkin, V. I. Pertsov, K. I. Lurie

In Ukraine, more than 4.5 million people sustain injuries of varying severity annually, and damage to extremities constitutes 60–65 % in the structure of traumatism. Patients with traumatic limb injuries require effective anesthesia / analgesia at an early stage. An urgent anesthesia should provide a sufficient relaxation of the extremity, adequate operative and postoperative pain management and should be safe for patients of different age groups. Peripheral regional anesthesia meets the requirements indicated, but there are a number of outstanding issues: difficulties in identifying plexuses and nerves, high rate of complications. Neither a larger injection volume of local anesthetic nor plexuses and nerves identification using a neurostimulator solves the problem completely. At the same time, ultrasound-guided nerve block does not have the weaknesses mentioned and its use is increasingly covered in literature.

The purpose of this work is to analyze the effectiveness and safety of the ultrasound-guided nerve block of the extremities in urgent traumatology.

Material and methods. Cases of isolated mechanical traumatic injuries of the limbs in patients who were at the clinical base of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine, Anesthesiology and Intensive Care of Zaporizhzhia State Medical University from 2016 to 2018 were analyzed. The average age of the trauma patients was 62.5 (47.0; 82.5) years with a body weight of 78.7 (64.3; 94.6) kg. All the patients underwent ultrasound-guided nerve block using an ultrasound device Logiq E with a standard 12 MHz linear array transducer or the "classical" method (anatomical landmark and paraesthesia technique of plexus location). Anesthesia was performed with 0.5 % bupivacaine at a dose of 1–2 mg/kg. Analgesia was performed with a solution of propofol at 1.5–2 mg/kg/h with the addition of ketamine at 1–2 mg/kg/h in case of need. The level of analgesia was evaluated on the Ramsay sedation scale. The study analyzed the duration of plexus and nerves location, block onset time, the duration of motor and sensory block; hemodynamics monitoring with the help of UM-300 monitor at the study stages; complications were recorded. Statistical analysis of the data included descriptive statistics methods. When the values did not follow a normal distribution, these data were expressed as a median (lower quartile; higher quartile). Mann-Whitney U test was used to compare variables; the categorical data were analyzed by Chi-square test with Yates correction and Fischer's exact test. In all statistical calculations, $P < 0.05$ was the level of significance. Data processing was performed using Statistica 10.0 software.

Results. The ultrasound-guided method of plexus and nerves location was faster than the "classical" method by paresthesia (3.8 (2.8; 4.3) min and 7.2 (4.2; 9.4) min, respectively; $P = 0.001$). But the method of plexus and nerves location did not influence the block onset time and the motor and sensory block duration. However, the level of analgesia in patients with ultrasound-guided nerve block (according to the Ramsay sedation scale) at the III and IV study stages was lower than in those with the "classical" method by paresthesia (3.2 (2.4; 3.7) and 5.4 (3.8; 5.7) points, respectively; $P = 0.027$), indicating a greater efficiency of ultrasound-guided plexus and nerve sensory block. The absence of statistically significant changes in hemodynamic parameters at the study stages indicated an effective intraoperative analgesia in patients with ultrasound-guided nerve block which was complicated in 6 cases (6.0 %). But the "classical" method of plexus and nerve block by paresthesia was complicated in 16 cases (32.0 %). Therefore, the ultrasound-guided method of plexus and nerve block was safer.

Thus, it can be **concluded** that ultrasound-guided location of plexuses and nerves was faster than paresthesia method (3.8 (2.8; 4.3) min and 7.2 (4.2; 9.4) min, respectively; $P = 0.001$) in urgent traumatology. The sensory block in patients according to the analgesia level on the Ramsay sedation scale at the III and IV study stages was lower as compared to the "classical" method by paresthesia (3.2 (2.4; 3.7) and 5.4 (3.8; 5.7) points, respectively, indicating a more effective ultrasound-guided block of plexuses and nerves. Ultrasound-guided block was effective for intraoperative analgesia based on hemodynamic parameters in urgent traumatology. The method of ultrasound-guided block of plexuses and nerves was safer (6.0 % of complications versus 32.0 % when using the "classical" method by paresthesia).

Эффективность и безопасность применения периферической регионарной анестезии в неотложной травматологии

О. А. Левкин, В. И. Перцов, К. И. Лурье

В Украине ежегодно более 4,5 млн людей получают травмы различной тяжести, в структуре травматизма 60–65 % приходится на повреждения конечностей. Пострадавшие с травмами конечностей нуждаются в эффективной анестезии/аналгезии уже на раннем этапе. Неотложная анестезия должна обеспечить достаточную релаксацию конечности, адекватное операционное и послеоперационное обезболивание, должна быть безопасной для пациентов всех возрастов. Периферическая регионарная анестезия отвечает этим требованиям, но есть ряд нерешенных вопросов: тяжесть идентификации сплетений и нервов, высокая частота осложнений. Эту проблему полностью не решает введение большего объема местного анестетика или идентификация сплетений и нервных стволов с помощью нейростимулятора. УЗ-ассистированные блокады сплетений и нервов лишены указанных недостатков, а их применение все чаще освещается в современной научной периодике.

Цель работы – провести анализ эффективности и безопасности УЗ-ассистированной блокады сплетений и нервов в неотложной травматологии.

Материалы и методы. Проведен анализ случаев изолированной механической травмы конечностей пациентов, которые находились на лечении на клинической базе кафедры медицины катастроф, военной медицины, анестезиологии и интенсивной терапии Запорожского государственного медицинского университета в 2016–2018 гг. Средний возраст пострадавших – 62,5 (47; 82,5) года, масса тела – 78,7 (64,3; 94,6) кг. Для идентификации сплетений и нервов использован УЗ-аппарат Logiq E со стандартным линейным 12 МГц датчиком или «классический» метод (по анатомическим ориентирам до появления парестезии при поиске сплетения). Анестезия проведена 0,5 % раствором бупивакаина в дозе 1–2 мг/кг. При необходимости проводили аналгоседацию раствором пропофола в дозе 1,5–2,0 мг/кг/час с добавлением раствора кетамина в дозе 1–2 мг/кг/час. Уровень аналгоседации оценивали по шкале Ramsay. В ходе исследования оценивали продолжительность поиска сплетения и нервов, время развития блокады, продолжительность моторного и сенсорного блока, проводили мониторинг показателей гемодинамики с помощью монитора UM-300 на этапах исследования, фиксировали осложнения. Статистический анализ данных предусматривал методы описательной статистики. Величины, имевшие распределение, отличное от нормального, представленные в виде медианы (нижний и верхний квартиль). Анализ количественных величин проведен с помощью U-критерия Манна–Уитни, качественные бинарные признаки сравнивали с использованием критерия χ^2 , точного теста Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p равен 0,05. Обработка данных проведена с использованием Statistica 10.0.

Результаты. Поиск сплетения и нервов УЗ-ассистированным методом проведен быстрее «классического» метода по парестезии (3,8 (2,8; 4,3) мин и 7,2 (4,2; 9,4) мин соответственно; $p = 0,001$). Но метод идентификации сплетения и нервов не влиял на время развития блокады и продолжительность моторного и сенсорного блока. При УЗ-асси-

Ключевые слова:

УЗ-ассистированная блокада, периферическая регионарная анестезия, первая медицинская помощь.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 226-230

стированной блокаде сплетений и нервов уровень аналгоседации больных (по шкале Ramsay) на III и IV этапах исследования был ниже, чем при использовании «классического» метода по парестезии (3,2 (2,4; 3, 7) и 5,4 (3,8; 5,7) балла соответственно; $p = 0,027$). Это свидетельствует, что сенсорный блок при проведении УЗ-ассистированной блокады сплетений и нервов более эффективен. Отсутствие статистически достоверных изменений показателей гемодинамики на этапах исследования свидетельствует об эффективной интраоперационной аналгезии у больных во время проведения УЗ-ассистированной блокады. УЗ-ассистированные блокады сплетений и нервов сопровождались осложнениями в 6 (6,0 %) случаях. Во время блокады сплетений и нервов «классическим» методом по парестезии осложнения зафиксированы в 16 (32,0 %) случаях. Таким образом, метод УЗ-ассистированной блокады сплетений и нервов более безопасен.

Выводы. УЗ-ассистированная идентификация сплетений и нервов быстрее, чем идентификация по парестезии (3,8 (2,8; 4,3) мин и 7,2 (4,2; 9,4) мин соответственно; $p = 0,001$) в неотложной травматологии. Сенсорный блок, по уровню аналгоседации пациентов по шкале Ramsay, лучше во время проведения УЗ-ассистированной блокады сплетений и нервов. Интраоперационная аналгезия по уровню показателей гемодинамики эффективна при проведении УЗ-ассистированной блокады в неотложной травматологии. Метод УЗ-ассистированной блокады сплетений и нервов более безопасный (6,0 % осложнений против 32,0 % при использовании «классического» метода по парестезии).

Велика кількість техногенних катастроф, локальні військові конфлікти та терористичні акти, що відбуваються останніми роками, призвели до суттєвого збільшення травматизму. Так, в Україні щорічно понад 4,5 млн людей отримують травми різної тяжкості. У структурі травматизму 60–65 % припадає на пошкодження кінцівок [2,5]. Постраждали з травмами кінцівок потребують ефективної анестезії/аналгезії вже на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах, у невідкладній травматології. Сучасні оперативні травматологічні втручання потребують високоякісного анестезіологічного забезпечення, що має низку вимог. Так, невідкладна анестезія повинна забезпечити достатню релаксацію кінцівки, адекватне операційне та післяопераційне знеболення, має бути безпечною для пацієнтів різного віку.

Незважаючи на ряд не вирішених питань, периферична регіонарна анестезія відповідає названим вимогам. Основна проблема невідкладної периферичної регіонарної анестезії полягає у складності ідентифікації сплетень і нервових стовбурів, ускладнень, які пов'язані з низкою чинників: можливими анатомічними особливостями постраждалого, виникненням унаслідок травми гематом і набряку; утрудненим контактом із пацієнтом (порушення свідомості внаслідок черепно-мозкової травми, алкогольного сп'яніння), не підготовленістю пацієнта тощо. Проблема ефективності блоку можна вирішити шляхом введення більшого об'єму місцевого анестетика, але це збільшує загрозу його токсичної дії [1]. Проблема ідентифікації сплетень і нервових стовбурів можна вирішити за допомогою нейростимулятора, що інформує про наближення нервового стовбура, однак «сліпий пошук» товстою голкою збільшує ризик пошкодження нервів і судин [3–5].

Ультразвук-асистовані (УЗ-асистовані) блокади сплетень і нервів позбавлені названих недоліків, а їхнє застосування все частіше висвітлюється в сучасній науковій періодиці [3,4]. Це підкреслює актуальність вивчення ефективності УЗ-асистованих блокувань у невідкладній травматології.

Мета роботи

Здійснили аналіз ефективності та безпеки УЗ-асистованої блокади сплетень і нервових стовбурів верхніх і нижніх кінцівок у невідкладній травматології.

Матеріали і методи дослідження

Виконали проспективний (100 пацієнтів) і ретроспективний (50 форм облікової документації N 003-3/о «Передопераційний огляд анестезіологом та протокол загального знеболення») аналіз випадків ізольованої механічної травми кінцівок пацієнтів, які перебували на лікуванні на клінічній базі кафедри медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та інтенсивної терапії Запорізького державного медичного університету у 2016–2018 рр. Середній вік постраждалих – 62,5 (47,0; 82,5) року, маса тіла – 78,7 (64,3; 94,6) кг.

Пацієнтам залежно від травми виконували блокаду плечового сплетення міждрабинчастим або комбінованим (міждрабинчастим з аксиллярним) доступами та блокаду стегнового та сідничного нервів. У проспективному дослідженні для ідентифікації сплетень і нервових стовбурів верхніх і нижніх кінцівок використовували УЗ-апарат Logiq E зі стандартним лінійним 12 МГц датчиком. У ретроспективному дослідженні ідентифікацію плечового сплетення виконали «класичним» методом (за анатомічними орієнтирами до появи парестезії при пошуку сплетення). Анестезію здійснювали 0,5 % розчином бупівакаїну в дозі 1–2 мг/кг. За потреби виконували аналгоседацию розчином пропофолу в дозі 1,5–2,0 мг/кг/годину з додаванням розчину кетаміну в дозі 1–2 мг/кг/годину. Рівень аналгоседации оцінювали за шкалою Ramsay.

Протягом дослідження оцінювали тривалість пошуку сплетення та нервів як час від початку пошуку до введення розрахованого об'єму місцевого анестетика. Також оцінювали час розвитку блокади, тривалість моторного й сенсорного блоку (час появи рухливості та болю).

Виконали моніторинг показників гемодинаміки (систолический, діастолічний артеріальний тиск і частота серцевих скорочень) за допомогою монітора UM-300. Для цього визначили етапи дослідження: I – за 1 годину до початку операційного втручання; II – початок операційного втручання; III – перша година операційного втручання; IV етап – за 10 хвилин до завершення операційного втручання.

Під час дослідження фіксували ускладнення, що пов'язані з УЗ-асистованою блокадою сплетень і нервових стовбурів верхніх і нижніх кінцівок. Так, під час блокади плечового сплетення зафіксували ускладнення: синдром Горнера (птоз (опущення верхньої повіки), міоз (звуження зіниці) та енофтальм (западання очного

яблука)) з боку виконання блокади; ненавмисна блокада верхнього гортанного нерва з боку виконання блокади (тимчасова захриплість голосу); ненавмисна блокада діафрагмального нерва з боку виконання блокади (поява задишки, зниження SpO_2 та підвищення частоти дихальних рухів); ненавмисна пункція судин, яку виявляли аспіраційним методом.

Статистичний аналіз даних передбачав використання методів описової статистики. Величини, що мали розподіл, відмінний від нормального, наведені як медіана (нижній і верхній квартилі). Аналіз кількісних величин здійснили за допомогою U-критерію Манна-Уїтні, якісні бінарні ознаки порівнювали, використовуючи критерій χ^2 з поправкою Йейтса, точний тест Фішера. В усіх процедурах критичний рівень значущості p дорівнював 0,05. Результати опрацювали із застосуванням Statistica 10.0.

Результати

У таблиці 1 наведені дані щодо поділу пацієнтів за локалізацією травми. Так, пацієнтам з травмою ключиці (18,0 %) виконали УЗ-асистовану блокаду плечового сплетення міждрабинчастим доступом з додатковим блокуванням п. supraclavicularis. Пацієнтам з травмою проксимальної частини плеча (30,0 %) – УЗ-асистовану блокаду плечового сплетення міждрабинчастим доступом. Пацієнтам з травмою діафізу та дистальної частини плеча або передпліччя (38,0 %) здійснили УЗ-асистовану блокаду плечового сплетення комбінованим (міждрабинчастим та аксиллярним) доступами. Пацієнтам із травмою дистальної частини гомілки та щиколотки (14,0 %) виконали УЗ-асистовану блокаду стегнового та сідничного нервів.

Дані, що наведені в таблиці 2, свідчать, що пошук сплетення та нервів УЗ-асистованим методом здійснено швидше, ніж «класичним» методом за парестезією (3,8 (2,8; 4,3) хв і 7,2 (4,2; 9,4) хв відповідно; $p = 0,001$). Однак метод ідентифікації сплетення та нервів не впливав на час розвитку блокади та тривалість моторного та сенсорного блоку. Під час УЗ-асистованої блокади сплетень і нервів рівень аналгоседації пацієнтів (за шкалою Ramsay) на III та IV етапах дослідження був нижчим, ніж при використанні «класичного» методу за парестезією (3,2 (2,4; 3,7) та 5,4 (3,8; 5,7) бала відповідно; $p = 0,027$).

За рівнем аналгоседації пацієнта під час оперативного втручання можна опосередковано судити про ефективність сенсорного блоку. Отже, можна вважати, що сенсорний блок під час УЗ-асистованої блокади сплетень і нервів є ефективнішим.

За даними авторів (Гомон М. Л., 2014; Котко О. М., 2015; Дмитрієва К. Ю., 2016; Дмитрієв Д. В., 2017; Dharma Jivan Samantaray, 2019), при неефективній інтраопераційній аналгезії в результаті взаємодії нервової та ендокринної системи спостерігають відповідну стрес-реакцію, що супроводжується активацією симпатоадреналової системи та посиленням процесів катаболізму, підвищенням артеріального тиску, частоти серцевих скорочень. Тому для оцінювання ефективності інтраопераційної аналгезії у хворих використовують аналіз показників гемодинаміки (сistolічного та ді-

Таблиця 1. Поділ пацієнтів за локалізацією травми

Локалізація травми	Кількість пацієнтів, n (%)
Ключиця	27 (18,0)
Проксимальна частина плеча	45 (30,0)
Діафіз, дистальна частина плеча, передпліччя	57 (38,0)
Дистальна частина гомілки, щиколотка	21 (14,0)
Загалом	150 (100,0)

Таблиця 2. Критерії ефективності методів ідентифікації сплетень і нервів

Показник, одиниці вимірювання	Метод ідентифікації		p
	УЗ-асистований	«класичний»	
Тривалість пошуку сплетення, хв	3,8 (2,8; 4,3)	7,2 (4,2; 9,4)	0,001
Час розвитку блокади, хв	16,4 (13,7; 18,8)	15,8 (13,2; 19,1)	>0,05
Тривалість моторного блоку, години	11,2 (10,2; 11,9)	11,3 (10,2; 12,0)	>0,05
Тривалість сенсорного блоку, години	11,8 (11,0; 12,5)	12,1 (11,2; 12,6)	>0,05
Рівень аналгоседації хворого на III та IV етапах дослідження за шкалою Ramsay, бали	3 (3; 4)	5 (5; 6)	0,001

Таблиця 3. Зміни гемодинамічних показників

Показники, одиниці вимірювання	Етапи дослідження			
	I	II	III	IV
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	78,5 (69,8; 82,3)	88,6 (81,3; 96,2)	80,2 (73,6; 86,4)	74,5 (68,3; 83,5)
Сistolічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	139,3 (123,4; 146,2)	141,3 (124,3; 148,7)	141,5 (123,9; 147,6)	135 (121,3; 140,4)
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	85,2 (79,4; 96,2)	83,4 (77,3; 97,3)	85,7 (76,5; 95,6)	84,8 (74,3; 96,7)

Таблиця 4. Ускладнення, що пов'язані з виконанням блокад сплетень і нервів

Ускладнення	Кількість випадків, що пов'язані з виконанням блокад, n (%)		p
	УЗ-асистований	«класичний»	
Пункція поверхневих судин	1 (1,0)	8 (16,0)	0,007
Синдром Горнера	1 (1,0)	1 (2,0)	0,56
Ненавмисна блокада верхнього гортанного нерва	2 (2,0)	3 (6,0)	0,21
Ненавмисна блокада діафрагмального нерва	2 (2,0)	4 (8,0)	0,1
Загалом	6 (6,0)	16 (32,0)	0,001

астолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень).

Дані, що наведені в таблиці 3, показують відсутність статистично вірогідних змін показників гемодинаміки на етапах дослідження. Це свідчить про ефективну інтраопераційну аналгезію у хворих під час УЗ-асистованої блокади.

Під час дослідження фіксували також випадки ускладнень, що пов'язані з виконанням блокад сплетень і нервів різними методами (табл. 4).

Дані, які наведені в таблиці 4, свідчать: УЗ-асистовані блокади сплетень і нервів супроводжувались ускладненнями в 6 (6,0 %) випадках. Під час блокади сплетень і нервів «класичним» методом за парестезією ускладнення зафіксовані в 16 (32,0 %) випадках. Отже, метод УЗ-асистованої блокади сплетень і нервів є безпечнішим.

Обговорення

Периферична регіонарна анестезія – ефективний метод анестезіологічного забезпечення, який використовують при травмах кінцівок. Однак труднощі ідентифікації сплетень і нервових стовбурів, висока частота ускладнень обмежують її використання в невідкладній травматології.

Наше дослідження показало: УЗ-асистована блокада сплетень і нервів, яку частіше використовують у плановій анестезіології, ефективна та безпечна в невідкладній травматології. Так, пошук сплетень і нервів за допомогою УЗ-асистованого методу є швидшим. УЗ-асистована блокада ефективніша, що дає можливість зменшити рівень аналгоседації пацієнтів. Метод УЗ-асистованої блокади сплетень і нервів супроводжується меншою кількістю ускладнень, що свідчить про її безпечність.

Висновки

1. Пошук сплетень і нервів УЗ-асистованим методом є швидшим, ніж «класичним» методом за парестезією (3,8 (2,8; 4,3) хв і 7,2 (4,2; 9,4) хв відповідно; $p = 0,001$) у невідкладній травматології.

2. Рівень аналгоседації пацієнтів (за шкалою Ramsay) на III та IV етапах дослідження під час УЗ-асистованої блокади був нижчим, ніж «класичний» метод за парестезією (3,2 (2,4; 3,7) та 5,4 (3,8; 5,7) бала відповідно; $p = 0,027$), що свідчить про ефективніший сенсорний блок.

3. Відсутність статистично вірогідних змін показників гемодинаміки на етапах дослідження свідчить про ефективну інтраопераційну аналгезію в пацієнтів під час УЗ-асистованої блокади в невідкладній травматології.

4. Метод УЗ-асистованої блокади сплетень і нервів безпечніший, ніж «класичний» метод за парестезією та супроводжується 6,0 % ускладнень проти 32,0 %.

Перспективи подальших досліджень. Актуальним є дослідження з визначення ролі периферичної регіонарної анестезії в комплексному лікуванні пацієнтів із поєднаною травмою.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.04.2019

Після доопрацювання / Revised: 19.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 20.12.2019

Відомості про авторів:

Льовкін О. А., канд. мед. наук, доцент каф. медицини катастроф, військової медицини та нейрохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Перцов В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медицини катастроф, військової медицини та нейрохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Лур'є К. І., канд. мед. наук, доцент каф. медицини катастроф, військової медицини та нейрохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Lovkin O. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine and Neurosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine and Neurosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lurie K. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine and Neurosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Левкин О. А., канд. мед. наук, доцент каф. медицины катастроф, военной медицины и нейрохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Перцов В. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. медицины катастроф, военной медицины и нейрохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Лурье К. И., канд. мед. наук, доцент каф. медицины катастроф, военной медицины и нейрохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Фесенко В. С. Гостра інтоксикація місцевими анестетиками (огляд літератури). *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2012. № 1. С. 65-80.
- [2] Политравма: хирургия, травматология, анестезиология, интенсивная терапия / под ред. Ф. С. Глумчера, П. Д. Фомина, Е. Г. Педаченко и др. Киев: ВСВ «Медицина», 2012. 736 с.
- [3] A comparative study of nerve stimulator versus ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block / A. Shetti et al. *Anesthesia: Essays and Researches*. 2013. Vol. 7. Issue 3. P. 359-364. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.123235>
- [4] Mehta S. S., Shah S. M. Comparative study of supraclavicular brachial plexus block by nerve stimulator vs ultrasound guided method. *NHL Journal of Medical Sciences*. 2015. Vol. 4. Issue 1. P. 49-52.
- [5] Гомон М. Л. Порівняльна характеристика ефективності сліпих і контрольованих методик блокади плечового сплетення. *Медицина неотложных состояний*. 2015. № 2. С. 112-115.

References

- [1] Fesenko, V. S. (2012). Hostra intoksykatsiia mistsevyimi anestetikamy (ohliad literatury) [Acute systemic toxicity of local anesthetics: a literature review]. *Bil, zneboliuvannia i intensyvna terapiia*, (1), 65-80. [in Ukrainian].
- [2] Glumcher, F. S., Fomin, P. D., & Pedachenko, E. G. (Eds). (2012). *Politramma: khirurgiya, travmatologiya, anesteziologiya, intensivnaya terapiya* [Polytrauma: surgery, traumatology, anesthesiology, intensive care]. Meditsina. [in Russian].
- [3] Shetti, A., Tripathy, D., Duncan, M., Krishnaveni, N., & Roshan-singh, D. (2013). A comparative study of nerve stimulator versus ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block. *Anesthesia: Essays and Researches*, 7(3), 359-364. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.123235>
- [4] Mehta, S. S., & Shah, S. M. (2015). Comparative study of supraclavicular brachial plexus block by nerve stimulator vs ultrasound guided method. *NHL Journal of Medical Sciences*, 4(1), 49-52.
- [5] Homon, M. L. (2015). Porivniialna kharakterystyka efektyvnosti slipykh i kontrolovanykh metodyk blokady plechovoho spletnnia [Comparative analysis of the efficiency of blind and controlled techniques of brachial plexus blockade]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*, (2), 112-115. [in Ukrainian].

Ретроспективний аналіз лікування хворих із вивихом акроміального кінця ключиці спеціалізованою пластиною

О. В. Долгополов^{ID A,E,F}, М. Л. Ярова^{ID A,E}, С. О. Безрученко^{ID *A,B,C,D}

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчити недоліки використання Hook-пластин при ушкодженні акроміально-ключичного суглоба на основі ретроспективного аналізу лікування хворих із цією патологією.

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективний аналіз лікування 112 пацієнтів із вивихом акроміального кінця ключиці, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» в період із 2011 до 2018 р. У 74 пацієнтів (66,1 %) виконали фіксацію акроміально-ключичного суглоба спеціалізованою пластиною Hook. Пацієнтів поділили на 3 клінічні групи: I група – металофіксатор видалений у термін до 4 місяців, II група – видалення металофіксатора у строк від 4 до 6 місяців, III група – видалення фіксаторів у термін понад 6 місяців із часу оперативного втручання.

Результати. Оцінюючи результати лікування хворих за шкалою Constant–Murley перед видаленням металофіксаторів, отримали такі показники: в I групі – 6,7 % добрих, 4 % задовільних і незадовільних результатів; у II групі – 43,2 % відмінних і добрих, 9,5 % задовільних результатів; у III групі – 19 % відмінних і добрих, 17,6 % задовільних і незадовільних результатів лікування. Через 6 місяців після видалення металофіксаторів у I групі визначили 8,2 % відмінних і добрих, 2,7 % задовільних результатів; у II групі – 52,6 % відмінних і добрих результатів; у III групі – 20,3 % відмінних і добрих, 16,2 % задовільних і незадовільних результатів лікування. Помилки та ускладнення фіксації акроміально-ключичного суглоба спостерігали у 36 пацієнтів – 18 хворих із III типом вивиху та 14 осіб із V типом вивиху за Rockwood.

Висновки. За шкалою Constant–Murley та Візуальною аналоговою шкалою болю найкращі результати лікування отримали у групі, де металофіксатори з акроміально-ключичного суглоба видалені в термін від 4 до 6 місяців. При видаленні спеціалізованої пластини в термін понад 6 місяців спостерігали ускладнення – незворотні зміни (деформувальний артроз, дефект кісткової тканини акроміального відростка лопатки тощо) в акроміально-ключичному суглобі.

Ключові слова:

акроміально-ключичний суглоб, вивих, Hook пластина.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 231-239

*E-mail: drbezruchenko@gmail.com

Retrospective analysis of patients with acromioclavicular joint dislocation treated with a specialized plate

O. V. Dolhopolov, M. L. Yarova, S. O. Bezruchenko

The purpose of the work – to determine disadvantages of hook plates fixation in acromioclavicular joint dislocations based on a retrospective analysis of patients treated for this pathology.

Materials and methods. A total of 112 patients treated for acromioclavicular joint dislocation in the SI “Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine” between 2011 and 2018 were retrospectively analyzed. Acromioclavicular joint dislocation was fixed with a hook plate in 74 patients (66.1 %). All the patients were divided into 3 clinical groups: Group I – the hook plate was removed up to 4 months, Group II – the hook plate was removed between 4 and 6 months, Group III – the hook plate was removed after 6 months.

Results. The results of the treatment were evaluated by Constant–Murley Score before the hardware removal in patients. The following indicators were obtained: in Group I, 6.7 % of patients had good results and 4 % – satisfactory and unsatisfactory results, in Group II, 43.2 % of individuals had excellent and good results and 9.5 % – satisfactory results, in Group III, 19 % had excellent and good results and 17.6 % – satisfactory and unsatisfactory treatment results. 6 months after the hardware removal, in Group I, 8.2 % of patients showed excellent and good results and 2.7 % – satisfactory results, in Group II, 52.6 % of individuals had good and excellent results, in Group III, 20.3 % of persons had excellent and good results and 16.2 % – satisfactory and unsatisfactory treatment outcomes. Failures and complications of hook plates fixation in acromioclavicular joint were observed in 36 patients, among them 18 patients were with type III dislocation and 14 patients had type V dislocation by Rockwood.

Conclusions. The best results assessed by the Constant–Murley and Visual analogue scale scores were achieved in the group with the hook plate removal from the acromioclavicular joint after an interval of 4 to 6 months. When the hook plate was removed after a period of more than 6 months, complications such as irreversible changes in the acromioclavicular joint (posttraumatic osteoarthritis, bone tissue defect in the acromion etc.) were observed.

Key words:

acromioclavicular joint, dislocation, hook plate.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (2), 231-239

Ретроспективний аналіз лікування хворих з вивихом акроміального кінця ключиці спеціалізованою пластиною

О. В. Долгополов, М. Л. Яровая, С. О. Безрученко

Цель работы – определить недостатки использования Hook-пластин при повреждении акроміально-ключичного сустава на основании ретроспективного анализа лечения пациентов с этой патологией.

Ключевые слова:

акромиально-ключичный сустав, вывих, Hook-пластина.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 231-239

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 112 пациентов с вывихом акромиального конца ключицы, которые проходили лечение в период с 2011 по 2018 г. в условиях ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины». У 74 пациентов (66,1 %) выполнена фиксация акромиально-ключичного сустава специализированной пластиной Hook. Пациентов поделили на 3 клинические группы: I группа – металлофиксатор удален в срок до 4 месяцев; II группа – удаление металлофиксатора в период от 4 до 6 месяцев; III группа – удаление металлофиксаторов в период более 6 месяцев.

Результаты. При оценке результатов лечения пациентов по шкале Constant–Murley перед удалением металлофиксаторов получили такие показатели: в I группе – 6,7 % хороших, 4 % удовлетворительных и неудовлетворительных результатов; во II группе – 43,2 % отличных и хороших, 9,5 % удовлетворительных результатов, в III клинической группе – 19 % отличных и хороших, 17,6 % удовлетворительных и неудовлетворительных результатов лечения. Через 6 месяцев после удаления металлофиксаторов в I группе наблюдали 8,2 % отличных и хороших, 2,7 % удовлетворительных результатов; во II группе – 52,6 % хороших и отличных результатов, в III группе – 20,3 % отличных и хороших, 16,2 % удовлетворительных и неудовлетворительных результатов лечения. Ошибки и осложнения фиксации акромиально-ключичного сустава отмечены у 36 пациентов – 18 больных с III типом вывиха и 14 больных с V типом вывиха по Rockwood.

Выводы. При оценке результатов лечения по шкале Constant–Murley и Визуальной аналоговой шкале боли наилучшие результаты лечения получены в группе, где металлофиксаторы из акромиально-ключичного сустава удалены в срок от 4 до 6 месяцев. При удалении специализированной пластины в термин более 6 месяцев наблюдали осложнения – необратимые изменения (деформирующий артроз, дефект костной ткани акромиального отростка лопатки и др.) в акромиально-ключичном суставе.

Травматичні пошкодження акроміально-ключичного суглоба з вивихом акроміального кінця ключиці – поширена травма верхньої кінцівки та надпліччя. Вивихи акроміального кінця ключиці становлять 12 % від усіх дислокацій ділянки плечового поясу та 8 % від вивихів інших локалізацій, посідають третє місце після вивиху плеча та передпліччя [1]. У спортсменів травматичні вивихи акроміального кінця ключиці становлять 40–50 % від вивихів плечового поясу [2].

Нині є багато як консервативних, так і оперативних методів утримання акроміального кінця ключиці в анатомічному положенні після усунення вивиху. У 2013 р. кількість оперативних втручань на акроміально-ключичному суглобі становила 162 [3]. Така велика кількість методів і модифікацій супроводжується великою кількістю невдалих результатів лікування, потребує продовження пошуку та удосконалення техніки оперативного втручання. Так, для фіксації акроміально-ключичного суглоба використовують пластину з гачком, або Hook-пластину. Вперше такий тип фіксації для вивихів акроміального кінця ключиці використали Balseg та ін. у 1976 р., його конструкція складалася з пластины, котру фіксували до акроміального кінця ключиці за допомогою гвинтів і гачка, який заводили через акроміально-ключичний суглоб і фіксували в ньому. Основний принцип цієї конструкції – утримання акроміального кінця ключиці у вправленому положенні для зрощення зв'язок акроміально-ключичного суглоба та дзюбовидно-ключичних зв'язок, залишаючи між акроміальним відростком лопатки та ключицею ротаційні рухи. Наступна модифікація металофіксатора – пластина Wolter, що розроблена в 1982 р. Вона схожа на попередню, але мала додатковий гачок на кінчику пластины, що забезпечувало додаткову фіксацію до акроміального відростка лопатки [4]. З того часу фіксатор багато разів модифікований, після внесення змін в оригінальний дизайн гачок сучасних пластин не проходить безпосередньо через акроміально-ключичний суглоб.

Hook-пластина – популярний фіксатор при вивихах і переломах акроміального кінця ключиці. Однак сучасні дослідження вказують на велику кількість невдалих функціональних результатів у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання, в якому використали цей метод

фіксації. Найпоширеніші ускладнення, які описані в науковій літературі: остеоліз акроміального відростка лопатки, посттравматичний деформувальний артроз акроміально-ключичного суглоба та вторинне зміщення або підвивих в акроміально-ключичному суглобі [5].

Мета роботи

Вивчити недоліки використання Hook-пластин при ушкодженні акроміально-ключичного суглоба на основі ретроспективного аналізу лікування хворих із цієї патології.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз лікування 112 хворих, які перебували на лікуванні у відділенні мікрохірургії та реконструктивно-відновної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» з приводу вивиху акроміального кінця ключиці III, IV та V ст. за Rockwood (III ст. за Tossy) з 2011 до 2018 р. У 74 пацієнтів (66,1 %) використали Hook-пластину для усунення вивиху акроміального кінця ключиці та утримання анатомічного співвідношення в акроміально-ключичному суглобі. Вік хворих – від 18 до 56 років (середній вік – $28,7 \pm 11,7$ року), переважали чоловіки працездатного віку – 61 (82,4 %), жінок – 13 (17,6 %). Здебільшого пошкоджена кінцівка була домінантна (87,3 %). Пацієнтів поділили на 3 клінічні групи залежно від терміну видалення металофіксаторів: I група – пацієнти, яким оперативне втручання з приводу видалення або заміни пластины Hook виконали в термін до 4 місяців від дня оперативного втручання – 8 (10,8 %) осіб, II група – пацієнти, яким металофіксатор вилучений у термін від 4 до 6 місяців – 39 (52,7 %), III група – хворі, в яких металофіксатор вилучили у термін понад 6 місяців – 27 (36,5 %) осіб.

Здійснюючи аналіз хворих, особливу увагу приділили технічним і тактичним ускладненням, які діагностували під час оперативного втручання на акроміально-ключичному суглобі з використанням Hook-пластин. Ускладнення спостерігали у 36 (48,6 %)

хворих із вивихом акроміального кінця ключиці: III тип за Rockwood – 19 (25,7 %), V тип – 17 (22,9 %).

Усім хворим виконали стандартне клінічне та рентгенологічне дослідження. Клінічне обстеження здійснили, застосовуючи спеціальні тести: Cross-body adduction test, Paxinos test, Active compression test [3,6]. Використовували рентгенологічні проекції: оглядова рентгенографія обох акроміально-ключичних суглобів у передньо-задній проекції, проекція Запса, рентгенографія плечового суглоба в аксіальній проекції [6].

Функції плечового суглоба оцінювали за шкалою Constant–Murley безпосередньо перед видаленням Hook-пластини та через 6 місяців від часу видалення фіксаторів з акроміально-ключичного суглоба, а також за шкалою VAS (Візуальна аналогова шкала) у стані спокою та під час фізичного навантаження в аналогічні терміни видалення металофіксаторів. Шкала оцінювання Constant–Murley поєднує визначення як суб'єктивних показників (гострота болі, активність у повсякденному житті, робота в різних положеннях), так і об'єктивних (середній діапазон безболісних рухів у плечовому суглобі та вимірювання м'язової сили), враховує оцінювання як самого пацієнта, так і вимірювання, що виконані спеціалістом. Шкала має 8 пунктів із максимальною кількістю балів, що дорівнює 100. Чим більший результат, тим більша якість функціонування верхньої кінцівки. У нашому дослідженні не використовували референтні показники для відносних результатів тесту, оскільки вони мають суттєво пов'язані з віком і є імовірність отримати неправильні показники. Тому порівнювали хвору та здорову кінцівку в кожного хворого. Відмінний результат оцінювали при різниці менше ніж 11 балів, добрий – різниця від 11 до 20, задовільний – різниця від 21 до 30 балів, незадовільним результат вважали, якщо показник різниці був понад 30 балів [7]. Візуальна аналогова шкала VAS дає можливість оцінити суб'єктивні больові відчуття, що виникають у пацієнта під час дослідження за 10-бальною шкалою. Критерії ВАШ: 1–2 бали – мінімальний біль, 3–4 бали – помірний біль, 5–6 балів – сильний біль, 7–8 балів – дуже сильний біль, 9–10 балів – нестерпний біль [8]. Дослідження здійснили у стані спокою та при середньому фізичному навантаженні.

Статистичне опрацювання матеріалу виконали за допомогою пакета статистичних програм Statistica 13.3

(StatSoft Inc., Serial No. ZZ999000009906307) і Microsoft Office Professional 2016. Для опису груп використовували описову статистику – розраховували середнє, похибку середнього та середньоквадратичне відхилення. Для з'ясування вірогідності розбіжності між двома вибірками застосовували непараметричний критерій хі-квадрат для якісних змінних. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$ [11].

Результати

Оцінюючи результати лікування хворих за шкалою Constant–Murley (табл. 1), визначили: найкращі результати лікування перед видаленням металофіксаторів отримали у II клінічній групі: 36,5 % – відмінні; 6,7 % – добрі; 9,5 % – задовільні. У I клінічній групі у зв'язку з виконанням повторного оперативного втручання з приводу заміни металофіксаторів ситуація була дещо гірша: 6,7 % – добрі, 2,7 % – задовільні, 1,3 % – задовільні, відмінних результатів не було. Найгіршою була ситуація у III клінічній групі: 14,9 % – відмінні, 4,1 % – добрі, 9,5 % – задовільні результати, 8,1 % мали незадовільний результат. Через 6 місяців після видалення металофіксаторів з акроміально-ключичного суглоба результати лікування у II клінічній групі: 37,8 % – відмінні, 14,8 % – добрі, задовільних і незадовільних результатів не було. Результати у I групі: 4,1 % – відмінні; 4,1 % – добрі, 2,7 % – задовільні; у III клінічній групі – 16,2 % – відмінні, 4,1 % – добрі, 10,8 % – задовільні, 5,4 % – незадовільні. Отже, найкращі результати перед видаленням фіксаторів отримали у II групі – відмінні та добрі результати були в 43,2 %, а через 6 місяців після видалення металофіксаторів найкращі результати визначили у I і II групах – 60,8 %.

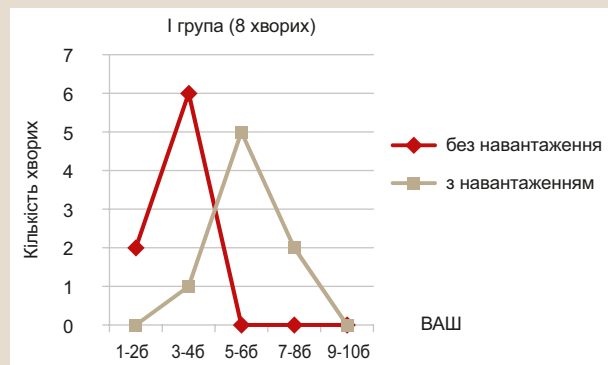
Основною скаргою хворих із пошкодженням акроміально-ключичного суглоба є біль, що істотно посилюється під час фізичного навантаження. Поділ пацієнтів із зміною суб'єктивного больового відчуття до та після оперативного втручання з приводу видалення металофіксаторів наведено на рис. 1.

Оцінюючи результати лікування за Візуальною аналоговою шкалою болю, визначили, що в I групі до видалення металофіксаторів розподіл пацієнтів за кількісним показником не змінюється, однак при

Таблиця 1. Результати лікування хворих за шкалою Constant–Murley перед і через 6 місяців після видалення металофіксаторів з акроміально-ключичного суглоба

Результати лікування	Перед видаленням металофіксатора			Через 6 місяців після оперативного втручання з приводу видалення металофіксаторів		
	Кількість хворих (%)			Кількість хворих (%)		
	I група	II група	III група	I група	II група	III група
Відмінний	0	27 (36,5)	11 (14,9)	3 (4,1)	28 (37,8)	12 (16,2)
Вірогідність відмінності за хі-квадрат	між I та II групою $p = 0,0003$	між I та III групою $p = 0,029$	між II та III групою $p = 0,021$	між I та II групою $p = 0,062$	між I та III групою $p = 0,73$	між II та III групою $p = 0,73$
Добрий	5 (6,7)	5 (6,7)	3 (4,1)	3 (4,1)	11 (14,8)	3 (4,1)
Вірогідність відмінності за хі-квадрат	між I та II групою $p = 0,002$	між I та III групою $p = 0,002$	між II та III групою $p = 0,834$	між I та II групою $p = 0,601$	між I та III групою $p = 0,082$	між II та III групою $p = 0,095$
Задовільний	2 (2,7)	7 (9,5)	7 (9,5)	2 (2,7)	0	8 (10,8)
Вірогідність відмінності за хі-квадрат	між I та II групою $p = 0,644$	між I та III групою $p = 0,958$	між II та III групою $p = 0,436$	між I та II групою $p = 0,001$	між I та III групою $p = 0,082$	між II та III групою $p = 0,0003$
Незадовільний	1 (1,3)	0	6 (8,1)	0	0	4 (5,4)
Вірогідність відмінності за хі-квадрат	між I та II групою $p = 0,026$	між I та III групою $p = 0,546$	між II та III групою $p = 0,002$	між I та II групою $p = 1$	між I та III групою $p = 0,73$	між II та III групою $p = 0,013$

Показник ВАШ перед видаленням металофіксаторів з акроміально-ключичного суглоба



Показник ВАШ через 6 місяців після видалення металофіксаторів з акроміально-ключичного суглоба

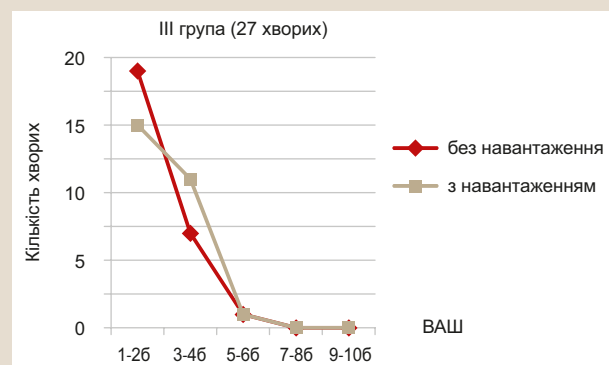
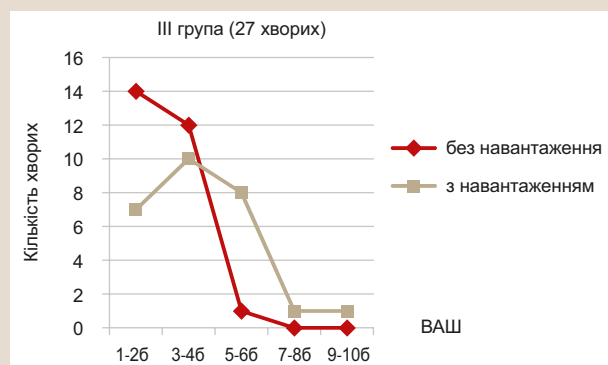
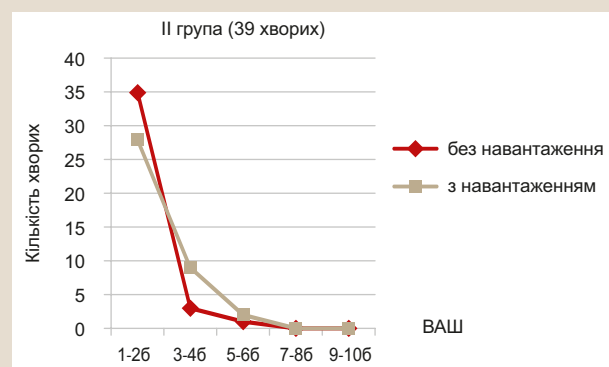
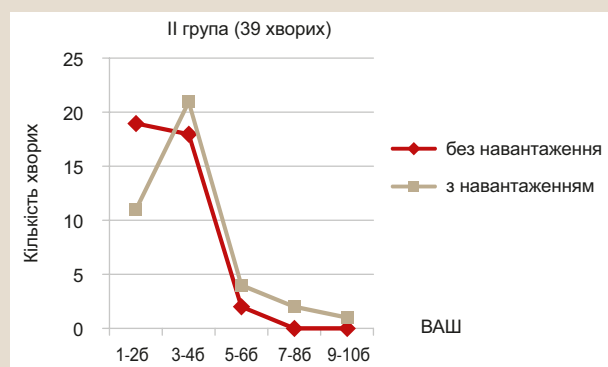
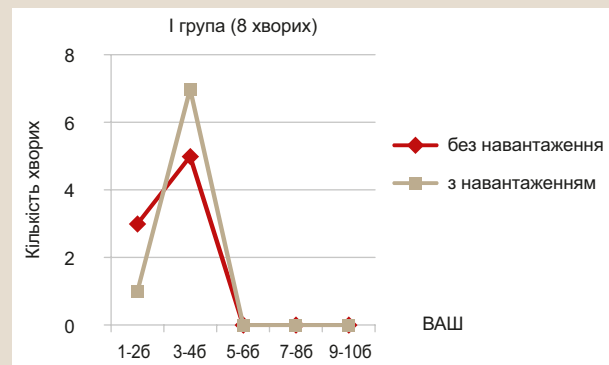


Рис. 1. Поділ пацієнтів залежно від ступеня вираженості больового синдрому за шкалою ВАШ до та через 6 місяців після видалення металофіксаторів з акроміально-ключичного суглоба без і з фізичним навантаженням.

фізичному навантаженні визначили «зсув» показників вправо з появою хворих із сильним болем (6,7 %) і дуже сильним болем (2,7 %). Після видалення металофіксатора ситуація поліпшилась – «зсув» показників під час фізичного навантаження не спостерігали, визначили збільшення показників у групі з помірними болями на 25 % (2 хворих). У II групі також спостерігали «зсув» показників вправо під час фізичного навантаження перед видаленням металофіксаторів до показників дуже сильного болю (2,7 %) і нестерпного болю (1,4 %). Після видалення металофіксаторів спостерігали покращення показників – більшість пацієнтів залишилися у групі мінімальних болів як без фізичного навантаження (47,2 %), так і з ним (37,8 %). У III групі перед видаленням металофіксаторів під час фізичного навантаження є значущий «зсув» показників

вправо – збільшується кількість хворих із показником сильних болів (10,8 %), з'являються показники дуже сильного болю (1,4 %), нестерпного болю (1,4 %). Після видалення металофіксаторів ситуація суттєво поліпшилась – більшість показників були в межах мінімальних болів і помірних болів без фізичного навантаження (35,1 %), так і після видалення металофіксаторів (35,2 %).

Однак кількість скарг на неможливість повного функціонування верхньої кінцівки, постійний больовий синдром у післяопераційному періоді та незадоволення результатами хірургічного лікування як пацієнта, так і хірурга зумовлюють необхідність детальнішого аналізу ускладнень.

За даними, що наведені в таблиці 2, найбільшу кількість ускладнень, які потребували видалення

Таблиця 2. Помилки та ускладнення фіксації акроміально-ключичного суглоба спеціалізованою пластиною

Вид ускладнення	Кількість хворих (%)			p
	I група	II група	III група	
Неправильне розташування фіксатора	6 (8,1)	0	0	
Неправильний вибір розміру висоти гачка Hook-пластини	2 (2,7)	0	0	
Міграція фіксатора	0	2 (2,7)	0	
Остеоліз акроміального відростка лопатки	0	4 (5,4)	1 (1,4)	0,064
Посттравматичний деформувальний артроз АКС I–IV Kellgren + остеоліз акроміального відростка лопатки	0	1 (1,4)	4 (5,4)	0,254
Пролежень і дефект кісткової тканини акроміального відростка лопатки	0	1 (1,4)	2 (2,7)	0,724
Посттравматичний остеоліз акроміального кінця ключиці	0	0	1 (1,4)	
Осифікація дзюбоподібної-ключичної зв'язки	0	2 (2,7)	2 (2,7)	0,755
Посттравматичний деформувальний артроз АКС I–IV Kellgren + осифікація дзюбоподібної-ключичної зв'язки	0	1 (1,4)	3 (4,1)	0,436
Субакроміальний імпіджмент і пошкодження сухожилків ротаторної манжети плеча	0	1 (1,4)	3 (4,1)	0,436
Загалом хворих	8 (10,8)	12 (16,2)	16 (21,8)	

I група: видалення металофіксаторів у строк до 4 місяців від дня оперативного втручання; **II група:** у термін від 4 до 6 місяців; **III група:** понад 6 місяців.

металофіксатора та мали незворотний характер (посттравматичний деформувальний артроз, осифікація дзюбовидно-ключичної зв'язки, дефект кісткової тканини акроміального відростка лопатки), спостерігали у III клінічній групі.

Обговорення

Спеціалізовані пластини Hook забезпечують стабільну фіксацію акроміально-ключичного суглоба, що робить можливим ранній початок рухів і реабілітації у плечовому суглобі при хірургічному лікуванні травматичних вивихів акроміального кінця ключиці III–VI типів за Rockwood.

У першій клінічній групі були 8 пацієнтів (10,8 %) з неправильним розташуванням фіксатора (Hook-пластини) та вибором неправильного розміру гачка пластини. У дослідженнях El Maraghy та ін. висоту гачка пластини 12 мм використовували тільки для жінок для запобігання синдрому субакроміального конфлікту, однак з використанням фіксатора такого розміру гачка збільшується вірогідність розвитку остеолізу та пролежня акроміального відростка лопатки. Для чоловіків використовували висоту гачка 15 мм і 18 мм [12]. У нашому дослідженні у 2 пацієнтів (2,7 %) встановили пластини Hook із розміром висоти гачка 18 мм. На контрольній рентгенографії зберігався підвивих в акроміально-ключичному суглобі на 50 %, що відповідає III ступеню вивиху за Rockwood і потребує повторного оперативного втручання для заміни Hook пластини з висотою гачка 12 мм або 15 мм з метою

повного усунення вивиху акроміального кінця ключиці та максимального зближення зв'язок акроміально-ключичного суглоба та дзюбоподібно-ключичних зв'язок. За даними оригінального виробника (DePuy Synthes), Hook-пластини мають 3 різні типи розміру висоти гачка – 12 мм, 15 мм, 18 мм для кожного пацієнта.

У доступній науковій літературі не знайшли публікації, де було б описано неправильне розташування металофіксаторів (Hook-пластина) при фіксації вивиху ключиці в акроміально-ключичному суглобі. Під спостереженням перебували 6 пацієнтів (8,1 %), яким уже виконали оперативне втручання – відкрите вправлення акроміального кінця ключиці з фіксацією спеціалізованою пластиною та скаргами на незадовільний результат оперативного лікування, які проявлялися неможливістю рухів у плечовому суглобі (відведення 20–70°, згинання 30–90°) і супроводжувалися постійним больовим синдромом у плечі. Під час клініко-рентгенологічного обстеження при надходженні діагностували ускладнення – неправильне розташування металофіксатора (пластина Hook) (рис. 2). Середній термін звернення після попереднього оперативного втручання становив $78,0 \pm 24,3$ доби. Пацієнтам виконали рентгенографію акроміально-ключичного суглоба та КТ. Виявили неправильне розташування фіксатора – пластина була встановлена допереду, гачок пластини проходив безпосередньо через акроміально-ключичний суглоб. Фіксатор видалили та встановили його у правильному положенні: всі отвори у пластині розташовані над акромі-

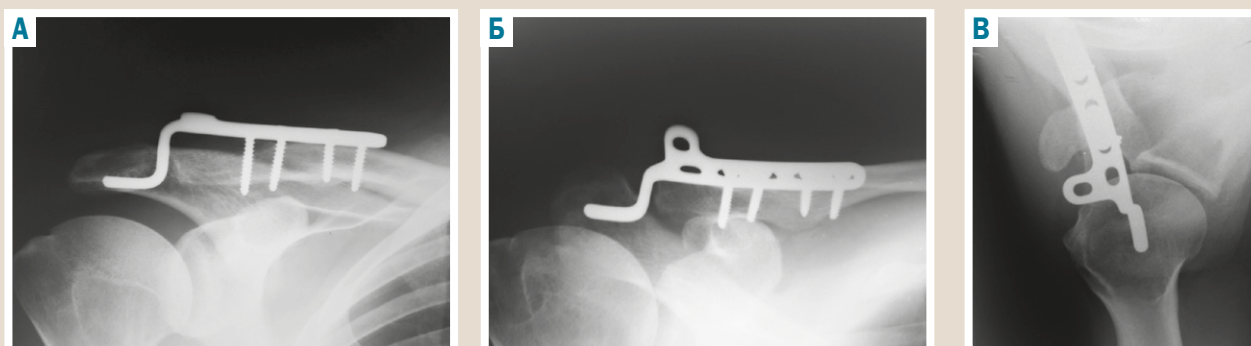


Рис. 2. Рентгенографія акроміально-ключичного суглоба (пряма, проекція 30° та аксіальна) – неправильне розташування Hook-пластини в акроміально-ключичному суглобі.

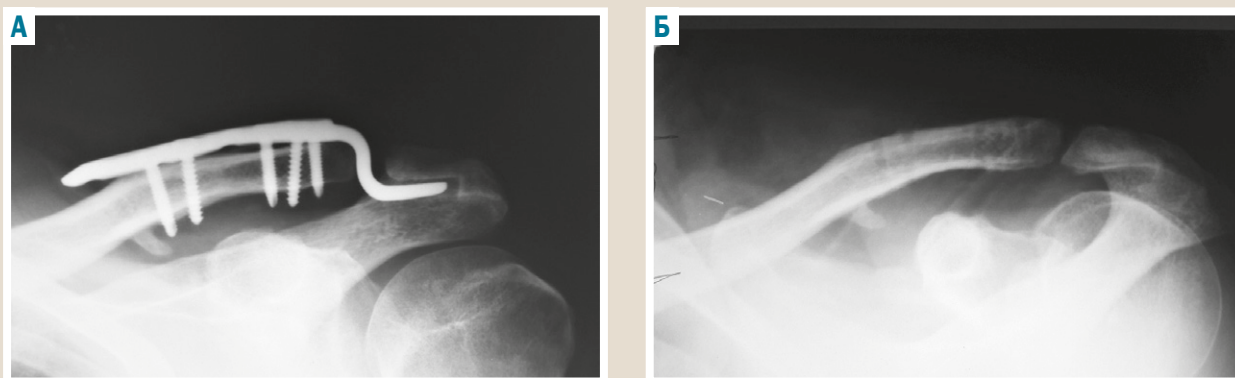


Рис. 3. Остеоліз акроміального відростка лопатки (з наявністю металофіксатора та після видалення).

альним кінцем ключиці, гачок пластини провели позаду від акроміально-ключичного суглоба, інтраопераційно досягли повного обсягу рухів у плечовому суглобі, виконали ЕОП у проєкції Zanca й аксіальній проєкції для контролю розташування пластини.

У II клінічній групі були 45 пацієнтів (60,8 %). Здебільшого у групу залучені хворі, які звернулись для видалення металофіксаторів у плановому порядку – 33 пацієнти (44,6 %). Основні скарги під час надходження: незначний біль при рухах у плечовому суглобі у крайніх (надмірних) положеннях, відчуття чужорідного тіла в ділянці акроміально-ключичного суглоба, неможливість спати на прооперованому боці, відчуття «хрускоту» при відведенні та згинанні верхньої кінцівки у плечовому суглобі понад 90°. У дослідженнях Narinder Kumar та ін. оперативне втручання з приводу травматичного вивиху акроміального кінця ключиці виконали 33 пацієнтам, металофіксатор вилучений у середньому через 16 тижнів (14–22 тижні) після оперативного лікування. У жодному випадку не було ускладнень, як-от рецидив вивиху або підвивиху акроміального кінця ключиці [9]. Це відповідає результатам більшості пацієнтів II клінічної групи, яким видалили металофіксатор із акроміально-ключичного суглоба в термін 4–6 місяців.

У дослідженні Siwei Sun та ін. підакроміальний остеоліз діагностували у 39 (54,17 %) пацієнтів при використанні Hook-пластини в термін 3 місяці після оперативного лікування. Під час оцінювання за шкалою Constant–Murley результати були схожі (93,38 / 94,24 бала) із групою, в якій підакроміальний остеоліз не виявили і після видалення металофіксаторів функція плечового суглоба відновилася повністю [15]. У нашому дослідженні посттравматичний остеоліз акроміального відростка лопатки (рис. 3) діагностували у 5 пацієнтів (6,6 %) у термін від 4 до 6 місяців із часу оперативного втручання на початковій стадії. Він виявлений як «діагностична знахідка» й не потребував додаткового лікування. У 5 (6,6 %) пацієнтів, яким видалили металофіксатор у термін понад 6 місяців, остеоліз акроміального відростка лопатки поєднувався з посттравматичним деформувальним артрозом акроміально-ключичного суглоба. Це зумовлювало необхідність додаткового консервативного лікування (НПЗП, препарати хондропротекторної дії, PRP-терапія), у 2 випадках – реконструктивного оперативного

втручання на акроміально-ключичному суглобі. На нашу думку, аби запобігти ускладненням цього типу, треба видаляти фіксатор при досягненні зрощення зв'язок акроміально-ключичного суглоба, середній термін, за даними фахової літератури, – від 4 до 6 місяців [3,9].

Міграція металофіксатора та вторинний вивих акроміального кінця ключиці в одному випадку були через 4 місяці після оперативного лікування, у другому випадку – через 6 місяців. Вторинне зміщення або підвивих в акроміально-ключичному суглобі є одним із провідних ускладнень під час оперативного лікування та, за даними різних авторів, трапляється в 15–80 % випадків [5]. На нашу думку, результати пов'язані з тим, що оперативне лікування виконували у застарілому періоді травми – 28 і 47 днів із моменту травми, воно не супроводжувалося пластиною зв'язок акроміально-ключичного суглоба. У вітчизняній науковій літературі не виявили чіткого визначення термінів та класифікації вивихів акроміально-ключичного суглоба, коли достатньо використовувати тільки вправлення акроміального кінця ключиці та фіксацію останньої у вправленому положенні, та пошкодженнями, коли треба доповнювати фіксацію тим чи іншим методом пластики акроміально-ключичних і дзьобоподібно-ключичних зв'язок. У дослідженнях закордонних авторів також немає спільної думки про термін виконання пластики зв'язок акроміально-ключичного суглоба – коливається від 2 до 6 тижнів від часу травми [3]. Необхідні далі дослідження для розв'язання питання.

До третьої групи хворих належали хворі, які нехтували рекомендаціями з приводу часу видалення металофіксаторів, навантажували верхню кінцівку раніше дозволеного терміну, виконували повний обсяг рухів у плечовому суглобі та звернулись у клініку з приводу видалення металофіксатора в термін понад 6 місяців.

При пізньому вилученні металофіксатора у 3 (4,1 %) хворих через 6, 12, 14 місяців після оперативного втручання спостерігали пролежень і дефект акроміального відростка лопатки. Клінічна картина в таких хворих позначена обмеженням функції верхньої кінцівки (відведення до 90°, згинання до 110°), різким болем під час фізичного навантаження, хрускотом у ділянці плечового суглоба та відчуттям чужорідного тіла. Хворі протягом усього терміну займалися спортом і тяжкою фізичною працею. Після видалення Hook-пластини на

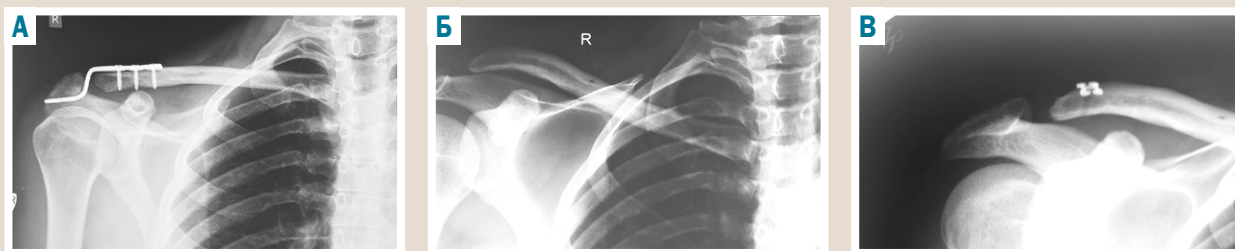


Рис. 4. Аvascularний некроз акроміального кінця ключиці. **А:** 2011 р. – встановлення пластини Hook, **Б:** 2017 р. – ознаки аваскулярного некрозу акроміального кінця ключиці та вторинне зміщення акроміального кінця ключиці, **В:** стан після артроскопії плечового суглоба, фіксації акроміального кінця ключиці системою Dogbone Arthrex та аутогендопластики дзьобоподібно-ключичної зв'язки.

контрольних рентгенограмах визначили вивих акроміального кінця ключиці доверху від 50 % до 80 %. Хворі скаржилися на більшу втомлюваність прооперованої кінцівки та біль у ділянці надпліччя під час фізичного навантаження та елевації верхньої кінцівки більше ніж 90° у післяопераційному періоді, але від продовження реконструктивно-відновлювального лікування відмовилися. Зі збільшенням популяризації використання Hook-пластин стали з'являтися публікації, де висвітлено таке ускладнення, як дефект або перелом акроміального виростка лопатки. Suk Kang та ін. спостерігали 2 випадки перелому акроміального виростка лопатки. В одного пацієнта видалили металофіксатор з акроміально-ключичного суглоба та виконали консервативне лікування перелому акроміона, через 15 місяців визначили обмеження функції плечового суглоба – 140° відведення верхньої кінцівки і 20° зовнішньої ротації. У другому випадку перелом акроміального виростка лопатки діагностували через 7 тижнів після фіксації Hook-пластиною, хворий потребував відкритої репозиції та металоостеосинтезу, через 6 місяців елевація верхньої кінцівки 150°, зовнішня ротація 45° [16].

У 3 (4,1 %) пацієнтів діагностували субакроміальний імпіджмент і пошкодження сухожилків ротаторної манжети плеча (надостового та підостового м'язів). Цей тип ускладнення виник унаслідок неправильного вибору висоти гачка пластины, під час оперативного втручання виконали моделювання гачка пластины для усунення вивиху – у 2 випадках кут гачка пластины був 30° і 35°, в одному випадку внаслідок використання металофіксатора невідомого виробника (на пластині не було маркування фірми-виробника). У дослідженні Guanghui Li. et al. здійснили порівняння лікування хворих Hook-пластиною з кутом нахилу гачка 0° і 15°. Результати оцінювали перед оперативним втручанням та через 3 дні, 1, 2, 3 та 6 місяців після операції за шкалами ASES і VAS. Спостерігали вірогідно відмінні результати лікування у групах хворих у післяопераційному періоді. Дані свідчили: пацієнти у групі з нахилом гачка пластины 15° больовий синдром був менш виразним, період реабілітації, повернення до праці були швидшими порівняно з групою, де використовували пластину з 0° [13]. У дослідженні Ding Xu et al. здійснили порівняння між 3 групами хворих, яким моделювали кут гачка пластины від -20° до 0°, від 0° до 20° і від 20° до 40°. Результати лікування оцінювали за шкалою Constant. Найгірший результат визначили у групі від -20° до 0° (до і після видалення металофіксаторів). Найкращий результат – у групі від

0° до 20°. Функціональний результат гірший у групі від -20° до 0°, у двох інших – однаковий [14].

В одного пацієнта (1,3 %) діагностували посттравматичний остеоліз дистального кінця ключиці після видалення металофіксатора та вторинне зміщення акроміального кінця ключиці через 6 років після оперативного втручання (рис. 4). Основні скарги пацієнта: неможливість займатися спортом, фізично навантажувати верхню кінцівку, косметичне незадоволення, що проявлялось зміщенням акроміального кінця ключиці доверху та дозад, що завдавало болю, нестабільність у ділянці акроміально-ключичного суглоба. Після обстеження (комп'ютерна томографія, ультразвукове дослідження та МРТ акроміально-ключичного суглоба) виконали оперативне втручання – артроскопію плечового суглоба, дебрідмент, закриття вправлення акроміального кінця ключиці, фіксацію системою DogBone Arthrex та аутогендопластику акроміально-ключичних і дзьобоподібно-ключичних зв'язок сухожилком *m. semitenidosus*. Здійснили реабілітаційне лікування. Період спостереження становив 18 місяців після оперативного лікування – акроміально-ключичний суглоб стабільний, хворий повернувся до занять спортом.

Посттравматичний остеоліз акроміального кінця ключиці вперше описали Dupas et al. у 1936 р. Він дуже поширений серед спортсменів, культуристів і людей фізичної праці. Є багато теорій, що описують патофізіологію цього захворювання, але найбільше дотримуються двох напрямів: перший тип укладення виявляють у людей, які фізично навантажують верхню кінцівку у верхніх діапазонах рухів плеча, виникає посттравматична резорбція кісткової тканини внаслідок постійних субхондральних стресових переломів і синдрому стресових навантажень із підвищеною остеобластною активністю; другий напрям – синовіальна інвазія в субхондральну кістку дистального кінця ключиці, що призводить до остеолізу. Ця теорія підтверджується МРТ-дослідженнями [10].

Осифікацію дзьобоподібно-ключичної (рис. 5) зв'язки діагностували в 4 (5,4 %) пацієнтів, у ще 4 (5,4 %) розвивався посттравматичний деформувальний артроз акроміально-ключичного суглоба. За даними наукової літератури, після вивиху акроміального кінця ключиці кальцифікація та осифікація зв'язок акроміально-ключичного суглоба та дзьобоподібно-ключичних зв'язок може досягати 40 %. Важливим фактором такого ускладнення є не первинна травма акроміально-ключичного суглоба та пошкодження зв'язкового апарату, а тривалий

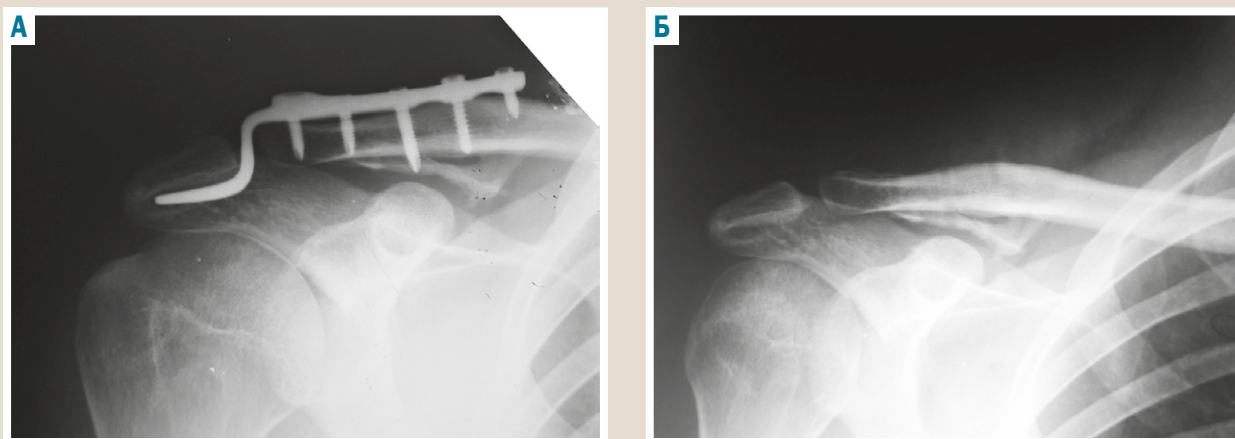


Рис. 5. Осифікація дзьобоподібно-ключичної зв'язки з остеолізом акроміального відростка лопатки. А: з наявністю металофіксаторів, Б: після видалення металофіксатора.

період іммобілізації, що потребує відновлення функції пошкодженої кінцівки [3].

Ускладнення, які спостерігали в першій групі, належать до технічних помилок і зумовлюють необхідність повторного оперативного втручання для фіксації вивиху акроміального кінця ключиці в анатомічному положенні. Цим ускладненням можна запобігти шляхом детальної передопераційної підготовки та використанням прецизійної оперативної техніки, дотримуючись чіткої покрокової інструкції встановлення фіксаторів. У другій групі ускладнення мали характер маловиражених скарг і зникали після видалення фіксаторів з акроміально-ключичного суглоба, розвантаження верхньої кінцівки. Третя група – хворі, які порушили рекомендований режим фізичного навантаження та не видалили металофіксатор у визначений термін, унаслідок чого відбулися незворотні зміни в акроміально-ключичному суглобі.

Отже, відкрите вправлення акроміального кінця ключиці та фіксація Hook-пластиною – ефективний метод лікування вивиху акроміального кінця ключиці, однак ця конструкція має значущий вплив на функцію плечового суглоба. Гарні та відмінні клінічні результати лікування зумовлені якнайшвидшим видаленням металофіксаторів для уникнення ускладнень, що пов'язані з цим типом фіксації. Оптиміальний час для видалення металофіксатора нині не визначений. Клініко-фізіологічне дослідження та звичайні рентгенологічні методи не є специфічними для визначення відновлення пошкоджених зв'язок акроміально-ключичного суглоба та дзьобоподібно-ключичних зв'язок і потребує продовження вивчення.

Підсумовуючи аналіз результатів наслідків та ускладнень хірургічного лікування хворих із вивихом акроміального кінця ключиці, які прооперовані із застосуванням спеціалізованої пластики з гачком Hook, треба наголосити, що велика частина ускладнень пов'язана з технічними та тактичними помилками.

Висновки

1. Найкращі результати лікування за шкалою Constant–Murley отримали у II клінічній групі і перед видаленням металофіксаторів ($p = 0,029$), і в термін 6 місяців після видалення металофіксаторів з акроміаль-

но-ключичного суглоба ($p = 0,73$). Найгірший результат лікування – у III клінічній групі як перед видаленням фіксаторів ($p = 0,002$), так і після видалення ($p = 0,013$) фіксаторів з акроміально-ключичного суглоба.

2. Найкращий термін для видалення пластики Hook – від 4 до 6 місяців, у пізніший період видалення спостерігали незворотні зміни в акроміально-ключичному суглобі (посттравматичний деформувальний артроз акроміально-ключичного суглоба I–IV ст. за Kellgren, що поєднаний з остеолізом акроміального відростка лопатки та осифікацією зв'язки ($p = 0,254$), пролежень і дефект кісткової тканини акроміального відростка лопатки ($p = 0,724$)).

3. Оцінюючи результати лікування за Візуальною аналоговою шкалою болі перед видаленням металофіксаторів (при середньому фізичному навантаженні), відзначили, що показники істотно зростали в усіх групах навіть до показників дуже сильного болю, нестерпного болю. Ситуація суттєво поліпшилась у термін 6 місяців після видалення металофіксаторів з акроміально-ключичного суглоба – оцінювання нестерпний біль і дуже сильний біль не виявили у групах без фізичного навантаження і з ним.

Перспективи подальших досліджень. Планується здійснення біомеханічного дослідження методик фіксації вивиху акроміального кінця ключиці.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.06.2019

Після доопрацювання / Revised: 30.09.2019

Прийнято до друку / Accepted: 04.10.2019

Відомості про авторів:

Долгополов О. В., д-р мед. наук, керівник науково-організаційного методичного відділу, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-5204-6137

Ярова М. Л., канд. мед. наук, молодший науковий співробітник науково-організаційного методичного відділу, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-0029-3611

Безрученко С. О., лікар ортопед-травматолог науково-організаційного методичного відділу, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-1575-0344

Information about authors:

Dolhopolov O. V., MD, PhD, DSc, Chief of the Scientific, Organization and Methodology Department, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics" of the NAMS of Ukraine, Kyiv.
Yarova M. L., MD, PhD, Junior researcher of the Scientific, Organization and Methodology Department, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics" of the NAMS of Ukraine, Kyiv.
Bezruchenko S. O., MD, Orthopedic Surgeon of the Scientific, Organization and Methodology Department, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics" of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:

Долгополов А. В., д-р мед. наук, руководитель научно-организационного методического отдела, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.
Ярова М. Л., канд. мед. наук, младший научный сотрудник научно-организационного методического отдела, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.
Безрученко С. О., врач ортопед-травматолог научно-организационного методического отдела, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] Managing and recognizing complications after treatment of acromioclavicular joint repair or reconstruction / R. Ma et al. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2015. Vol. 8. Issue 1. P. 75-82. <https://doi.org/10.1007/s12178-014-9255-6>
- [2] Concomitant glenohumeral pathologies in high-grade acromioclavicular separation (type III – V) / J. Markel et al. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017. Vol. 18. P. 439. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1803-y>
- [3] New insights in the treatment of acromioclavicular separation / C. J. A. van Bergen et al. *World Journal of Orthopedics*. 2017. Vol. 8. Issue 12. P. 861-873. <https://doi.org/10.5312/wjo.v8.i12.861>
- [4] Lee S., Bedi A. Shoulder acromioclavicular joint reconstruction options and outcomes. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2016. Vol. 9. Issue 4. P. 368-377. <https://doi.org/10.1007/s12178-016-9361-8>
- [5] Effects of hook plate on shoulder function after treatment of acromioclavicular joint dislocation / C. H. Chen et al. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014. Vol. 7. Issue 9. P. 2564-2570.
- [6] Management of Acromioclavicular Joint Injuries / X. Li et al. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2014. Vol. 96. Issue 1. P. e3. <https://doi.org/10.2106/jbjs.l.00734>
- [7] Constant–Murley Score: systematic review and standardized evaluation in different shoulder pathologies / K. Vrotsou et al. *Quality of Life Research*. 2018. Vol. 27. Issue 9. P. 2217-2226. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-1875-7>
- [8] Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) / G. A. Hawker, S. Mian, T. Kendzerska, M. French. *Arthritis Care & Research*. 2011. Vol. 63. Issue S11. P. S240-S252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
- [9] Kumar N., Sharma V. Hook plate fixation for acute acromioclavicular dislocations without coracoclavicular ligament reconstruction: a functional outcome study in military personnel. *Strategies in Trauma and Limb Reconstruction*. 2015. Vol. 10. Issue 2. P. 79-85. <https://doi.org/10.1007/s11751-015-0228-0>
- [10] Diagnosis and Management of Distal Clavicle Osteolysis / S. F. DeFroda, C. Nacca, G. R. Waryasz, B. D. Owens. *Orthopedics*. 2017. Vol. 40. Issue 2. P. 119-124. <https://doi.org/10.3928/01477447-20161128-03>
- [11] Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика : учеб. пособие / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. Изд. 3-е, перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 216 с.
- [12] Clavicle Hook Depth and Impingement Syndrome A Cause-Effect Relationship / S. Loganathan, S. Thanikaimalai, J. Nageshwaran, S. Chittaranjan. *Open Journal of Orthopedics*. 2017. Vol. 7. P. 1-6. <https://doi.org/10.4236/ojo.2017.71001>
- [13] Fifteen-degree clavicular hook plate achieves better clinical outcomes in the treatment of acromioclavicular joint dislocation / G. Li et al. *Journal of International Medical Research*. 2018. Vol. 46. Issue 11. P. 4547-4559. <https://doi.org/10.1177/0300060518786910>

- [14] Outcomes of surgery for acromioclavicular joint dislocation using different angled hook plates: a prospective study / D. Xu et al. *International Orthopaedics*. 2017. Vol. 41. Issue 12. P. 2605-2611. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3611-2>
- [15] Does Subacromial Osteolysis Affect Shoulder Function after Clavicle Hook Plating? / S. Sun et al. *BioMed Research International*. 2016. Vol. 2016. P. 4085305. <https://doi.org/10.1155/2016/4085305>
- [16] Kang S., Lee H. M., Back I. H. Acromion Fracture after Hook Plate Fixation for Distal Clavicle Injury: A Report of 2 Cases. *Clinics in Shoulder and Elbow*. 2016. Vol. 19. Issue 3. P. 168-171. <https://doi.org/10.5397/cise.2016.19.3.168>

References

- [1] Ma, R., Smith, P. A., Smith, M. J., Sherman, S. L., Flood, D., & Li, X. (2015). Managing and recognizing complications after treatment of acromioclavicular joint repair or reconstruction. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 8(1), 75-82. <https://doi.org/10.1007/s12178-014-9255-6>
- [2] Markel, J., Schwarting, T., Malcherzyk, D., Peterlein, C. -D., Ruchholtz, S., & El-Zayat, B. F. (2017). Concomitant glenohumeral pathologies in high-grade acromioclavicular separation (type III – V). *BMC Musculoskeletal Disorders*, 18, 439. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1803-y>
- [3] van Bergen, C. J. A., van Bommel, A. F., Alta, T. D. W., & van Noort, A. (2017). New insights in the treatment of acromioclavicular separation. *World Journal of Orthopedics*, 8(12), 861-873. <https://doi.org/10.5312/wjo.v8.i12.861>
- [4] Lee, S., & Bedi, A. (2016). Shoulder acromioclavicular joint reconstruction options and outcomes. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 9(4), 368-377. <https://doi.org/10.1007/s12178-016-9361-8>
- [5] Chen, C. H., Dong, Q. R., Zhou, R. K., Zhen, H. Q., & Jiao, Y. J. (2014). Effects of hook plate on shoulder function after treatment of acromioclavicular joint dislocation. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7(9), 2564-2570.
- [6] Li, X., Ma, R., Bedi, A., Dines, D. M., Altchek, D. W., & Dines, J. S. (2014). Management of Acromioclavicular Joint Injuries. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 96(1), Article e3. <https://doi.org/10.2106/jbjs.l.00734>
- [7] Vrotsou, K., Ávila, M., Machón, M., Mateo-Abad, M., Pardo, Y., Garin, O., Zoror, C., González, N., Escobar, A., & Cuéllar, R. (2018). Constant–Murley Score: systematic review and standardized evaluation in different shoulder pathologies. *Quality of Life Research*, 27(9), 2217-2226. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-1875-7>
- [8] Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T., & French, M. (2011). Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care & Research*, 63(S11), S240-S252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
- [9] Kumar, N., & Sharma, V. (2015). Hook plate fixation for acute acromioclavicular dislocations without coracoclavicular ligament reconstruction: a functional outcome study in military personnel. *Strategies in Trauma and Limb Reconstruction*, 10(2), 79-85. <https://doi.org/10.1007/s11751-015-0228-0>
- [10] DeFroda, S. F., Nacca, C., Waryasz, G. R., & Owens, B. D. (2017). Diagnosis and Management of Distal Clavicle Osteolysis. *Orthopedics*, 40(2), 119-124. <https://doi.org/10.3928/01477447-20161128-03>
- [11] Petrie, A., & Sabin, C. (2015). *Naglyadnaya meditsinskaya statistika [Medical Statistics at a Glance]* (3rd ed.). (V. P. Leonov, Ed.). GEO-TAR-Media.
- [12] Loganathan, S., Thanikaimalai, S., Nageshwaran, J., & Chittaranjan, S. (2017). Clavicle Hook Depth and Impingement Syndrome A Cause-Effect Relationship. *Open Journal of Orthopedics*, 7, 1-6. <https://doi.org/10.4236/ojo.2017.71001>
- [13] Li, G., Liu, T., Shao, X., Liu, Z., Duan, J., Akileh, R., Cao, S., & Jin, D. (2018). Fifteen-degree clavicular hook plate achieves better clinical outcomes in the treatment of acromioclavicular joint dislocation. *Journal of International Medical Research*, 46(11), 4547-4559. <https://doi.org/10.1177/0300060518786910>
- [14] Xu, D., Luo, P., Chen, J., Ji, L., Yin, L., Wang, W., & Zhu, J. (2017). Outcomes of surgery for acromioclavicular joint dislocation using different angled hook plates: a prospective study. *International Orthopaedics*, 41(12), 2605-2611. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3611-2>
- [15] Sun, S., Gan, M., Sun, H., Wu, G., Yang, H., & Zhou, F. (2016). Does Subacromial Osteolysis Affect Shoulder Function after Clavicle Hook Plating? *BioMed Research International*, 2016, Article 4085305. <https://doi.org/10.1155/2016/4085305>
- [16] Kang, S., Lee, H. M., & Back, I. H. (2016). Acromion Fracture after Hook Plate Fixation for Distal Clavicle Injury: A Report of 2 Cases. *Clinics in Shoulder and Elbow*, 19(3), 168-171. <https://doi.org/10.5397/cise.2016.19.3.168>

Клінічне значення D-димерів крові при тромбозі глибоких вен нижніх кінцівок у пацієнтів із тяжкою поєднаною травмою живота

Б. О. Матвійчук^{*1,A,F}, Р. Л. Бохонко^{1,D,E}, Н. Р. Федчишин^{1,C}, О. П. Цимбала^{1,B},
Т. М. Федоришин^{2,B}, І. В. Ліщенко^{1,B}

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, ²КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» м. Львів, Україна

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:
травма живота,
тромбоз глибоких
вен, D-димери.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 240-244

*E-mail:
bmatviychuk@yahoo.
com

Мета роботи – встановити чутливість і специфічність виявлення тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок у пацієнтів із тяжкою поєднаною травмою живота шляхом дослідження продуктів деградації поперечноштитого фібрину (D-димер) методом визначення аглютинації еритроцитів технологією SimpliRED®.

Матеріали та методи. В основі роботи – результати обстеження та лікування 105 пацієнтів із тяжкою поєднаною травмою живота, яких прооперували в міському центрі торако-абдомінальної травми м. Львова (на базі 1 хірургічного відділення), у відділеннях травматології, нейрохірургії лікарні швидкої медичної допомоги у 2012–2017 рр.

Результати. Встановили чутливість і специфічність виявлення тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок у пацієнтів із тяжкою поєднаною травмою живота шляхом дослідження D-димерів, а також їхню динаміку в цій групі. Обов'язкові критерії залучення в дослідження: негативний результат D-димер тесту під час госпіталізації, відсутність інструментальних і клінічних ознак тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок. Дослідження здійснили перед операційним втручанням чи використанням малоінвазивних методів обстеження (лапароскопія), на 3 та 7 добу після них. Цінність методу полягає у тому, що він максимально адаптований до умов невідкладної хірургії, не потребує специфічних інгібіторів, не залежить від техніки взяття крові, кількості тромбоцитів і може бути виконаний за кілька хвилин. Позитивний результат, який вказував на активний фібриноліз, оцінювали впродовж 2 хв за аглютинацією еритроцитів у тестовій комірці та відсутністю в комірці контролю. У 78 (74,3 %) пацієнтів групи дослідження отримали позитивний D-димер тест. Пік позитивних результатів тесту визначили на 5 добу після операційного втручання. У всіх травмованих із тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок виявили різко позитивний результат тесту, який проявлявся аглютинацією еритроцитів на 5–20 с і наявністю D-димерів протягом тривалого часу (в середньому $19,3 \pm 7,1$ дня). У групі низького ризику венозних тромбозів та емболій за J. Caprini позитивний тест визначили у 6 (5,7 %) постраждалих, у групах помірного та високого ступеня ризику – у 28 (26,7 %) та 44 (41,9 %) травмованих відповідно.

Висновки. У пацієнтів із тяжкою поєднаною травмою живота встановили доволі високу чутливість (82,3 %) методу визначення D-димерів крові технологією SimpliRED®, але низьку його специфічність (32,3 %). За відсутності профілактики частота тромбозу глибоких вен у пацієнтів із тяжкою поєднаною травмою живота сягає 25,7 %. Методом ультразвукового компресійного ангіосканування вен нижніх кінцівок установили переважання проксимального характеру тромбозу – 74,1 %. Загрозу фрагментації та потенційної тромбоемболії легеневої артерії виявили у 13,7 % пацієнтів.

Key words:
abdominal
injuries, deep
vein thrombosis,
D-dimer.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (2), 240-244

Clinical value of blood D-dimers in lower extremity deep venous thrombosis in patients with severe combined abdominal trauma

B. O. Matviichuk, R. L. Bokhonko, N. R. Fedchyshyn, O. P. Tsybala, T. M. Fedoryshyn, I. V. Lishchenko

Aim. To establish sensitivity and specificity of deep vein thrombosis detection in patients with severe combined abdominal trauma by studying cross-linked fibrin degradation products (D-dimer) using erythrocyte agglutination SimpliRED® technology.

Materials and methods. We analyzed the treatment results of 105 patients with severe combined abdominal trauma who underwent surgery in Lviv Thoraco-Abdominal Trauma Center (Surgical Department No. 1), Traumatology and Neurosurgery Departments of the Lviv City Emergency Hospital in 2012–2017.

Results. The sensitivity and specificity of lower extremity deep venous thrombosis detection in patients with severe combined abdominal trauma was established by studying D-dimers as well as their dynamics. Mandatory inclusion criteria for the study were: negative result of the D-dimer test upon admission, absence of instrumental and clinical signs of lower extremity deep venous thrombosis. The examination was performed prior to the operation or mini-invasive methods of diagnostics (laparoscopy) and on day 3 and 7 after. The high value of the method is explained by its maximum adaptation to the conditions of urgent surgery; it does not require specific inhibitors, does not depend on blood sampling technology or platelet count and can be performed in a few minutes. A positive result, which indicated the active fibrinolysis, was evaluated within 2 min by erythrocyte agglutination in a test cell and the latter absence in a control one. The D-dimer test was positive in 78 (74.3 %) patients in the study group. The peak of positive test results was observed on the 5th day after surgery. In all the injured with lower extremity deep venous thrombosis, a strong positive test result was revealed, which was manifested by erythrocyte agglutination at the 5–20 sec and the presence of D-dimers for a long time (an average of 19.3 ± 7.1 days). In the low-risk group of deep vein thrombosis and embolism by J. Caprini, the positive test was detected in 6 (5.7 %) patients, in the moderate and high-risk groups – in 28 (26.7 %) and 44 (41.9 %), respectively.

Conclusions. The method of D-dimers detection in blood by SimpliRED® technology showed a rather high sensitivity in patients with severe combined abdominal trauma of 82.3 %, but low specificity of 32.3 %. In the absence of prophylaxis, the incidence of deep vein thrombosis in patients with severe combined abdominal trauma was 25.7 %. The method of ultrasonic compression angioscanning of the lower extremity veins verified the proximal vein thrombosis predominance – 74.1 %. The risk of thrombus fragmentation and potential pulmonary thromboembolism was detected in 13.7 % of patients.

Клиническое значение D-димеров крови при тромбозе глубоких вен нижних конечностей у пациентов с тяжелой сочетанной травмой живота

Б. О. Матвийчук, Р. А. Бохонко, Н. Р. Федчишин, О. П. Цымбала, Т. М. Федоришин, И. В. Лищенко

Цель работы – установить чувствительность и специфичность диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с тяжелой сочетанной травмой живота путем исследования продуктов деградации поперечносшитого фибрина (D-димер) методом определения агглютинации эритроцитов с использованием технологии SimpliRED®.

Материалы и методы. В основе работы – результаты обследования и лечения 105 пациентов с тяжелой сочетанной травмой живота, прооперированных в городском центре торакоабдоминальной травмы г. Львова (на базе 1 хирургического отделения), в отделениях травматологии, нейрохирургии больницы скорой медицинской помощи в 2012–2017 гг.

Результаты. Установлена чувствительность и специфичность диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с тяжелой сочетанной травмой живота путем исследования D-димеров, а также их динамика в этой группе. Обязательные критерии включения у исследования: отрицательный результат D-димер теста при госпитализации, отсутствие инструментальных и клинических признаков тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Исследования проводили перед выполнением операционного вмешательства или малоинвазивных методов обследования (лапароскопия), на 3 и 7 сутки после них. Ценность метода заключается в том, что он максимально адаптирован к условиям неотложной хирургии, не нуждается в специфических ингибиторах, не зависит от техники забора крови, количества тромбоцитов, может быть выполнен за несколько минут. Положительный результат, который указывал на активный фибринолиз, оценивали на протяжении 2 мин по агглютинации эритроцитов в тестовой ячейке и ее отсутствию в ячейке контроля. У 78 (74,3 %) пациентов исследуемой группы получен положительный D-димер тест. Пик положительных результатов теста отмечен на 5 сутки после операционного вмешательства. У всех травмированных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей обнаружен резко положительный результат теста, который проявлялся агглютинацией эритроцитов на 5–20 с и наличием D-димеров в течение длительного времени (в среднем $19,3 \pm 7,1$ дня). В группе низкого риска венозных тромбозов и эмболии за J. Caprini положительный тест получен у 6 (5,7 %) пострадавших, в группах умеренной и высокой степени риска – у 28 (26,7 %) и 44 (41,9 %) травмированных соответственно.

Выводы. У пациентов с тяжелой сочетанной травмой живота установлена достаточно высокая чувствительность (82,3 %) метода определения D-димеров крови с использованием технологии SimpliRED®, но низкая его специфичность (32,3 %). При отсутствии профилактики частота тромбоза глубоких вен у пациентов с тяжелой сочетанной травмой живота достигает 25,7 %. Методом ультразвукового компрессионного ангиосканирования вен нижних конечностей установлено преобладание проксимального характера тромбоза – 74,1 %. Угроза фрагментации и потенциальной тромбоэмболии легочной артерии обнаружена у 13,7 % пациентов.

Ключевые слова:

травма живота, тромбоз глубоких вен, D-димеры.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 240-244

Надання медичної допомоги постраждалим з тяжкою поєднаною травмою живота, діагностика, прогнозування та профілактика ускладнень залишаються першочерговими завданнями для спеціалізованих центрів України та за кордоном [1,6,13]. Тяжка поєднана травма живота є третьою (після серцево-судинних та онкологічних захворювань) за частотою причиною летальності й посідає перше місце серед осіб віком до 40 років. За відомостями фахової літератури, у структурі травм мирного часу частка тяжкої поєднаної травми живота становить 5–20 %, а її наслідки призводять до інвалідизації 25,2 % травмованих [4,12].

Оцінювання ризику тромбозу глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок у пацієнтів, які оперовані з приводу тяжкої поєднаної травми живота (ТПТЖ), – важливе і водночас надзвичайно складне завдання сучасної медицини. Причина полягає у відсутності переконливих клінічних даних венозного тромбозу, недостатній специфічності гемостазіологічно-лабораторних показників крові, об'єктивній складності та недоступності рутинного застосування високочутливої інструментальної діагностики [15]. Це призводить, з одного боку, до недооцінювання венозного тромбоемболізму (ВТ), а отже до фатальної тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), з іншого –

до гіпердіагностики та безпідставного застосування антикоагулянтних лікарських засобів у терапевтичних дозах, що загрожує виникненню життєво загрозливих кровотеч [2,8,13].

Основні прогностичні шкали, покликані оцінити ризик ТГВ, недостатньо враховують реалії хірургії травми, частина з них потребує тривалих часових затрат і додаткових методів досліджень, не з'ясована чутливість, специфічність і діагностична цінність цих методів у невідкладній хірургії. Як наслідок, отримують різні результати визначення ступеня ризику ВТ за різними шкалами в одного й того самого пацієнта [2,3,5,10,11].

Отже, на перше місце мали б вийти скринінгові тести виявлення ВТ: маркер реактивного фібринолізу – D-димерів (XL-ПДФ), а також маркер серцевої недостатності і ТЕЛА – N-термінальний натрій-уретичний пептид типу В (NT-proBNP). Цінність останнього під час скринінгу ТГВ мінімальна, оскільки є наслідком масивної ТЕЛА, гіпертензії в малому колі кровообігу та реактивного перевантаження правих відділів серця [7,9].

Високу інформаційність D-димер тесту на основі агглютинації аутогенних еритроцитів (на основі технології SimpliRED®) доведено порівняно з кількісними методами Cardiac D-димерів (Roche Diagnostics,

Germany) та Triage D-димер (Biosite, USA) у метааналізі 23 досліджень, що охопило 13 959 пацієнтів, в яких припущено наявність ТГВ, за період з 1995 до 2008 року [14]. Технологія визначення D-димерів цим методом показала чутливість 0,85 (95 % довірчий інтервал (ДІ) становив 0,78–0,90) і специфічність 0,74 (95 % ДІ 0,69–0,78), що суттєво не відрізняється порівняно з методиками латексної аглютинації та імуноферментного аналізу Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) [7,9,11].

Цінність методу полягає в тому, що він максимально адаптований до умов ургентних ситуацій, не потребує специфічних інгібіторів, підготовки крові чи імуноферментного аналізатора, не залежить від техніки взяття крові та кількості тромбоцитів, може бути виконаний за кілька хвилин практично біля ліжка хворого [14].

Мета роботи

Встановити чутливість і специфічність виявлення ТГВ нижніх кінцівок у пацієнтів із ТПТЖ шляхом дослідження продуктів деградації поперечноштитого фібрину (D-димер) методом визначення аглютинації еритроцитів технологією SimpliRED®.

Матеріали і методи дослідження

В основі роботи – результати обстеження та лікування 105 пацієнтів із ТПТЖ, які прооперовані в міському центрі торако-абдомінальної травми м. Львова (на базі 1 хірургічного відділення), у відділеннях травматології, нейрохірургії лікарні швидкої медичної допомоги у 2012–2017 рр.

Вік постраждалих за узагальненими даними дослідження становив 18–72 років (середній – $43,2 \pm 5,4$ року). Серед обстежених переважали чоловіки – 81 (77,4 %). Лише 16 (15,2 %) постраждалих госпіталізовані впродовж першої «золотої» години після отримання травми. Більшість травмованих доставлені бригадами швидкої медичної допомоги (59,1 %), решта доставлені в травмпункт чи приймальне відділення лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова принагідним транспортом. Первинну допомогу постраждалим із тяжкою поєднаною травмою на догоспітальному етапі надано лише в 48 (45,7 %) випадках (адекватне знеболення, катетеризація периферичної вени та інфузійна терапія, іммобілізація зламів). Супровідну патологію діагностували в 49 (47,1 %) хворих: захворювання шлунково-кишкового тракту та артеріальна гіпертензія – 11 (10,5 %) травмованих, варикозне розширення вен нижніх кінцівок – 8 (7,6 %).

Діагностичні заходи та операційні втручання усім травмованим виконали в ургентному порядку в термінах, що визначені чинними стандартами і протоколами. На момент госпіталізації 86 (81,9 %) травмованих перебували у стані середньої тяжкості, 19 (18,1 %) – у тяжкому. У передопераційному періоді здійснили корекцію вітальних функцій, враховуючи рекомендації суміжних спеціалістів. У всіх постраждалих оцінили анестезіологічний ризик за шкалою ASA, відтак із застосуванням інгалаційного або неінгалаційного комбінованого наркозу виконали операційні втручання у 101 (96,2 %) пацієнта,

у 4 (3,8 %) – діагностичні заходи, які тривали від 30 до 220 хвилин (у середньому – $123,8 \pm 42,6$ хв).

Усім пацієнтам здійснили стандартний спектр лабораторних аналізів, який включав визначення гематологічних (група крові, резус-фактор, показники гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, підрахунок лейкоцитарної формули, розширеної гемостазіограми), біохімічних (показники загального білірубину та білка, сечовини, креатиніну, електролітів, трансаминаз) показників, а також загальний аналіз сечі.

Визначення D-димерів здійснювали за допомогою експрес-методу ідентифікації аглютинації еритроцитів технологією SimpliRED® у цільній крові пацієнтів реактивами, що виготовлені спільно компаніями BBInternational (Велика Британія) та HBO Ренам (РФ). Дослідження виконували перед операцією, на 3 і 7 добу після неї. Позитивний результат, що вказував на активний фібриноліз, оцінювали протягом 2 хв за аглютинацію еритроцитів у тестовій комірці та її відсутність у комірці контролю. За інструкцією фірми-виробника, позитивним тест вважають, якщо концентрація D-димерів відповідає або перевищує граничну норму у 0,12 мг/л за результатами визначення референтним кількісним методом латексної аглютинації та ELISA.

Дослідження вен нижніх кінцівок і малого таза виконали на УСГ-апаратах експертного класу: «GE Logiq Book XP» (США) та «Siemens Acuson Cypress» (ФРН) із високочастотними лінійними та конвекційними трансдюсерами з частотою 5–10 МГц.

Ангіосканування виконували, застосовуючи режими безперервного та імпульсного випромінювання, дуплексного сканування, кольорового й енергетично спрямованого доплерівського зображення. Під час дослідження вен надавали перевагу триплексному режиму сканування, застосовуючи компресійні проби, маневр Вальсальва та проби з використанням пневмоманжетки в положенні пацієнта на спині, на животі (у ранньому післяопераційному періоді – в латеропозиції) та стоячи.

Обстеження проводили білатерально поліпозиційно з обов'язковою візуалізацією вздовж підшкірних, поверхневих і глибоких стегнових, підколінних і гомілкових вен, а також суральних синусів. Діагностику виконували безпосередньо перед операційним втручанням або в день госпіталізації у стаціонар, на 3–4 та 8–10 добу після неї.

Формування баз даних і статистичне опрацювання результатів власних досліджень виконували за допомогою пакету прикладних комп'ютерних програм для аналізу досліджень медично-біологічних та епідеміологічних досліджень Statistica® (StatSoft Inc., USA).

Результати

Протягом дослідження та опрацювання вибірки верифікували 27 (25,7 %) випадків тромбозу в басейні нижньої порожнистої вени, з них 10 (37,0 %) проявилися клінічно (ознаки набряку кінцівки, пастозність і больовий синдром). Решта (17 – 63,0 %) випадків ТГВ нижніх кінцівок мали безсимптомний перебіг і верифіковані за допомогою ультразвукового компресійного ангіосканування вен нижніх кінцівок. Тромбоз гомілкових вен і суральних

синусів мав безсимптомний перебіг і верифікований у 7 (25,9 %) випадках, тромбоз підколінної вени – у 4 (14,8 %), поверхневої стегнової вени – у 5 (18,5 %), загальної стегнової – у 8 (29,6 %) пацієнтів.

У 6 (22,2 %) випадках виявили ембологенну флотацію – верхівка тромба не кріпилася до судинної стінки, вільно зміщувалася під час акту дихання чи при покашлюванні травмованого спостерігали «обтікання» останньої під час кольорового картування у триплексному режимі. Випадки ретромбозу та клінічно ТЕЛА не виявили.

Обов'язкові критерії залучення в дослідження: негативний результат D-димер тесту під час госпіталізації, відсутність інструментальних і клінічних ознак тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок.

У 78 (74,3 %) пацієнтів групи дослідження отримали позитивний D-димер тест. Пік позитивних результатів тесту припадав на 5 добу після операційного втручання. У всіх травмованих із ТГВ нижніх кінцівок визначили різко позитивний результат тесту, який проявлявся аглютинацією еритроцитів на 5–20 с і наявністю D-димерів упродовж тривалого часу (в середньому $19,3 \pm 7,1$ дня). У групі низького ризику венозних тромбозів та емболій за J. Caprini позитивний тест визначили в 6 (5,7 %) постраждалих, у групах помірного та високого ступеня ризику – у 28 (26,7 %) та 44 (41,9 %) травмованих відповідно.

Обговорення

Встановили чутливість і специфічність виявлення ТГВ нижніх кінцівок у пацієнтів із ТПТЖ шляхом дослідження D-димерів, а також їхню динаміку в цій групі.

Незважаючи на доволі високу чутливість (82,3 %) методу визначення D-димерів крові технологією SimpliRED®, встановили низьку його специфічність (32,3 %). Причина цього полягає в тому, що uszkodження органів черевної порожнини здебільшого супроводжувалися кровотечею та тромбуванням судин.

Висновки

1. У пацієнтів із тяжкою поєднаною травмою живота встановили доволі високу чутливість (82,3 %) методу визначення D-димерів крові технологією SimpliRED®, але низьку його специфічність (32,3 %).

2. За відсутності профілактики частота тромбозу глибоких вен у пацієнтів із тяжкою поєднаною травмою живота становить 25,7 %.

3. Методом ультразвукового компресійного ангіосканування вен нижніх кінцівок встановили переважання проксимального характеру тромбозу – 74,1 %.

4. Загрозу фрагментації та потенційної тромбоемболії легеневої артерії виявили у 13,7 % пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.05.2019

Після доопрацювання / Revised: 27.06.2019

Прийнято до друку / Accepted: 01.08.2019

Відомості про авторів:

Матвійчук Б. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5495-2838

Бохонко Р. Л., канд. мед. наук, асистент каф. хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3859-0635

Федчишин Н. Р., канд. мед. наук, асистент каф. хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4695-7599

Цимбала О. П., канд. біол. наук, асистент каф. клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9149-3685

Федоришин Т. М., канд. мед. наук, лікар-хірург 1 хірургічного відділення, міський центр торако-абдомінальної травми, КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», м. Львів, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8683-1221

Ліщенко І. В., лікар-стажист каф. хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0979-4145

Information about authors:

Matviichuk B. O., MD, PhD, DSc, Professor, Fellow of the European Society of Surgery, Head of the Department of Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Bokhonko R. L., MD, PhD, Assistant of the Department of Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Fedchishyn N. R., MD, PhD, Assistant of the Department of Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Tsybala O. P., PhD, Assistant of the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Fedoryshyn T. M., MD, PhD, Surgeon, Department of Surgery No. 1, Polytrauma Center, MI "Lviv City Emergency Hospital", Ukraine.

Lishchenko I. V., MD, physician trainee, Department of Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Матвійчук Б. О., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. хирургии и эндоскопии факультета последипломного обучения, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Бохонко Р. Л., канд. мед. наук, ассистент каф. хирургии и эндоскопии факультета последипломного обучения, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Федчишин Н. Р., канд. мед. наук, ассистент каф. хирургии и эндоскопии факультета последипломного обучения, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Цимбала О. П., канд. биол. наук, ассистент каф. клинической лабораторной диагностики факультета последипломного обучения, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Федоришин Т. М., канд. мед. наук, врач-хирург 1 хирургического отделения, городской центр торако-абдоминальной травмы, КНП «Клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Львов, Украина.

Лищенко И. В., врач-стажист каф. хирургии и эндоскопии факультета последилового обучения, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

- [1] Management of penetrating intraperitoneal colon injuries: A meta-analysis and practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma / D. Cullinane et al. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2019. Vol. 86. Issue 3. P. 505-515. <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000002146>
- [2] Prospective Study of Natural History of Deep Vein Thrombosis: Early Predictors of Poor Late Outcomes / A. M. van Rij et al. *Annals of Vascular Surgery*. 2013. Vol. 27. Issue 7. P. 924-931. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2012.09.018>
- [3] Baron T. H., Kamath P. S., McBane R. D. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. *New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 368. Issue 22. P. 2113-2124. <https://doi.org/10.1056/nejmra1206531>
- [4] Khimich S., Chemerys O., Varyvoda E. The scale of assessment the severity of injuries of the patients with the polytrauma suffering from obesity. *European Journal of Medical Technologies*. 2018. Vol. 1. Issue 18. P. 16-20. http://www.medical-technologies.eu/upload/4_the_scale_of_assessment_the_severity_-_khimich.pdf
- [5] Laredo J., Lee B. B. Venous Physiology and Pathophysiology. *Current Management of Venous Diseases* / ed. C. Chaar. Springer, Cham, 2018. P. 23-35. https://doi.org/10.1007/978-3-319-65226-9_2
- [6] King D. R. Initial Care of the Severely Injured Patient. *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380. Issue 8. P. 763-770. <https://doi.org/10.1056/nejmra1609326>
- [7] Adam S. S., Key N. S., Greenberg C. S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*, 113(13), 2878-2887. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-165845>
- [8] Caprini J. A. Thrombosis Risk Assessment as a Guide to Quality Patient Care. *Disease-a-Month*, 51(2-3), 70-78. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2005.02.003>
- [9] Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multicenter management study / J. L. Elf, K. Strandberg, C. Nilsson, P. J. Svensson. *Thrombosis Research*. 2009. Vol. 123. Issue 4. P. 612-616. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.04.007>
- [10] Comerota A. J., Paoletti D. Treatment of Acute Iliofemoral Deep Venous Thrombosis: A Strategy of Thrombus Removal. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007. Vol. 33. Issue 3. P. 351-360. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.11.013>
- [11] Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / G. H. Guyatt et al. *Chest*. 2012. Vol. 141. Issue 2. Suppl. P. 48S-52S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2286>
- [12] Combined penetrating trauma of the head, neck, chest, abdomen and scrotum caused by falling from a high altitude: A case report and literature review / M. Zhang et al. *International Emergency Nursing*. 2019. Vol. 44. P. 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ienj.2019.01.001>
- [13] Johnston L. R., Jessie E. M., Bradley M. J. Abdominal Trauma. *Managing Dismounted Complex Blast Injuries in Military & Civilian Settings* / ed. J. Galante, M. Martin, C. Rodriguez, W. Gordon. Springer, Cham, 2018. P. 121-133. https://doi.org/10.1007/978-3-319-74672-2_10
- [14] Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis / H. J. Schouten et al. *BMJ*. 2013. Vol. 346, P. f2492. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2492>
- [15] Traumatic injury pattern is of equal relevance as injury severity for experimental (poly)trauma modeling / B. Yang et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. Issue 1. P. 5706. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42085-1>
- [3] Baron, T. H., Kamath, P. S., & McBane, R. D. (2013). Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. *New England Journal of Medicine*, 368(22), 2113-2124. <https://doi.org/10.1056/nejmra1206531>
- [4] Khimich, S., Chemerys, O., & Varyvoda, E. (2018). The scale of assessment the severity of injuries of the patients with the polytrauma suffering from obesity. *European Journal of Medical Technologies*, 1(18), 16-20. http://www.medical-technologies.eu/upload/4_the_scale_of_assessment_the_severity_-_khimich.pdf
- [5] Laredo J., & Lee B. B. (2018). Venous Physiology and Pathophysiology. In C. Chaar (Ed.), *Current Management of Venous Diseases* (pp. 23-35). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-65226-9_2
- [6] King, D. R. (2019). Initial Care of the Severely Injured Patient. *New England Journal of Medicine*, 380(8), 763-770. <https://doi.org/10.1056/nejmra1609326>
- [7] Adam, S. S., Key, N. S., & Greenberg, C. S. (2009). D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*, 113(13), 2878-2887. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-165845>
- [8] Caprini, J. A. (2005). Thrombosis Risk Assessment as a Guide to Quality Patient Care. *Disease-a-Month*, 51(2-3), 70-78. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2005.02.003>
- [9] Elf, J. L., Strandberg, K., Nilsson, C., & Svensson, P. J. (2009). Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multicenter management study. *Thrombosis Research*, 123(4), 612-616. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.04.007>
- [10] Comerota, A. J., & Paoletti, D. (2007). Treatment of Acute Iliofemoral Deep Venous Thrombosis: A Strategy of Thrombus Removal. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 33(3), 351-360. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.11.013>
- [11] Guyatt, G. H., Akl, E. A., Crowther, M., Schünemann, H. J., Gutterman, D. D., & Lewis, S. Z. (2012). Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141(2 Suppl.), 48S-52S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2286>
- [12] Zhang, M., He, Q., Wang, Y., Pang, S., Wang, W., Wang, D., Shi, P., Zhao, W., & Luan, X. (2019). Combined penetrating trauma of the head, neck, chest, abdomen and scrotum caused by falling from a high altitude: A case report and literature review. *International Emergency Nursing*, 44, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ienj.2019.01.001>
- [13] Johnston, L. R., Jessie, E. M., & Bradley, M. J. (2018). Abdominal Trauma. In J. Galante, M. Martin, C. Rodriguez, W. Gordon (Eds.), *Managing Dismounted Complex Blast Injuries in Military & Civilian Settings* (pp. 121-133). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-74672-2_10
- [14] Schouten, H. J., Geersing, G. J., Koek, H. L., Zuihof, N. P. A., Jansen, K. J. M., Douma, R. A., van Delden, J. J. M., Moons, K. G. M., & Reitsma, J. B. (2013). Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 346, Article f2492. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2492>
- [15] Yang, B., Bundkirchen, K., Krettek, C., Relja, B., & Neunaber, C. (2019). Traumatic injury pattern is of equal relevance as injury severity for experimental (poly)trauma modeling. *Scientific Reports*, 9(1), Article 5706. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42085-1>

References

- [1] Cullinane, D., Jawa, R., Como, J., Moore, A., Morris, D., Cheriyan, J., Guillaumondegui, O., Goldberg, S., Petrey, L., Schaefer, G., Khwaja, K., Rowell, S., Barbosa, R., Bass, G., Kasotakis, G., & Robinson, B. (2019). Management of penetrating intraperitoneal colon injuries: A meta-analysis and practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 86(3), 505-515. <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000002146>
- [2] van Rij, A. M., Hill, G., Krysa, J., Dutton, S., Dickson, R., Christie, R., Smillie, J., Jiang, P., & Solomon, C. (2013). Prospective Study of Natural History of Deep Vein Thrombosis: Early Predictors of Poor Late Outcomes. *Annals of Vascular Surgery*, 27(7), 924-931. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2012.09.018>

Characteristics of autonomic maintenance of central hemodynamics and physical working capacity in highly qualified sprint swimmers

Ye. L. Mykhaliuk¹*, M. S. Potapenko^{1,C}, Ye. Yu. Horokhovskiy^{2,E},
L. M. Hunina^{3,F}, R. V. Holovashchenko^{4,D}

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, ²Zaporizhzhia National University, Ukraine, ³Educational and Scientific Olympic Institute of the National University of Physical Education and Sports of Ukraine, Kyiv, ⁴Educational and Scientific Institute of Special Physical and Combat Training and Rehabilitation of the National University of the State Fiscal Service of Ukraine, Irpin

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

The aim of the study was to analyze the features of the autonomic maintenance of central hemodynamics and physical efficiency in high-class sprint swimmers in the distance from 50 to 200 meters.

Materials and methods. The study compared indicators of the heart rate variability, central hemodynamic and physical working capacity in sprint swimmers with the following qualifications: Master of Sports, Master of Sports of International Class (n = 36), Candidate Master of Sports and first-class sportsman (n = 50).

Results. It has been shown that Masters of Sports and Masters of Sports of International Class in swimming are significantly older, have longer swimming experience, higher body height and weight, greater relative indices of the physical working capacity and lower heart rate in comparison with the Candidate Master of Sports and first-class sportsmen. A tendency to the prevalence of swimmers with hyperkinetic blood circulation and vagotonia has been noted.

Key words:

swimming, heart rate variability, central hemodynamics, physical working capacity, correlation data.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (2), 245-249

*E-mail:

evg.mikhaliuk@gmail.com

Особливості вегетативного забезпечення центральної гемодинаміки і фізичної працездатності пловців-спринтерів високої кваліфікації

Є. Л. Михалюк, М. С. Потапенко, Є. Ю. Гороховський, Л. М. Гуніна, Р. В. Головащенко

Мета роботи – проаналізувати особливості вегетативного забезпечення центральної гемодинаміки та фізичної працездатності у плавців-спринтерів високого класу на відстані від 50 до 200 метрів.

Матеріали та методи. Порівняли показники варіабельності серцевого ритму, центральної гемодинаміки і фізичної працездатності у плавців-спринтерів рівня МС-МСМК (n = 36) і КМС-1 розряд (n = 50).

Результати. Показано, що плавці рівня МС-МСМК порівняно з плавцями кваліфікації КМС-1 розряд вірогідно старші, мають більший стаж занять плаванням, довжину, масу тіла, відносну величину фізичної працездатності, меншу ЧСС; у них визначена тенденція до переважання гіпокінетичного типу кровообігу, а також серед них більше спортсменів із ваготонією.

Ключові слова:

плавання, варіабельність серцевого ритму, центральна гемодинаміка, фізична працездатність, кореляція даних.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 245-249

Особенности вегетативного обеспечения центральной гемодинамики и физической работоспособности пловцов-спринтеров высокой квалификации

Е. Л. Михалюк, М. С. Потапенко, Е. Ю. Гороховский, Л. М. Гунина, Р. В. Головащенко

Цель работы – анализ особенностей вегетативного обеспечения центральной гемодинамики и физической работоспособности у спортсменов-спринтеров высокого класса на дистанции от 50 до 200 метров.

Материалы и методы. Проведено сравнение показателей вариабельности сердечного ритма, центральной гемодинамики и физической работоспособности между пловцами-спринтерами уровня МС-МСМК (n = 36) и КМС-1 разряд (n = 50).

Результаты. Показано, что пловцы уровня МС-МСМК по сравнению с пловцами квалификации КМС-1 разряд достоверно старше, имеют больший стаж занятий плаванием, длину, массу тела, относительную величину физической работоспособности, меньше ЧСС; у них отмечена тенденция к преобладанию гипокинетического типа кровообращения, а также среди них больше спортсменов с ваготонией.

Ключевые слова:

плавание, вариабельность сердечного ритма, центральная гемодинамика, физическая работоспособность, корреляция данных.

Запорожский медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 245-249

Modern methods of the training swimmers must be inextricably linked with well-organized medical support. Unfortunately, swimmers' coaches have no motivation to apply testing to date [9]. In that regard, we agree with the thought of some authors [3] about selection for sports swimming, which is rather subjective in most cases. It can be explained by insufficient methodological works and

lack of criteria based on modern medical and biological research.

The achievement of high sports results in swimming is largely determined by the high level of the body's energy-related processes, as well as the ability to realize its aerobic and anaerobic potencies in conditions of overcoming competitive distances [12]. Taking into account the fact that one

of the most important systems determining the functional state of the athlete is the cardiovascular system, we examined the autonomic maintenance of central hemodynamics and physical efficiency in high-class sprint swimmers.

Aim

The aim of the study was to analyze the features of the autonomic maintenance of central hemodynamics and physical efficiency in high-class sprint swimmers in the distance from 50 to 200 meters.

Materials and methods

At the beginning of the preparatory period, a comprehensive examination was conducted, which included the measurement of anthropometric indices, heart rate variability (HRV), central hemodynamics and physical working capacity in 86 swimmers (average age 16.8 ± 0.30 years, swimming experience -8.8 ± 0.27 years), specializing in the distance from 50 to 200 meters and having sport qualifications from first-class sportsman to Master of Sports of International Class (MSIC).

Mathematical methods of HRV analysis were used to analyze the autonomic regulation of cardiac activity. The following characteristics were identified: mode (Mo, s), amplitude of mode (AMo, %), and variation range (D, s). Some derived indices were calculated: autonomic equilibrium index (AMo/E, %/s), autonomic rhythm index (ARI, 1/s²), adequacy of regulation processes (ARP, %/s), stress-index (relative units, r.u.). Analysis and estimation of frequency components of cardiac rhythm was carried out by examining spectral indices of autocorrelation functions: total power (TP) of spectrum (ms²), power in the range of very low frequencies VLF (ms²), power in the range of low LF (ms²) and high HF (ms²) frequencies, LF and HF in normalized units (LFN and HFN, %, relative units).

The analysis of the autonomous nervous system was carried out using a stress-index, an integral indicator of HRV. According to the recommendation of R. M. Baevskii [1], vagotonia is considered if stroke index (SI) is less than 50 r.u., eutonia — if SI is within the range of 51–199 r.u. and sympathicotonia — if SI is more than 200 r.u.

Central hemodynamics was studied by the method of automated tetrapolar rheography according to W. Kubiček et al. (1970) in Y. T. Pushkar's et al. modification (1970). Stroke volume and cardiac output (SV, CO), SI and cardiac index (CI), systemic vascular resistance (SVR) and systemic vascular resistance index (SVRI) were calculated.

Physical working capacity was measured according to a common technique on a cycling ergometer using a submaximal PWC₁₇₀ test [13] and calculating the relative value of physical performance, i.e. PWC_{170/kg}. The functional state index (FSI) was calculated according to the formula proposed and previously used by us.

The results of the study were analyzed statistically with Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). All the data were presented as the sample mean (M) $\pm$ the standard error (m). The significance of average differences was analyzed by two-tailed t-test for independent samples. The difference between two subsets of data was considered statistically significant if a significance level P (P-value) was less than 0.05. Pairwise

Pearson correlation was used to analyze the association between HRV, central hemodynamics and physical working capacity indices.

Results

The results of anthropometric indices measurements in swimmers showed that in the whole group, the body height was -181.6 ± 0.87 cm, and the body weight -70.60 ± 1.01 kg. From the time and frequency indicators of HRV, the stress index should be noted, as its average value was 54.84 ± 5.11 r.u., which corresponded to eutonia, and the sympathetic index was 1.703 ± 0.139 r.u., corresponding to its normal value.

Among the central hemodynamics indices, the mean value of HR was 58.520 ± 1.067 bpm, SI -49.05 ± 0.82 ml·m⁻², CI -2.870 ± 0.044 l·min⁻¹·m⁻², SVRI -29.44 ± 0.52 r.u., and the average CI value corresponded to the eukinetic type of circulation. The relative value of physical working capacity was 17.17 ± 0.31 kgm·min⁻¹·kg⁻¹, IFS -6.422 ± 0.166 r.u. Distribution of the swimmers by circulatory type (CT) showed that 43.0 %, 50.0 % and 7.0 % of the athletes were classified as hypokinetic, eukinetic and hyperkinetic CT, respectively. This showed a trend to eukinetic CT (P = 0.358) and confirmed the mean CI values. The initial autonomic tone in the swimmers, according to the classification proposed by R. M. Bayevskiy [1], was as follows: 65.0 % – vagotonics, 33.7 % – eutonics and 1.3 % – sympathicotronics. This reliably indicated the prevalence of swimmers with vagotonia (P = 0.006) and eutonics (P = 0.023) compared with sympathicotronics. The FSI mean value was 6.422 ± 0.166 units, which rated the level “below average” according to our classification.

A correlation analysis of the studied indicators revealed a positive correlation between Mo and SI (r = 0.377, P = 0.0001), Mo and SVR (r = 0.414, P = 0.0001), Mo and SVRI (r = 0.526, P = 0.0001), Mo and PWC_{170/kg} (r = 0.480, P = 0.0001), Mo and IFS (r = 0.307, P = 0.004), VPR and HR (r = 0.360, P = 0.001), VPR and CI (r = 0.312, P = 0.003), stress-index and HR (r = 0.239, P = 0.026), stress-index and CI (r = 0.259, P = 0.016), and negative – between Mo and HR (r = -0.773, P = 0.0001), Mo and CI (r = -0.466, P = 0.0001), VPR and SVR (r = -0.337, P = 0.002), VPR and SVRI (r = -0.349, P = 0.001), stress-index and SVR (r = -0.303, P = 0.005), stress-index and SVRI (r = -0.305, P = 0.004).

Concerning the correlation of Mo, which indicates the most probable level of cardiovascular functioning, its association confirmed the fact of vagus control over the sinus node. This contributed to a decrease in HR and CI, and manifested as an economy of the circulatory system and was associated with increased physical working capacity. It is known that the autonomous rhythm index makes it possible to conclude about the autonomic balance, as the lower its value, the more the autonomic balance is shifted towards the parasympathetic regulation prevalence. In our study, the most interesting was the positive association between VPR and CI, indicating that the decrease in VPR was followed by a decrease in CI, which is energy-efficiently for the athletes' cardiovascular system.

However, the positive relationship between the stress-index and the CI (r = 0.259, P = 0.016) was the most signi-

ficant. This indicated the direct effect of the autonomous nervous system on the integral index of central hemodynamics when the decrease in the stress-index was followed by a decrease in the CI, which approximated the values of the hypokinetic type of circulation. Among the remaining indicators, there were no significant correlations.

To facilitate a correct interpretation of the data obtained, all the swimmers were divided into two groups by sports qualification.

Group I ($n = 36$) were Master of Sports (MS) and Master of Sport of International Class (MSIC) swimmers (average age 18.61 ± 0.41 years, experience in swimming 10.40 ± 0.44 years, body height 186.60 ± 1.23 cm, body weight 77.2 ± 1.36 kg).

Group II ($n = 50$) were Candidate Master of Sports (CMS) and first-class swimmers (average age 15.60 ± 0.33 years, experience in swimming 7.63 ± 0.23 years, body height 178.00 ± 0.92 cm, body weight 65.90 ± 0.98 kg).

When comparing anthropometric indices, it was found that the body height and weight of Group I swimmers were greater compared to Group II swimmers with a high degree of statistical significance ($P = 0.00001$). For most time and frequency indicators of HRV, there were no significant differences between groups. In particular, the stress-index was within the range of 51.13 ± 6.05 r.u. in Group I, and up to 57.51 ± 7.66 r.u. in Group II, which corresponded to the eutonia state. The average HR value was the lowest in Group I – 56.00 ± 1.76 bpm, compared to Group II – 60.40 ± 1.35 bpm ($P = 0.047$). In Group I, the average CI was 2.795 ± 0.058 $L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$, in Group II – 2.925 ± 0.063 $L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$, which were comparable and consistent with the eukinetic CT. It should be noted that the average SVR values between the studied groups were statistically insignificant, but the SVRI were greater in Group I than in Group II (30.78 ± 0.76 r.u. versus 28.47 ± 0.69 r.u. ($P = 0.029$)).

A ratio of CTs in swimmers with different sports classes was interesting. Thus, in the group of MS and MSIC swimmers, it was as follows: 50.0 %: 44.4 %: 5.6 % of hypo-, eu- and hyperkinetic type, respectively. That is, there was a tendency to hypokinetic CT ($P = 0.744$) prevalence compared to eukinetic and hyperkinetic CT ($P = 0.872$). In the group of first-class and CMS swimmers, the CT ratio was as follows: 38.0 %: 54.0 %: 8.0 % of hypo-, eu- and hyperkinetic CT, respectively. That means, there was a tendency to the eukinetic CT prevalence ($P = 0.284$). It should be noted that in the groups, with raising of the sports class, there were a tendency to increase in the number of swimmers with hypokinetic CT (from 38.0 % to 50.0 %) and decrease in the number of swimmers with hyperkinetic TC (from 8.0 % to 5.6 %).

In the group of MS and MSIC swimmers, the ratio of autonomic tone was 61.1 %: 38.9 %: 0.0 %, and in the group of first-class and CMS swimmers – 68.0 %: 30.0 %: 2.0 %, corresponding to vagotonia, eutonia and sympathicotonia, respectively. Thus, the lower the sports class of swimmers, the greater number of athletes with vagotonia ($P = 0.092$). It should be noted that according to the data of I. M. Kurbanova [8], in young swimmers, with raising of the sports class from the third-class sportsman to MS, the percentage of normotonics significantly decreases and the proportion of sympathicotonia is nearly tripled.

The relative value of physical working capacity was the greatest in Group I – 18.37 ± 0.37 $kgm \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ in comparison with Group II – 16.30 ± 0.41 $kgm \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ ($P = 0.0006$).

The FSI was significantly higher in Group I compared to Group II (6.924 ± 0.205 versus 6.061 ± 0.233 r.u., $P = 0.009$). At the same time, according to our classification, swimmers of both groups matched the level “below average” on this index.

The correlation analysis of the studied indicators in Group I swimmers showed a positive correlation between Mo and SVR ($r = 0.630$, $P = 0.0001$), Mo and SRVI ($r = 0.615$, $P = 0.0001$), Mo and $PWC_{170/kg}$ ($r = 0.442$, $P = 0.007$) and a negative correlation between Mo and HR ($r = -0.752$, $P = 0.0001$) and Mo and CI ($r = -0.519$, $P = 0.001$). The correlation between Mo and $PWC_{170/kg}$, as well as Mo and CI, is very important, as it shows that the increase in the athlete's current functional state, manifested by the HR decrease, is followed by high physical working capacity and low CI values which come close to hypokinetic CT.

The similar analysis of the studied indicators in first-class and CMS swimmers showed positive correlation between Mo and SI ($r = 0.501$, $P = 0.0001$), Mo and SVR ($r = 0.332$, $P = 0.018$), Mo and SVRI ($r = 0.401$, $P = 0.004$), Mo and $PWC_{170/kg}$ ($r = 0.427$, $P = 0.002$), stress-index and CI ($r = 0.385$, $P = 0.006$) and negative correlation between Mo and HR ($r = -0.770$, $P = 0.0001$), Mo and CI ($r = -0.411$, $P = 0.003$). Swimmers of this classes as well as MS and MSIC athletes had rather strong positive correlation between Mo and $PWC_{170/kg}$, Mo and CI, in addition, between stress-index and CI, which indicated that the decrease in stress-index was followed by a CI decrease, which could reach the values characteristic for hypokinetic CT.

Discussion

In the available scientific literature, we have found some works related to the studies on the swimmers' HRV, central hemodynamics, and physical working capacity. Thus, according to the results of T. V. Krasnoperova [6] obtained during the examination of 22 swimmers, the average observed HR was 58.17 ± 1.68 bpm. M. A. Kiryanova and I. N. Kalinina [7] found that the average HR among 24 sprint swimmers from first-class to MS sportsmen in the pre-competition period was 62.90 ± 2.91 bpm. A. D. Vikulov et al. [2], in the middle of the competitive period among twenty 18–23-year-old swimmers from CMS to MSIC, obtain an average value of HR which accounted for 56.4 ± 5.5 bpm. Our previous study has shown, that the average value of HR in 13 first-class and CMS swimmers in the pre-competition period was 60.1 ± 1.8 bpm, and HR in 12 MS and MSIC swimmers was 55.1 ± 2.5 bpm [11]. Quite close values have been obtained in the present study: first-class and CMS swimmers ($n = 50$) had HR 60.40 ± 1.35 bpm, while MS and MSIC swimmers ($n = 36$) had HR 56.0 ± 1.76 bpm. Thus, highly qualified swimmers were characterized by the average value of HR within 55.1 ± 2.5 – 62.90 ± 2.91 bpm range. However, not all authors conducted their studies in the pre-competition period, which could have affected the study results.

CI as an integral indicator of the central hemodynamics ranges from $2.427 \pm 0.128 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ [6] to $3.099 \pm 0.080 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ among 47 examined CMS and MSIC sprint swimmers according to the study results of some authors. The previous studies conducted in 2004 showed that the average value of CI in 14 CMS athletes was $3.482 \pm 0.140 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, and this index in MS and MSIC athletes ($n = 33$) was $1 \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ [10]. Our data [11] obtained by the swimmers examination have shown the value of $2.998 \pm 0.131 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ for first-class and CMS athletes, and $2.550 \pm 0.092 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ for MS and MSIC athletes. According to the data obtained in this work examining the first-class and CMS swimmers, the value of CI was $2.925 \pm 0.063 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, and the value obtained in the MS and MSIC swimmers was $2.795 \pm 0.058 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$. Thus, for swimmers qualified from first-class sportsman to MSIC, the typical CI values were at the level of hypo- and eukinetic.

Concerning the autonomous nervous system, the other integral indicator value – stress-index, obtained from the examination of 20 swimmers in the middle of the competitive period was $35.22 \pm 10.32 \text{ r.u.}$ [2], according to A. P. Isayev et al. [4], stress-index was $45.71 \pm 1.76 \text{ r.u.}$, and according to T. V. Krasnoperova [6], this index was $37.65 \pm 5.89 \text{ r.u.}$ In accordance with our previous results [10] obtained from first-class and CMS swimmers, stress-index was $58.85 \pm 10.38 \text{ r.u.}$, and for MS and MSIC athletes – $53.18 \pm 19.01 \text{ r.u.}$ In this work, these data were $57.51 \pm 7.66 \text{ r.u.}$ and $51.13 \pm 6.05 \text{ r.u.}$, respectively. Thus, the average value of stress-index typically ranged from $35.22 \pm 10.32 \text{ r.u.}$ to $58.85 \pm 10.38 \text{ r.u.}$ in swimmers from the first-class to MSIC that corresponded to the vagotonia state.

The average value of relative physical working capacity in swimmers from the first-class to MS, according to D. V. Kaunina and A. D. Vikulov [5], was $20.53 \pm 4.72 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, E. V. Kharlamov et al. [14] reported average values of $18.75 \pm 5.10 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ for first-class swimmers and $20.08 \pm 2.56 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ for MS athletes. E. L. Mikhalyuk [10] obtained the average value of $19.47 \pm 0.18 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ in 9 CMS swimmers and the result was $20.12 \pm 0.31 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ in MS and MSIC swimmers ($n = 9$). Our data from 2007 showed the average value of physical working capacity in first-class and CMS swimmers at the level of $18.93 \pm 0.92 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ and $20.29 \pm 0.70 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ in MS and MSIC swimmers [10]. In this study, these values were $16.30 \pm 0.41 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ and $18.37 \pm 0.37 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, respectively. Thus, the sprint swimmers from first-class to MSIC had the average value of relative physical working capacity ranging from 16.30 ± 0.41 up to $20.53 \pm 4.72 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. Based on the obtained average data of the studied indicators, it is possible to establish a model portrait corresponding to a high-class sprint swimmer.

Conclusions

1. Sprint swimmers from first-class sportsman to Master of Sports of International Class (average age – 16.8 ± 0.3 years, average swimming experience – 8.80 ± 0.27 years) have body height of $181.60 \pm 0.87 \text{ cm}$, body weight of $70.60 \pm 1.01 \text{ kg}$, HR of $58.52 \pm 1.09 \text{ bpm}$, CI – $2.870 \pm 0.044 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, stress-index – $54.84 \pm 5.11 \text{ r.u.}$, $\text{PWC}_{170/\text{kg}}$ – $17.17 \pm 0.31 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, IFS – $6.422 \pm 0.166 \text{ r.u.}$

2. Sprint swimmers from Master of Sports to Master of Sports of International Class (average age – 18.61 ± 0.41 years, average swimming experience – 10.40 ± 0.44 years) have body height of $186.6 \pm 1.23 \text{ cm}$, body weight of $77.2 \pm 1.36 \text{ kg}$, HR – $56.0 \pm 1.76 \text{ bpm}$, CI – $2.795 \pm 0.005 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, $\text{PWC}_{170/\text{kg}}$ – $18.37 \pm 0.37 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, IFS – $6.924 \pm 0.205 \text{ r.u.}$

3. Sprint swimmers from first-class to Candidate Master of Sports (average age – 15.60 ± 0.33 years, average swimming experience – 7.63 ± 0.23 years) have body height of $178.00 \pm 0.92 \text{ cm}$, body weight of $65.90 \pm 0.98 \text{ kg}$, HR – $60.40 \pm 1.35 \text{ bpm}$, CI – $2.925 \pm 0.063 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, stress-index – $57.51 \pm 7.66 \text{ r.u.}$, $\text{PWC}_{170/\text{kg}}$ – $16.30 \pm 0.41 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, IFS – $6.061 \pm 0.233 \text{ r.u.}$

4. In swimmers from first-class to Master of Sports of International Class, the positive correlations between Mo and $\text{PWC}_{170/\text{kg}}$, stress-index and CI, and the negative correlation between Mo and CI are the most significant.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.09.2019
Після доопрацювання / Revised: 23.09.2019
Прийнято до друку / Accepted: 01.10.2019

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.

ORCID ID: 0000-0003-3607-7619

Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Horokhovskiy Ye. Yu., PhD, Associate Professor of the Department of General and Applied Ecology and Zoology, Zaporizhzhia National University, Ukraine.

Hunina L. M., PhD, DSc, Professor, Deputy Director of the Educational and Scientific Olympic Institute of the National University of Physical Education and Sports of Ukraine, Kyiv.
Holovashchenko R. V., PhD, Associate Professor of the Department of Physical Education, Sport and Human Health; Educational-Scientific Institute of Special Physical, Combat Training and Rehabilitation of the National University of the State Fiscal Service of Ukraine, Irpin.

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.
Потапенко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гороховський Є. Ю., канд. біол. наук, доцент каф. загальної та прикладної екології і зоології, Запорізький національний університет, Україна.

Гуніна Л. М., д-р біол. наук, професор, заступник директора Навчально-наукового олімпійського інституту, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.
Головащенко Р. В., канд. наук з фіз. виховання і спорту, доцент каф. фізичного виховання, спорту та здоров'я людини Навчально-наукового інституту спеціальної фізичної, бойової підготовки та реабілітації, Університет державної фіскальної служби України, м. Ірпін.

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.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, ассистент

каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гороховский Е. Ю., канд. биол. наук, доцент каф. общей и прикладной экологии и зоологии, Запорожский национальный университет, Украина.

Гунина Л. М., д-р биол. наук, профессор, заместитель директора Учебно-научного олимпийского института, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

Головащенко Р. В., канд. наук по физ. воспитанию и спорту,

доцент каф. физического воспитания, спорта и здоровья

человека Учебно-научного института специальной физической, боевой подготовки и реабилитации, Национальный университет государственной фискальной службы Украины, г. Ирпень.

References

- [1] Baevskii, R. M., & Berseneva, A. P. (1997). *Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostei organizma i risk razvitiya zabolevani* [Assessment of the body's adaptive capabilities of and the risk of developing diseases]. *Meditsina*. [in Russian].
- [2] Vikulov, A. D., Bocharov, M. V., Kaunina, D. V., & Boikov, V. L. (2017). *Regulyatsiya serdechnoi deyatel'nosti u sportsmenov vysokoi kvalifikatsii* [Regulation of cardiac activity in athletes of high qualification]. *Vestnik sportivnoi nauki*, (2), 31-36. [in Russian].
- [3] Gogotova, V. L., Korneyeva, I. T., & Polyakov, S. D. (2009). *Mediko-biologicheskie osnovy otbora v sportivnoe plavanie (literaturnyi obzor)* [Mediobiologic base for competitive swimming evaluation (literary review)]. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina*, (10), 25-36. [in Russian].
- [4] Isaev, A. P., Potapova, T. V., & Erlikh, V. V. (2009). *Izmenenie kardioritma i spektral'nykh kharakteristik krovoobrashcheniya yunikh plovtsov-sprinterov i stayerov* [The changes of cardiorhythm and spectral descriptions of the blood circulation of young sprinter- and stayer-swimmers]. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: obrazovanie, zdravookhraneniye, fizicheskaya kul'tura*, (20), 31-36. [in Russian].
- [5] Kaunina, D. V., & Vikulov, A. D. (2012). *Fizicheskaya rabotosposobnost' i lipidnyi obmen sportsmenov-plovtsov vysokoi kvalifikatsii* [The Physical Working Capacity and Blood Lipids Composition of Highly Qualified Swimmers' Blood Plasma]. *Yaroslavskii pedagogicheskii vestnik*, 3(4), 141-144. [in Russian].
- [6] Krasnoperova, T. V. (2005). *Variabel'nost' serdechnogo ritma i tsentral'naya gemodinamika u vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov s raznoi aktivnost'yu vegetativnoi regulyatsii*. (Avtoref. dis...kand. biol. nauk). [Heart rate variability and central hemodynamics in highly-qualified athletes with different autonomic regulation activity]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kirov. [in Russian].
- [7] Kiryanova, M. A., & Kalinina, I. N. (2011). *Osobennosti tsentral'noi gemodinamiki u sportsmenov-plovtsov s uchedom kharaktera myshechnoi deyatel'nosti* [Features of central hemodynamics in athletes-swimmers with account the nature of muscular activity]. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina*, (6), 15-21. [in Russian].
- [8] Kurbanova, I. M. (2002). *Funktsional'noe sostoyaniye vegetativnoi nervnoi i serdechno-sosudistoi sistem u yunikh sportsmenov*. (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Functional state of autonomic nervous and cardiovascular systems in young athletes]. (Extended abstract of candidate's thesis). Ivanovo. [in Russian].
- [9] Lomazova, E. V., Kalinin, A. V., Yakushev, M. P., Danilova-Perlei, V. I., & Lobanov, M. Yu. (2013). *Mesto obshchei i spetsial'noi rabotosposobnosti v sisteme podgotovki plovtsov* [General and specific work capacity in the training system of swimmers]. *Metody otsenki i povysheniya rabotosposobnosti u sportsmenov*. Proceedings of the All-Russian Scientific and practical conference with international participation (pp. 45-46). St. Petersburg. [in Russian].
- [10] Mikhalyuk, E. L. (2004). *Polovoi dimorfizm sredi pokazatelei tsentral'noi gemodinamiki i fizicheskoi rabotosposobnosti plovtsov vysokogo klassa* [Sexual dimorphism among the indices of central hemodynamics and physical working capacity in high class swimmers]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi ta medychnoi nauky ta praktyky. Zbirnik naukovikh statey*, (13) 142-149. [in Russian].
- [11] Mikhalyuk, E. L. (2007). *Diahnostyka hranychnykh ta patolohichnykh staniv pry krainikh fizychnykh navantazhenniakh v olimpiiskomu ta profesionalnomu sporti*. (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Diagnostics of the boundary and pathological conditions on the terminal physical exertion in the Olympic and professional sport. Dr. med. sci. diss.] Dnipropetrovsk. [in Ukrainian].
- [12] Platonov, V. N. (2004). *Sistema podgotovki sportsmenov v olimpiiskom sporte. Obshchaya teoriya i ee prakticheskie prilozheniya* [The vocational training system of athletes in Olympic sports. General theory and its practical applications]. *Olimpiiskaya literatura*. [in Russian].
- [13] Karpman, V. L., Belotserkovskii, Z. B., & Gudkov, I. A. (1988). *Testirovaniye v sportivnoi meditsine* [Testing in sports medicine]. *Fizkul'tura i sport*. [in Russian].
- [14] Kharlamov, E. V., Popova, N. M., & Zhuchkova, I. N. (2016). *Funktsional'nye pokazateli, kharakterizuyushchie vynoslivost' plovtsov i grebtsov* [Functional indicators characterizing the endurance of swimmers and rowers]. *Nauchno-metodicheskii elektronnyi zhurnal «Kontsept»*, 2, 581-585. <http://e-koncept.ru/2016/46135.htm> [in Russian].

Особливості психоемоційного стану та когнітивних функцій у пацієнтів із ранніми стадіями хвороби Паркінсона

А. В. Демченко^{ib}*A,F, В. В. Бірюк^{ib}B,C,D,E

Запорізький державний медичний університет, Україна

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:

хвороба Паркінсона, ранні стадії, психоемоційний стан, когнітивні функції, когнітивні викликані потенціали P300.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 250-255

*E-mail: alina.dem@ukr.net

Мета роботи – оцінювання психоемоційного стану та когнітивних функцій у пацієнтів із ранніми стадіями хвороби Паркінсона (ХП), використовуючи нейропсихологічне і нейрофізіологічне обстеження.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 40 пацієнтів із ХП на I–II стадіях за Хен-Яром (19 пацієнтів із I стадією ХП і 21 пацієнт із II стадією ХП), яким здійснили оцінювання соматичного та неврологічного статусів, вираженості симптомів ХП за уніфікованою шкалою оцінювання MDS UPDRS, психоемоційного стану за шкалою депресії Бека, шкалою апатії Starkstein, шкалою Zung для самооцінювання тривоги, анкету оцінювання нічного сну, бостонським тестом на стресостійкість і дослідження когнітивних функцій за Монреальською шкалою когнітивного оцінювання – MoCA та методом когнітивних викликаних потенціалів (КВП) P300.

Результати. За показниками уніфікованої шкали оцінювання MDS UPDRS, залежно від стадії ХП спостерігали вірогідне збільшення вираженості симптомів ХП і за сумарною кількістю балів ($p < 0,001$), і за окремими частинами шкали. Встановили вірогідне порушення психоемоційного стану: збільшення рівня тривоги за шкалою Zung ($p = 0,02$), вираженості апатії ($p = 0,026$) за шкалою Starkstein при прогресуванні стадії ХП. Результати нейропсихологічного тестування дали можливість установити вірогідне погіршення показників когнітивних функцій за шкалою MoCA ($p = 0,003$) у 87,5 % пацієнтів. За результатами нейрофізіологічного дослідження при прогресуванні стадії ХП спостерігали вірогідне подовження латентного періоду (ЛП) N2 у правому фронтальному відведенні ($p = 0,05$) та подовження ЛП P300 ($p < 0,01$) в усіх відведеннях.

Висновки. Виявили вірогідну відмінність між вираженістю не лише моторних, але й немоторних симптомів ХП у пацієнтів із I та II стадіями захворювання за уніфікованою шкалою оцінювання MDS UPDRS. У пацієнтів із II стадією ХП, які брали участь у дослідженні, встановили вірогідно вираженіші порушення когнітивних функцій, рівень тривожності та апатії, ніж у пацієнтів із I стадією захворювання. Відмінність за вираженістю порушень когнітивних функцій залежно від стадії ХП підтверджується вірогідним подовженням ЛП P300 у пацієнтів із II стадією ХП.

Key words:

Parkinson disease, early stages, psychoemotional, cognitive function, cognitive evoked potentials P300.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (2), 250-255

Psychoemotional and cognitive characteristics in patients at the early stages of Parkinson's disease

A. V. Demchenko, V. V. Biriuk

The purpose of the study was to assess psychoemotional and cognitive characteristics in patients at the early stages of Parkinson's disease (PD) by neuropsychological and neurophysiological examinations.

Materials and methods. A total of 40 PD patients with Hoehn and Yahr stage I–II (19 patients with stage I PD and 21 patients with stage II PD) were examined. A general physical examination and examination of the nervous system were performed in each group of patients. Neuropsychological characteristics were studied with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS UPDRS), the Beck Depression Inventory, Starkstein Apathy Scale, Zung Anxiety Rating Scale, Vein Night Sleep Scale, Boston Stress Test. The cognitive functions were examined by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale and cognitive evoked potentials (CEP) P300.

Results. A significant increase in PD symptoms (motor and non-motor) severity ($P < 0.001$) according to MDS UPDRS data depending on PD stage was found. The anxiety level ($P = 0.02$) according to Zung Anxiety Rating Scale data and apathy level ($P = 0.026$) measured by Starkstein Apathy Scale, were significantly higher at stage II PD. Cognitive impairments were worsened according to the MoCA scale ($P = 0.003$) in 87.5 % of the patients. The prolongation of N2 latency in the right frontal area ($P = 0.05$) and P300 latency in all brain areas ($P < 0.01$) were observed in stage II PD patients.

Conclusions. There was a significant difference between PD symptoms severity (motor and non-motor) in stage I and II PD patients according to MDS UPDRS. Stage II PD patients were characterized by worse cognitive impairments, increased level of anxiety and apathy as compared to stage I PD patients. The difference between cognitive decline severity in patients with PD depending on the stage was confirmed by P300 latency prolongation in stage II PD patients.

Особенности психоэмоционального состояния и когнитивных функций у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона

А. В. Демченко, В. В. Бирюк

Цель работы – оценка психоэмоционального состояния и когнитивных функций у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона (БП) с использованием нейропсихологического и нейрофизиологического обследования.

Матеріали і методи. В дослідження включили 40 пацієнтів з БП на I–II стадіях по Хен-Яру (19 пацієнтів з I стадією БП і 21 пацієнт на II стадії БП), которым выполнили оценивание соматического и неврологического статусов, выраженности симптомов БП по унифицированной шкале оценки MDS UPDRS, оценивание психоэмоционального состояния по шкале депрессии Бека, шкале апатии Starkstein, шкале Zung для самооценки тревоги, анкете оценки ночного сна, бостонскому тесту на стрессоустойчивость, а также исследование когнитивных функций по Монреальской шкале когнитивной оценки – MoCA и методом когнитивных вызванных потенциалов (КВП) P300.

Результаты. По показателям унифицированной шкалы оценки БП MDS UPDRS, в зависимости от стадии БП наблюдали достоверное увеличение выраженности симптомов БП как по суммарному количеству баллов ($p < 0,001$), так и по отдельным частям шкалы. Установлено достоверное нарушение психоэмоционального состояния в виде увеличения уровня тревоги по шкале Zung ($p = 0,02$) и выраженности апатии ($p = 0,026$) по шкале Starkstein при прогрессировании стадии БП. Результаты нейропсихологического тестирования позволили установить достоверное ухудшение показателей когнитивных функций по шкале MoCA ($p = 0,003$) у 87,5 % пациентов. По результатам нейрофизиологического исследования, при прогрессировании стадии БП наблюдали достоверное удлинение латентного периода (ЛП) N2 в правом фронтальном отведении ($p = 0,05$) и удлинение ЛП P300 ($p < 0,01$) во всех отведениях.

Выводы. Установлено достоверное отличие между выраженностью не только моторных, но и немоторных симптомов БП у пациентов на I и II стадиях заболевания по унифицированной шкале оценки MDS UPDRS. У пациентов на II стадии БП, которые участвовали в исследовании, отмечено достоверно более выраженное нарушение когнитивных функций, уровень тревожности и апатии, чем у пациентов на I стадии заболевания. Отличие в выраженности нарушений когнитивных функций в зависимости от стадии БП подтверждается достоверным удлинением ЛП P300 у пациентов на II стадии БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, ранние стадии, психоэмоциональное состояние, когнитивные функции, когнитивные вызванные потенциалы P300.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 250-255

Хвороба Паркінсона (ХП) – поширене нейродегенеративне захворювання нервової системи, яке вражає 1–2 на 1000 осіб. Його поширеність має тенденцію збільшуватися з віком та охоплювати 1 % населення віком понад 60 років [17]. Клінічні прояви ХП варіюють від широкого спектра моторних (гіпокінезія, ригідність, тремор спокою) до немоторних порушень (когнітивних, психоемоційних, вегетативних, сенсорних) [14]. Медико-соціальна актуальність проблеми виникнення ХП та її прогресування зумовлена порушенням якості життя хворого вже на ранніх стадіях захворювання [10]. У науковців великий інтерес викликає вивчення взаємозв'язку між розвитком патологічного процесу та особливостями фізичного та психоемоційного станів пацієнта, його когнітивним потенціалом. Відомо, що психоемоційні [2] та когнітивні [5] порушення можуть бути ранніми проявами ХП і виникати ще до початку розвитку моторних симптомів. Наявність тривожних розладів і депресії суттєво погіршує якість життя пацієнта з ХП, гальмує адаптацію хворого до свого стану на ранніх стадіях захворювання. Тому актуальною є своєчасна діагностика та рання корекція цих порушень фармакологічними і нефармакологічними методами, зокрема психотерапевтичною корекцією методом біоадаптивного управління для уникнення поліпрагмації в таких пацієнтів [1].

Сучасним нейрофізіологічним методом оцінювання когнітивних функцій є метод когнітивних викликаних потенціалів (КВП) P300 [3,16]. Реєструючи КВП P300 за початком аферентації, розрізняють реакцію на стимул, а також аналізують ендogenous події, що пов'язані з активацією уваги, розпізнаванням і запам'ятовуванням значущих стимулів [3].

Протягом останніх 10 років дослідників усе ще турбує зміна параметрів хвилі P300 у пацієнтів із ХП. Опубліковані суперечливі дані щодо відмінності цих параметрів у пацієнтів на різних стадіях ХП, а також наявності кореляційних зв'язків між цими показниками та результатами оцінювання когнітивних функцій за відповідними шкалами [8]. Незважаючи на суперечності у висновках, результати досліджень стосуються пацієнтів із ХП, групи яких були сформовані з хворих на різних стадіях за Хен-Яром. Тому актуальним є вивчення відмінностей між показниками КВП P300 і результатами нейропсихологічного дослідження в пацієнтів на ранніх стадіях ХП.

Мета роботи

Оцінювання психоемоційного стану та когнітивних функцій у пацієнтів із ранніми стадіями ХП за допомогою нейропсихологічного та нейрофізіологічного дослідження.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі неврологічного відділення навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету.

У дослідженні взяли участь 40 пацієнтів із ХП I–II стадій віком від 53 до 75 років. Середній вік хворих – $65,43 \pm 0,91$ року. Клінічний діагноз встановили відповідно до класифікації екстрапірамідних та інших рухових порушень МКХ-XI підтвердили за критеріями клінічного протоколу (настанови), що рекомендований МОЗ від 08.08.2018 р. Стадійність ХП визначали за класифікацією Хен-Яра (1967 р.). Критерії виключення з дослідження: пацієнти з III–IV стадіями ХП, деменцією, іншими екстрапірамідними розладами, вторинними ураженнями екстрапірамідної системи; з запальними, аутоімунними, онкологічними та психічними захворюваннями; з декомпенованою стадією соматичної патології.

Обстежили 19 пацієнтів із I стадією ХП і 21 хворого з II стадією ХП. Середній вік пацієнтів із I стадією ХП – $63,57 \pm 0,78$ року, з II стадією ХП – $66,38 \pm 0,85$ року. Під час клінічного дослідження хворих вивчали скарги, анамнез захворювання та життя, рівень освіти, оцінювали неврологічні симптоми. У дослідження хворих залучали після оцінювання соматичного та неврологічного статусів, нейропсихологічного тестування, комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії головного мозку та верифікації клінічного діагнозу. Неврологічний статус вивчили шляхом визначення стану когнітивних функцій і психоемоційної сфери, дослідження неврологічних симптомів, що свідчили про наявність екстрапірамідної симптоматики. Вираженість симптомів ХП оцінювали за уніфікованою шкалою MDS UPDRS. Визначили психоемоційний стан хворих на I і II стадіях ХП за шкалою депресії Бека, шкалою апатії Starkstein, шкалою Zung для самооцінювання тривоги, анкету оцінювання

Таблиця 1. Показники уніфікованої шкали оцінювання ХП MDS UPDRS у пацієнтів залежно від стадії ХП

MDS UPDRS, частини	ХП I ст. (n = 19)	ХП II ст. (n = 21)	p
I. Немоторні аспекти повсякденного життя	6,0 (6,0–7,0)	10,0 (6,0–15,0)	0,035
II. Моторні аспекти повсякденного життя	3,0 (2,0–4,0)	10,0 (6,0–15,0)	0,001
III. Дослідження рухових функцій	7,0 (5,0–9,0)	14,0 (8,0–17,0)	<0,001
Сумарна кількість балів	17,0 (15,0–18,0)	25,0 (24,0–35,0)	<0,001

Таблиця 2. Показники нейропсихологічного тестування пацієнтів залежно від стадії ХП

Шкали, бали	ХП I ст. (n = 19)	ХП II ст. (n = 21)	p
Zung	45,0 (27,0–45,0)	48,0 (39,0–54,0)	0,02
Шкала апатії Starkstein	10,0 (5,0–15,0)	16,0 (10,0–20,0)	0,026
Бостонський тест на стресостійкість	31,0 (26,0–49,0)	32,0 (17,0–40,0)	0,394
Бека	15,0 (11,0–25,0)	15,0 (13,0–25,0)	0,99
Анкета оцінювання нічного сну (О. М. Вейн)	19,0 (17,0–23,0)	17,0 (14,0–20,0)	0,167
MoCA	25,0 (24,0–27,0)	23,0 (23,0–24,0)	0,003

нічного сну (О. М. Вейн), бостонським тестом на стресостійкість, визначення когнітивних функцій за Монреальською шкалою когнітивного оцінювання MoCA. KBП P300 за слуховим стимулом досліджували на програмно-апаратному комплексі «Нейрон-спектр 4/ВПМ» (РФ) у моделі події Odd-ball paradigm, що мала за умову впізнання пацієнтом значущого рідкісного стимулу – тонового клацання (з частотою наповнення 2000 Гц) серед частих незначущих слухових стимулів (1000 Гц). Усіх пацієнтів попередньо проінформували про необхідність рахування звуків вищого тону (2000 Гц). Пацієнт «про себе» рахував значущі стимули, підтримуючи високий рівень уваги під час дослідження. Запис дослідження виконали за 24 каналами за міжнародною системою «10–20 %» монополярно. Під час дослідження пацієнт сидів із закритими очима та перебував у стані спокійного неспання. Для аналізу показників KBП P300 використовували відведення F3, F4, C3, C4, P3 та P4. Основними показниками для аналізу KBП P300 були ЛП піків N2, що пов'язаний з упізнанням стимулу у скроневій ділянці, та P300, що пов'язаний з етапом сприйняття стимулу. Для розрахунку вікових нормативних значень ЛП піків KBП P300 використовували формулу P. Anderer et al.:

$$\begin{aligned} \text{ЛП N2} &= \text{вік (у роках)} \times 0,37 + 200 \text{ мс;} \\ \text{ЛП P300} &= \text{вік (у роках)} \times 0,93 + 300 \text{ мс.} \end{aligned}$$

Усі пацієнти, які погодились взяти участь у дослідженні, підписали інформовану добровільну згоду. Дослідження здійснили відповідно до етичних стандартів комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету, а також Гельсінської декларації 1975 р. та її переглянутим варіантом 2000 р..

Результати дослідження опрацювали, застосовуючи статистичний пакет ліцензійної програми Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARC10-J), а також Microsoft Excel 2010. Нормальність розподілу показників встановлювали за критерієм Шапіро–Уїлка. Дані описової статистики наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення $M \pm SD$ або медіана та міжквартильний інтервал Me (Q1–Q3) залежно від розподілу ознаки. Показники двох незв'язаних вибірок порівнювали

за допомогою непараметричного U-критерію Манна–Уїтні. Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою критерію Спірмена. Залежно від величини кореляції, слабким вважали зв'язок при $r < 0,25$, помірним – при $r = 0,25–0,75$, сильним – при $r > 0,75$. Напрям зв'язку вказує позитивний або негативний знак коефіцієнта кореляції. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

За показниками уніфікованої шкали оцінювання ХП MDS UPDRS, залежно від стадії ХП спостерігали вірогідне збільшення вираженості симптомів ХП і за сумарною кількістю балів ($p < 0,001$), і за окремими частинами шкали (табл. 1).

Оскільки в пацієнтів із I–II стадіями ХП, які брали участь у дослідженні, не було дискінезій і моторних флуктуацій, їх не оцінювали за четвертою частиною уніфікованої шкали оцінювання ХП MDS UPDRS (Моторні ускладнення).

Встановили вірогідне порушення психоемоційного стану: збільшення рівня тривоги за шкалою Zung ($p = 0,02$), вираженості апатії ($p = 0,026$) за шкалою Starkstein при прогресуванні стадії ХП (табл. 2). Не виявили суттєві відмінності між стадіями ХП за показниками бостонського тесту на стресостійкість, шкали депресії Бека та анкету оцінювання нічного сну (О. М. Вейн) (табл. 2).

Тривожні розлади мали 47,5 % хворих на ранніх стадіях ХП. Аналіз результатів за шкалою Zung для самооцінювання тривоги показав збільшений рівень тривоги у 8 з 19 пацієнтів із I стадією ХП і 12 із 21 пацієнта з II стадією ХП. Тривожний розлад легкого та середнього ступеня вираженості встановили у 8 з 19 пацієнтів із I стадією ХП і 8 з 21 пацієнта з II стадією ХП, а виражений тривожний розлад діагностували лише в 4 із 21 пацієнта з II стадією ХП.

Клінічно значущу апатію за шкалою Starkstein діагностували в 42,5 % хворих: у 5 з 19 пацієнтів із I стадією ХП та у 12 з 21 пацієнта з II стадією ХП. За результатами бостонського тесту на стресостійкість, підвищену вразливість до стресу виявили в 10 з 19 пацієнтів із I стадією ХП і 12 з 21 пацієнта з II стадією ХП (55 % хворих обох груп).

Депресивні порушення встановили в 70 % хворих. Легку депресію за шкалою Бека мали 3 з 19 пацієнтів із I стадією ХП і 7 з 21 пацієнта з II стадією ХП, депресію середньої тяжкості діагностували у 7 з 19 пацієнтів із I стадією ХП і 8 з 21 пацієнта з II стадією ХП. Важку депресію за шкалою Бека діагностували у 2 з 19 пацієнтів із I стадією ХП і в 1 з 21 пацієнта з II стадією ХП, пацієнтів додатково проконсультував психіатр.

Легкі порушення нічного сну за шкалою О. М. Вейна встановили у 8 із 19 пацієнтів із I стадією ХП та у 7 з 21 пацієнта з II стадією ХП. Значні порушення сну мали 6 із 19 пацієнтів із I стадією ХП та 11 із 21 пацієнта з II стадією ХП. Загалом порушення сну мали 42,5 % пацієнтів на ранніх стадіях ХП.

Результати нейропсихологічного тестування дали можливість установити вірогідне погіршення показників когнітивних функцій за шкалою MoCA ($p = 0,003$) у 87,5 % пацієнтів (табл. 2).

Аналіз субтестів за шкалою МоСА показав наступні особливості. Розлади оптико-просторових функцій мали 72,5 % пацієнтів. Правильно накреслити ламану лінію за попередньою інструкцією змогли 9 із 19 пацієнтів із I стадією ХП і 2 з 21 пацієнта з II стадією ХП ($p = 0,042$). Охайно намалювати куб змогли всі 19 пацієнтів із I стадією ХП і 21 пацієнт із II стадією ХП. Правильно намалювали годинник (із контуром, усіма цифрами на циферблаті та правильно розташованими стрілками) 18 із 19 пацієнтів із I стадією ХП і 16 із 21 пацієнта з II стадією ХП. Усі хворі змогли правильно назвати всіх трьох тварин на відповідних зображеннях, числа у прямому та зворотному порядку та мали правильну реакцію щодо називання літер. Завдання на послідовне віднімання та повторення обох речень змогли виконати всі учасники дослідження. Однак у субтесті на швидкість мовлення назвати 11 і більше слів за хвилину на певну літеру змогли 16 з 19 пацієнтів із I стадією ХП і 6 із 21 пацієнта з II стадією ХП ($p = 0,003$). Субтест «Абстракція» успішно виконали та набрали 2 бали 18 з 19 пацієнтів із I стадією ХП і 18 із 21 пацієнта з II стадією ХП. При відтермінованому відтворенні без підказок правильно назвали всі 5 слів 2 із 19 пацієнтів з I стадією ХП та 1 із 21 пацієнта з II стадією ХП. Однак після підказок категоріального та множинного вибору 5 слів змогли згадати всі 17 пацієнтів із I стадією ХП та 11 пацієнтів із II стадією ХП, яким знадобилася така підказка. Усі пацієнти, які брали участь у дослідженні, були правильно орієнтовані в часі, місці та просторі.

Виявили незначущий помірний негативний кореляційний зв'язок між балами за шкалою МоСА та I частини уніфікованої шкали оцінювання ХП MDS UPDRS (Немоторні аспекти повсякденного життя) в пацієнтів із I стадією ХП ($r = -0,407$, $p < 0,05$) і незначущий слабкий позитивний кореляційний зв'язок у пацієнтів із II стадією ХП ($r = 0,210$, $p < 0,05$).

За результатами нейрофізіологічного дослідження, при прогресуванні стадії ХП спостерігали вірогідне подовження ЛП N2 у правому фронтальному відведенні ($p = 0,05$) та подовження ЛП P300 ($p < 0,01$) в усіх відведеннях (табл. 3).

Зіставляючи результати нейропсихологічного тестування та нейрофізіологічного дослідження КВП Р300, визначили наявність негативних кореляційних зв'язків у більшості відведень між загальним балом за шкалою МоСА та ЛП N2 у пацієнтів із I–II стадіями ХП і ЛП Р300 у пацієнтів із I стадією ХП (при $p < 0,05$). Встановили помірні негативні кореляційні зв'язки між загальним балом за шкалою МоСА та ЛП N2 в пацієнтів із I стадією ХП у відведеннях F3 ($r = -0,353$; $p < 0,05$), C3 ($r = -0,289$; $p < 0,05$), P4 ($r = -0,268$; $p < 0,05$) та II стадією ХП у відведенні P3 ($r = -0,267$; $p < 0,05$), а також ЛП Р300 у пацієнтів із I стадією ХП у відведеннях F3 ($r = -0,440$; $p < 0,05$), C3 ($r = -0,361$; $p < 0,05$), P3 ($r = -0,370$; $p < 0,05$) та P4 F3 ($r = -0,360$; $p < 0,05$). Також виявили помірний негативний зв'язок між доменом шкали МоСА «Відтерміноване відтворення» та ЛП N2 в пацієнтів із I стадією ХП у відведенні C3 ($r = -0,253$; $p < 0,05$), сильні негативні зв'язки між ЛП N2 та названим доменом у відведенні P4 ($r = -0,462$; $p < 0,05$), між ЛП Р300 та цим доменом у відведеннях F3 ($r = -0,479$; $p < 0,05$), F4 ($r = -0,527$; $p < 0,05$), C3 ($r = -0,490$; $p < 0,05$), P3 ($r = -0,458$; $p < 0,05$), P4 ($r = -0,571$; $p < 0,05$).

Таблиця 3. Показники КВП Р300 у пацієнтів залежно від стадії ХП

Відведення	ХП I ст. (n = 19)	ХП II ст. (n = 21)	p
ЛП N2, мс			
F3	220,0 (211,0–248,0)	264,0 (246,0–281,0)	0,01
F4	234,0 (200,0–244,0)	255,0 (224,0–275,0)	0,095
C3	240,0 (220,0–270,0)	260,0 (240,0–281,0)	0,249
C4	234,0 (208,0–258,0)	258,0 (231,0–270,0)	0,155
P3	230,0 (205,0–260,0)	258,0 (224,0–280,0)	0,11
P4	224,0 (208,0–270,0)	250,0 (227,0–270,0)	0,207
ЛП Р300, мс			
F3	338,0 (308,0–352,0)	393,0 (360,0–404,0)	<0,001
F4	336,0 (305,0–356,0)	372,0 (346,0–398,0)	0,005
C3	328,0 (302,0–350,0)	381,0 (358,0–398,0)	0,005
C4	336,0 (304,0–358,0)	372,0 (354,0–400,0)	0,003
P3	343,0 (308,8–369,0)	387,0 (365,0–402,0)	0,002
P4	346,0 (302,0–392,0)	372,0 (357,0–398,0)	0,041

Обговорення

Останні дослідження вираженості симптомів ХП за уніфікованою шкалою оцінювання ХП MDS UPDRS залежно від стадії захворювання підтверджують гіпотезу про постадійне прогресування моторних і немоторних симптомів ХП [4,13]. Незважаючи на малу кількість учасників, цю гіпотезу підтвердили результати і нашого дослідження.

Привертає увагу, що стадії ХП за Хен-Яром визначають тільки за моторними симптомами, а уніфікована шкала оцінювання ХП MDS UPDRS містить частину про немоторні симптоми. Відомо, що немоторні прояви ХП впливають на ступінь інвалідизації та якість життя пацієнта майже так само, як і моторні [7]. Психоемоційні та когнітивні порушення, які виявили під час нейропсихологічного тестування, також можуть доповнювати оцінювання вираженості немоторної симптоматики і стати підґрунтям для своєчасної корекції певних немоторних розладів. Тестування за шкалою МоСА передбачає визначення стану когнітивних функцій за різними доменами, а дослідження КВП Р300 є об'єктивним інструментальним оцінюванням швидкості сприйняття та обробки інформації, що необхідно для діагностики стану оперативної пам'яті.

Відомості фахової літератури свідчать про зменшення показників КВП Р300 при ХП. Зокрема, K. Tokic et al. отримали більше значення ЛП Р300 у 18 із 21 пацієнта з ХП і виявили кореляційний зв'язок між показником і тривалістю захворювання [15]. Дослідження G. Özmuş et al. охоплювало 18 пацієнтів із ХП без порушень когнітивних функцій, виявили значущі відмінності між ЛП Р300 у цієї групи пацієнтів і групи контролю без ХП [9]. У наукових статтях із кількістю пацієнтів із ХП від 40 до 60 також встановили статистично значущі відмінності між ЛП Р300 у хворих і груп контролю зі збільшенням параметра в першій групі [6,12]. Так, у дослідженні M. Lopes виявили позитивний кореляційний зв'язок між ЛП Р300 і показниками I і II розділів шкали UPDRS [6], а Л. В. Поскотинова та співавт. встановили значущий кореляційний зв'язок між амплітудою Р300 зліва та тривалістю ХП, ступенем вираженості тремору спокою лівої верхньої кінцівки, ригідністю м'язів лівої верхньої та/або нижньої кінцівки, підняттям зі стільця без допомоги рук, порушенням постави [11].

Отже, в більшості пацієнтів спостерігали тривожно-депресивні розлади різного ступеня вираженості, що поєднувалися з порушенням когнітивних функцій. Це обґрунтовує необхідність своєчасної діагностики цих розладів та адекватної їхньої корекції в комплексному лікуванні ХП.

Висновки

1. Виявили вірогідну відмінність між вираженістю не тільки моторних, але й немоторних симптомів ХП у пацієнтів із I та II стадіями захворювання за уніфікованою шкалою оцінювання ХП MDS UPDRS.

2. У пацієнтів із II стадією ХП, які брали участь у дослідженні, встановили вірогідно вираженіші порушення когнітивних функцій, рівень тривожності та апатії, ніж у пацієнтів із I стадією захворювання.

3. Встановили вірогідне подовження ЛП P300 у пацієнтів із II стадією ХП порівняно з показниками пацієнтів з I стадією.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні корекції психоемоційного стану та когнітивних функцій у пацієнтів із ХП, використовуючи психотерапевтичні методи, зокрема тренінги на основі біологічного зворотного зв'язку.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Оптимізація діагностики та лікувальної тактики в пацієнтів із хворобою Паркінсона» (державний реєстраційний № 0119U100453).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.10.2019

Після доопрацювання / Revised: 01.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 06.11.2019

Відомості про авторів:

Демченко А. В., д-р мед. наук, доцент каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4296-0902

Бірюк В. В., очний аспірант каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8826-1536

Information about authors:

Demchenko A. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Biriuk V. V., MD, PhD-student of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Демченко А. В., д-р мед. наук, доцент каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бирюк В. В., очный аспирант каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Применение биоуправления в реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона / Т. С. Гребышева и др. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014. Т. 13. № 4. С. 38-42.
- [2] State anxiety predicts cognitive performance in patients with Parkinson's disease / K. A. Ehgoetz Martens, C. R. A. Silveira, B. N. Intzandt, Q. J. Almeida. *Neuropsychology*. 2018. Vol. 32. Issue 8. P. 950-957. <https://doi.org/10.1037/neu0000478>
- [3] Helfrich R. F., Knight R. T. Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. *Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects* / ed. K. H. Levin, P. Chauvel. Vol. 160. Elsevier. 2019. P. 543-558. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64032-1.00036-9>
- [4] Progression of MDS-UPDRS Scores Over Five Years in De Novo Parkinson Disease from the Parkinson's Progression Markers Initiative Cohort / S. K. Holden et al. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2017. Vol. 5. Issue 1. P. 47-53. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12553>
- [5] Change in Cognition and Other Non-Motor Symptoms With Obstructive Sleep Apnea Treatment in Parkinson Disease / M. Kaminska et al. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018. Vol. 14. Issue 5. P. 819-828. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7114>
- [6] Lopes M. da S., Melo A. de S., Nóbrega A. C. Delayed latencies of auditory evoked potential P300 are associated with the severity of Parkinson's disease in older patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2014. Vol. 72. Issue 4. P. 296-300. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20140005>
- [7] Relationship between the MDS-UPDRS domains and the health-related quality of life of Parkinson's disease patients / P. Martinez-Martin et al. *European Journal of Neurology*. 2014. Vol. 21. Issue 3. P. 519-524. <https://doi.org/10.1111/ene.12349>
- [8] Parkinson's disease, depression, and quality-of-life / B. Menon et al. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2015. Vol. 37. Issue 2. P. 144-148. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.155611>
- [9] Demonstration of Early Cognitive Impairment in Parkinson's Disease with Visual P300 Responses / G. Özmüş et al. *Noro Psikiyatri Arsivi*. 2017. Vol. 54. Issue 1. P. 21-27. <https://doi.org/10.5152/npa.2016.12455>
- [10] Characteristic Motor and Nonmotor Symptoms Related to Quality of Life in Drug-Naïve Patients with Late-Onset Parkinson Disease / H. R. Park et al. *Neurodegenerative Diseases*. 2018. Vol. 18. Issue 1. P. 19-25. <https://doi.org/10.1159/000484249>
- [11] Возможность прогноза моторных и когнитивных нарушений по данным межполушарной асимметрии когнитивного вызванного потенциала P300 и симптомокомплекса при болезни Паркинсона / Л. В. Поскотинова, Е. В. Кривоногова, Н. М. Хасанова, М. Н. Красникова. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016. Т. 71. № 1. С. 41-45. <https://doi.org/10.15690/vram519>
- [12] Ruzimurov N., Umarov A. Features of P300 cognitive potentials in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2018. Vol. 46. Suppl. 2. P. e80. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.11.277>
- [13] Differences in MDS-UPDRS Scores Based on Hoehn and Yahr Stage and Disease Duration / M. Skorvanek et al. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2017. Vol. 4. Issue 4. P. 536-544. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12476>
- [14] Titova N., Chaudhuri K. R. Personalized medicine in Parkinson's disease: Time to be precise. *Movement Disorders*. 2017. Vol. 32. Issue 8. P. 1147-1154. <https://doi.org/10.1002/mds.27027>
- [15] P300 Wave Changes in Patients with Parkinson's Disease / K. Tokic et al. *Medical Archives*. 2016. Vol. 70. Issue 6. P. 453-456. <https://doi.org/10.5455/medarh.2016.70.453-456>
- [16] Верюгина И. И., Глозман Ж. М., Васенина Е. Е. Метод когнитивных вызванных потенциалов при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2015. Т. 115. № 6-2. С. 50-53. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151156250-53>
- [17] Zafar S., Yaddanapudi S. S. *Parkinson Disease*. StatPearls Publishing, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470193/>

References

- [1] Grebysheva, T. S., Brazovskaya, N. G., Zhukova, I. A., Nikitina, M. A., Izhboldina, O. P., Zhukova, N. G., Alifirova, V. M., & Pekker, Ya. S. (2014). Primenenie bioupravleniya v reabilitatsii patsientov s boleznyu Parkinsona [Using biofeedback for rehabilitation of patients with parkinson's disease]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*, 13(4), 38-42. [in Russian].
- [2] Ehgoetz Martens, K. A., Silveira, C. R. A., Intzandt, B. N., & Almeida, Q. J. (2018). State anxiety predicts cognitive performance in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 32(8), 950-957. <https://doi.org/10.1037/neu0000478>
- [3] Helfrich, R. F., & Knight, R. T. (2019). Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. In K. H. Levin, & P. Chauvel (Eds.). *Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects* (Vol. 160, pp. 543-558). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64032-1.00036-9>
- [4] Holden, S. K., Finseth, T., Sillau, S. H., & Berman, B. D. (2017). Progression of MDS-UPDRS Scores Over Five Years in De Novo

- Parkinson Disease from the Parkinson's Progression Markers Initiative Cohort. *Movement Disorders Clinical Practice*, 5(1), 47-53. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12553>
- [5] Kaminska, M., Mery, V. P., Lafontaine, A. -L., Robinson, A., Benedetti, A., Gros, P., & Kimoff, R. J. (2018). Change in Cognition and Other Non-Motor Symptoms With Obstructive Sleep Apnea Treatment in Parkinson Disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 14(5), 819-828. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7114>
 - [6] Lopes, M. da S., Melo, A. de S., & Nóbrega, A. C. (2014). Delayed latencies of auditory evoked potential P300 are associated with the severity of Parkinson's disease in older patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(4), 296-300. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20140005>
 - [7] Martínez-Martín, P., Rodríguez-Blázquez, C., Forjaz, M. J., Álvarez-Sánchez, M., Arakaki, T., Bergareche-Yarza, A., Chade, A., Garretto, N., Gershanik, O., Kurtis, M. M., Martínez-Castrillo, J. C., Mendoza-Rodríguez, A., Moore, H. P., Rodríguez-Violante, M., Singer, C., Tilley, B. C., Huang, J., Stebbins, G. T., & Goetz, C. G. (2014). Relationship between the MDS-UPDRS domains and the health-related quality of life of Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology*, 21(3), 519-524. <https://doi.org/10.1111/ene.12349>
 - [8] Menon, B., Nayar, R., Kumar, S., Cherkil, S., Venkatachalam, A., Surendran, K., & Deepak, K. (2015). Parkinson's disease, depression, and quality-of-life. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 37(2), 144-148. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.155611>
 - [9] Özmüş, G., Yerlikaya, D., Gökçeoğlu, A., Emek Savaş, D. D., Çakmur, R., Dönmez Çolakoglu, B., & Yener, G. G. (2017). Demonstration of Early Cognitive Impairment in Parkinson's Disease with Visual P300 Responses. *Noro Psikiyatri Arsi*, 54(1), 21-27. <https://doi.org/10.5152/npa.2016.12455>
 - [10] Park, H. R., Youn, J., Cho, J. W., Oh, E. -S., Kim, J. S., Park, S., Jang, W., & Park, J. S. (2018). Characteristic Motor and Nonmotor Symptoms Related to Quality of Life in Drug-Naïve Patients with Late-Onset Parkinson Disease. *Neurodegenerative Diseases*, 18(1), 19-25. <https://doi.org/10.1159/000484249>
 - [11] Poskotinova, L. V., Krivonogova, E. V., Khasanova, N. M., & Krasnikova, M. N. (2016). Vozmozhnost' prognoza motornykh i kognitivnykh narushenii po dannym mezhpolutsharnoi asimmetrii kognitivnogo vyzvannogo potentsiala R300 i simptomokompleksa pri bolezni Parkinsona [The Predictability of Motor and Cognitive Impairment According to Brain Asymmetry of Cognitive Evoked Potentials P300 and Features of Symptom Complex in Patients with Parkinson's Disease]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 71(1), 41-45. <https://doi.org/10.15690/vramn519> [in Russian].
 - [12] Ruzimurov, N., & Umarov, A. (2018). Features of P300 cognitive potentials in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 46(Suppl. 2), Article e80. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2017.11.277>
 - [13] Skorvanek, M., Martinez-Martin, P., Kovacs, N., Rodriguez-Violante, M., Corvol, J. -C., Taba, P., Seppi, K., Levin, O., Schrag, A., Foltynie, T., Alvarez-Sanchez, M., Arakaki, T., Aschermann, Z., Aviles-Olmos, I., Benchetrit, E., Benoit, C., Bergareche-Yarza, A., Cervantes-Arriaga, A., Chade, A., ... Stebbins, G. T. (2017). Differences in MDS-UPDRS Scores Based on Hoehn and Yahr Stage and Disease Duration. *Movement Disorders Clinical Practice*, 4(4), 536-544. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12476>
 - [14] Titova, N., & Chaudhuri, K. R. (2017). Personalized medicine in Parkinson's disease: Time to be precise. *Movement Disorders*, 32(8), 1147-1154. <https://doi.org/10.1002/mds.27027>
 - [15] Tokic, K., Titlic, M., Beganovic-Petrovic, A., Suljic, E., Romac, R., & Silic, S. (2016). P300 Wave Changes in Patients with Parkinson's Disease. *Medical Archives*, 70(6), 453-456. <https://doi.org/10.5455/medarh.2016.70.453-456>
 - [16] Veryugina, N. I., Glzman, G. M., & Vasenina, E. E. (2015). Metod kognitivnykh vyzvannykh potentsialov pri bolezni Parkinsona [Event-related potentials in Parkinson's disease]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C. C. Korsakova*, 115(6-2), 50-53. <https://doi.org/10.17116/inevro20151156250-53> [in Russian].
 - [17] Zafar, S., & Yaddanapudi, S. S. (2020). *Parkinson Disease*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470193/>

Hydroxycinnamic acids in the raw material of hybrid bearded iris

A. V. Krechun^{1D}, O. O. Mykhailenko^{1C}, V. M. Kovalov^{1F}, Yu. V. Buidin^{2E},
T. P. Osolodchenko^{3E}

¹National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine, ²M. M. Gryshko National Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, ³State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv

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

Key words:

iris, hydroxycinnamic acids, antimicrobial activity, chromatography.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (2), 256-260

*E-mail:
ana2017krechun@gmail.com

Representatives of *Iris* genus (*Iridaceae*) are widespread in almost all continents. According to the literature data, *Iris* species accumulate secondary metabolites such as flavonoids, isoflavonoids, xanthones, coumarins, hydroxycinnamic acids, saponins, tannins, vitamins, organic acids.

The aim of this work was the establishment of the qualitative and quantitative composition of hydroxycinnamic acids in the raw materials of iris hybrid varieties, as well as to establish the antimicrobial activity of the dry extracts and isolation of individual compounds.

Materials and methods. The objects of study were the leaves and rhizomes of the standard dwarf bearded iris (SDB). The substances were isolated by column chromatography, nature was established by physical and physicochemical methods of analysis (UV-, IR spectroscopy, TLC). Antibacterial activity was determined by the agar well diffusion method *in vitro*.

Results. Hydroxycinnamic acids were identified in the iris raw materials by paper chromatography. The spectrophotometric method established of the hydroxycinnamic acid content in the recalculation on chlorogenic acid – was from 0.79 % to 2.83 %. The dry extracts of the leaves and rhizomes of *I. hybrida* "Little Dream" at a 1 % concentration have shown moderate inhibitory activity for Gram-positive bacteria and fungi. For the first time from the rhizomes of *Iris hybrida* "Indian Pow Waw" were isolated caffeic, chlorogenic, neochlorogenic, ferulic acids by the column chromatography and their structures were determined by spectral methods.

Conclusions. The content of hydroxycinnamic acids in the samples varies from 0.79 % to 2.83 %. The antimicrobial activity of the dry extracts of *I. hybrida* "Little Dream" leaves and rhizomes was established. For the first time from the rhizomes of *Iris hybrida* "Indian Pow Waw" were isolated 4 derivatives of hydroxycinnamic acid. The results of the study show the prospects for the use of cultivated varieties of irises as a source of hydroxycinnamic acids.

Ключові слова:

півники, гідроксикоричні кислоти, антибактеріальна активність, хроматографія.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 256-260

Гідроксикоричні кислоти в сировині гібридних бородатих півників

А. В. Кречун, О. О. Михайленко, В. М. Ковальов, Ю. В. Буйдін, Т. П. Осолодченко

Представники роду *Iris* (*Iridaceae*) поширені майже на всіх континентах. За даними фахової літератури, види півників накопичують вторинні метаболіти, як-от флавоноїди, ізофлавоноїди, ксантони, кумарини, гідроксикоричні кислоти, сапоніни, таніни, вітаміни, органічні кислоти.

Мета роботи – встановлення якісного та кількісного складу гідроксикоричних кислот у сировині гібридних сортів півників, а також антимікробної активності сухих екстрактів і виділення індивідуальних речовин.

Матеріали та методи. Об'єкти дослідження – листя, кореневища стандартних карликових бородатих півників (SDB). Речовини виділяли методом колонкової хроматографії, природу встановлювали фізичними та фізико-хімічними методами аналізу (УФ-, ІЧ-спектроскопія, ТШХ). Антибактеріальну активність визначали методом дифузії в агар *in vitro*.

Результати. Гідроксикоричні кислоти ідентифіковані в сировині півників методом хроматографії. Спектрофотометричним методом встановили вміст гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту – від 0,79 % до 2,83 %. Сухі екстракти листя, кореневищ *I. hybrida* «Little Dream» при концентрації 1 % показали помірну інгібувальну активність на грампозитивні бактерії та гриби. Уперше колонковою хроматографією з кореневищ *Iris hybrida* «Indian Pow Waw» виділені кавова, хлорогенова, неохлорогенова, ферулова кислоти, а їхня структура встановлена інструментальними методами.

Висновки. Вміст гідроксикоричних кислот у зразках варіює від 0,79 % до 2,83 %. Встановили антимікробну активність сухих екстрактів листя та кореневищ *I. hybrida* «Little Dream». Уперше з кореневищ *Iris hybrida* «Indian Pow Waw» виділили 4 похідні гідроксикоричної кислоти. Результати дослідження свідчать про перспективність використання культивованих сортів півників як джерела гідроксикоричних кислот.

Гидроксикоричные кислоты в сырье гибридных бородатых ирисов

А. В. Кречун, О. А. Михайленко, В. Н. Ковалёв, Ю. В. Буйдин, Т. П. Осолодченко

Представители рода *Iris* (*Iridaceae*) распространены почти на всех континентах. По данным научной литературы, виды ирисов накапливают вторичные метаболиты, такие как флавоноиды, изофлавоноиды, ксантоны, кумарини, гидроксикоричные кислоты, сапонины, танины, витамины, органические кислоты.

Цель работы – установление качественного и количественного состава гидроксикоричных кислот в сырье гибридных сортов ирисов, а также установление антимикробной активности сухих экстрактов и выделение индивидуальных веществ.

Материалы и методы. Объекты исследования – листья и корневища стандартных карликовых бородачатых ирисов (SDB). Вещества выделяли методом колоночной хроматографии, природу устанавливали физическими и физико-химическими методами анализа (УФ-, ИК-спектроскопия, ТСХ). Антибактериальную активность определяли методом диффузии в агар *in vitro*.

Результаты. Гидроксикоричные кислоты идентифицированы в сырье ирисов методом хроматографии. Спектрофотометрическим методом установлено содержание гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту – от 0,79 % до 2,83 %. Сухие экстракты листьев и корневищ *I. hybrida* «Little Dream» при концентрации 1 % показали умеренную ингибирующую активность в отношении грамположительных бактерии и грибов. Впервые методом колоночной хроматографии из корневищ *Iris hybrida* «Indian Pow Waw» выделены кофейная, хлорогеновая, неохлорогеновая, феруловая кислоты, а их структура установлена инструментальными методами.

Выводы. Содержание гидроксикоричных кислот в образцах варьирует от 0,79 % до 2,83 %. Установлена антимикробная активность сухих экстрактов листьев и корневищ *I. hybrida* «Little Dream». Впервые из корневищ *Iris hybrida* «Indian Pow Waw» выделены 4 производные гидроксикоричной кислоты. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности использования культивируемых сортов ирисов как источника гидроксикоричных кислот.

Ключевые слова: ирисы, гидроксикоричные кислоты, антибактериальная активность, хроматография.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 256-260

The genus *Iris* (Iridaceae) has long been known as ornamental, honey-bearing and medicinal plants, the number of which covers more than 300 species [1]. *Iris* count more than 4.000 hybrid varieties, distributed not only in Ukraine but also in Europe, Central, and Eastern Asia, North and South America [2]. According to the literature, *iris* accumulate secondary metabolites – flavonoids, isoflavonoids, xanthones, coumarins, hydroxycinnamic acids, saponins, tannins, vitamins, organic acids [3]. In folk medicine, the rhizomes of *iris* have been used as an anti-inflammatory, antibacterial, laxative, analgesic agent [4]. Based on these data, the phytochemical study of *iris* has a practical interest in the modern pharmacy.

As a result of the previous study, the hydroxycinnamic acids were identified in the leaves and rhizomes of *Iris hungarica*, and their quantitative content was established 2.6 % in the rhizomes and 4.7 % – in the leaves [5].

The hydroxycinnamic acids belong to the class of phenolic compounds, were found in almost all plants in the free acids form, their dimers, and esters. The pharmacological activity of this group of biologically active substances is being studied, there is information about choleric, antimicrobial, tuberculostatic, antioxidant, hepatoprotective activity [6,7]. The caffeic acid and its derivatives (chlorogenic and isomers), which have an anti-inflammatory and choleric effect, are most common in nature [8]. Ferulic acid is found in plant cells. Together, chlorogenic, ferulic, caffeic, coumaric acids have a hypotensive effect, enhance kidney function and stimulate the anti-toxic function of the liver [9].

Aim

Continuing the study of *Iris* genus plants the aim was to establish the qualitative and quantitative composition of hydroxycinnamic acids in the raw materials of *iris* hybrid varieties, as well as to establish the antimicrobial activity of dry extracts and isolation individual compounds.

Materials and methods

Experimental. For determination of the received substances structures physical and physicochemical methods of analysis (UV-, IR spectroscopy, chromatography in a thin layer of sorbent (Silufol UV-254 plates; silica gel 60 F₂₅₄ TLC plates), column chromatography on silica gel (230–400 mesh, Merck, Germany) were used. Melting point (MP) was determined on the Kofler block (Franz Kustner ngch

K:G:Dresden; N.K.70/3314k). The substances were dried on rotary evaporator “Heidolph 2 WB eco, Laborata400 efficient” (Germany). UV-absorption spectra and optical density were recorded with a spectrophotometer module of Thermo Scientific Evolution 60S UV (CША) in cells with a layer thickness of 10 mm. IR-spectra were recorded on the instrument Tensor 27, UR20 (GDR) in the tablets of potassium bromide.

Plant material. The objects of the study were leaves and rhizomes of varietal bearded irises, harvested in the vegetation phase in 2017 in the M. M. Gryshko National Botanical Gardens of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine): *Iris hybrida hort.* “Bright white”, *Iris hybrida hort.* “Indian Pow Waw”, *Iris hybrida hort.* “Galleon Gold”, *Iris hybrida hort.* “Mini Dynamo”, *Iris hybrida hort.* “Little Dream”. These varieties belong to the group of standard dwarf bearded irises, which are widely cultivated and valuable for their high decorative properties. The objects of research were identified by one of the authors (Yu. V. Buidin)

Plant material was dried to air-dry condition, stored in a cool well-ventilated place. The raw materials were crushed to a particle size of 2–3 mm for qualitative, quantitative analysis and for the isolation of substances.

Qualitative analysis. Analytical samples of leaves and rhizomes of varieties *iris* were crushed to 2–3 mm particles, an extracting agent (70 % ethanol) was added in a ratio of 1 : 10, a reflux condenser was added and heated in a water bath at 90 °C for 1 hour to obtain extracts. After cooling, the extracts were filtered through a paper folded filter. Qualitative analysis was performed by paper and thin-layer chromatography in the solvent systems of 15 % acetic acid, 2 % acetic acid.

On the chromatograms, the substances were detected by the characteristic fluorescence in UV light at a wavelength of 365 nm and 254 nm. Ammonia vapors, 2 % alcohol solution of aluminum chloride, 10 % sodium/potassium hydroxide solution, 5 % alcohol solution of diazotized sulfanilic acid (diazo reactive) were used as developers, which allows obtaining zones with brighter and more characteristic fluorescence in UV light. The R_f of spots was also determined for the identification of substances and compared with standard samples of phenol carboxylic acids – chlorogenic, neochlorogenic, coffee, ferulic, cinnamic, hydroxycinnamic, p – coumaric.

Quantitative analysis. To establish the quantitative content of the amount of hydroxycinnamic acids in the leaves and rhizomes of varieties irises the spectrophotometry

method was used ("Herb Egeronum Canadian" (TPM 42-U-6/37-323-96) [10]: about 1.0 gram (an exact weight) of the crushed raw material was placed in a 200 ml flask, 50 ml of 40 % ethyl alcohol was added, a reflux condenser was added and heated in a water bath for 1 hour, maintaining a gentle boil. After cooling, the extract was filtered through a paper filter. 1 ml of the obtained extract was transferred to a 50 ml volumetric flask and the volume was adjusted to the mark with 20 % ethyl alcohol. 20 % ethyl alcohol was used as a compensation solution. Spectra were measured at a wavelength of 327 nm. The content of hydroxycinnamic acids in terms of chlorogenic acid and absolutely dry raw materials was calculated by the formula, using the specific absorption rate of chlorogenic acid:

$$X, \% = \frac{A * 50 * 50 * 100}{531 * m_n * 1 * (100 - W)},$$

where **A**: the optical density of the test solution; **m_n**: sample weight, g; **W**: weight loss on drying, %; **531**: specific absorption rate of chlorogenic acid.

Isolation of individual compounds. *Iris hybrida* "Indian Pow Wow" raw material was used for the experiment, collected in the M. M. Gryshko National Botanical Garden in 2017. Air – dry raw materials (rhizomes) in the total mass of 1 kg were extracted with 70 % ethyl alcohol (10 L). The extract (8.5 L) concentrated to a volume of 800–900 ml and left for 24 hours to precipitate chlorophylls and gums (5–10 °C). The tar precipitate was filtered and washed by hot water (0.5 L). The resulting extract was evaporated and treated sequentially with chloroform, ethyl acetate, butanol. The fractions were evaporated until the solvents were removed.

The qualitative composition of the fractions was identified by paper and thin-layer chromatography. Chloroform and ethyl acetate extraction had a similar component composition, so they were combined. For this, the chloroform extraction was evaporated to a minimum amount, washed with 96% ethyl alcohol, and then treated with ethyl acetate.

The combined fraction was evaporated, mixed with 5 g of silica gel and applied to the column (d = 4.5; h = 80). The substances were eluted with chloroform and a mixture of chloroform: ethanol with an increasing concentration of alcohol. 120 fractions were obtained.

The composition of all the obtained fractions was controlled by paper and thin-layer chromatography: solvent system BAW (n-butanol – acetic acid – water) 4 : 1 : 2, 15 % acetic acid, chloroform – methanol 8:2. Similar fractions were combined. In fractions 41–46 and 74–78 substances previously classified as phenol carboxylic acid derivatives were detected.

Spectral data

Caffeic acid. C₉H₈O₄, yellow substance, mp 194–195 °C. UV λ max (C₂H₅OH) nm: 325, 203. Rf 0.32 (solvent system – 2 % acetic acid). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3400, 3235, 2975 (OH), 1647, 1630 (C = O), 1607, 1540 (Ar), 880, 860 (substituted benzene).

Chlorogenic acid. C₁₆H₁₈O₉, mp 203–205 °C. UV λ max (C₂H₅OH) nm: 325, 273. Rf 0.66 (solvent system – 2 % acetic acid); IR (KBr), ν, cm⁻¹: 2970, 2900, 2780 (OH), 1740–1710 (ester group), 1660, 1625 (C = O), 1605–1550 (Ar), 840 (substituted benzene).

Neochlorogenic acid. C₁₆H₁₈O₉, amorphous solid; UV λ max (C₂H₅OH) nm: 325, 300. Rf 0.70 (solvent system – 2 % acetic acid).

Ferulic acid. C₁₀H₁₀O₄, mp 168–170 °C. UV λ max (C₂H₅OH) nm: 320, 274 should. Rf 0.43 (solvent system – 2 % acetic acid); IR (KBr), ν: 3450 cm⁻¹ (carboxylic acid OH), 1690 cm⁻¹ (C = O), 1275 cm⁻¹ and 1510 cm⁻¹ (carboxylic acid C–O stretching), 1605 cm⁻¹ (aromatic C = C) confirms the skeleton of ferulic acid.

Extraction procedure of plant for bioassay. To determine the antibacterial activity previously was obtained dry extracts from the leaves and rhizomes of irises. 100.0 g of crushed raw materials were placed in a round-bottom flask, poured 1000 ml of solvent (distilled water), heated in a boiling water bath for 2 hours. The first portion of the extract was taken, after which 500 ml of distilled water was added to the raw material and heated in a water bath for another 2 hours. The combined extract was filtered through a Buchner funnel and evaporated to dryness.

Antibacterial activity. According to the WHO recommendations, antibacterial activity was determined by agar well diffusion method *in vitro*. The inoculum suspension was prepared using a Densi-La-Meter apparatus (PLIVA-Lachema, 540 nm). The cultures were synchronized using low temperature (4 °C). The microbial load was 10⁷ cells per 1 ml of the medium and was determined according to the McFarland standard [11]. The 18–24 – hour culture of microorganisms was used for the test. Mueller-Hinton agar was used ("Himedia Laboratories Pvt. Ltd India", India) for bacteria. The strains of *Candida albicans* were cultivated using Sabouraud agar ("Himedia Laboratories Pvt. Ltd India", India). The standard medium was prepared according to the requirements of the manufacturer. When determining microorganisms' sensitivity to the samples of iris take into account zones of growth of bacteria strains. An alcoholic solution of chlorophyllipt at a concentration of 10 mg/ml was used as a reference drug (GNZLS "OZ").

Statistical data processing was carried out according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine using software (Microsoft Office Excel 7.0) [12].

Results

Qualitative analysis. According to the results of qualitative reactions with alcoholic solutions of sodium hydroxide, aluminum chloride and diazoreactant on chromatograms with extracts *Iris hybrida hort.* "Bright white", *Iris hybrida hort.* "Indian Pow Wow", *Iris hybrida hort.* "Galleon Gold", *Iris hybrida hort.* "Mini Dynamo", *Iris hybrida hort.* "Little Dream" was found more than 8–21 substances of phenolic nature. At the same time, absorption zones with blue, violet, and blue-violet fluorescence characteristic of phenol carboxylic acids were identified.

Chromatograms differed in the number of spots, their chromatographic behavior, the color of the spots before and after their treatment in the UV light, the values of Rf.

According to the chromatographic behavior and comparison with the standards in the all iris varieties were identified caffeic, cinnamic, hydroxycinnamic, *p*-coumaric, fumaric, chlorogenic, and neochlorogenic acids (Table 1).

Quantitative analysis. The quantitative content of hydroxycinnamic acids in the leaves and rhizomes of varieties

Table 1. The identification parameters of hydroxycinnamic acids in the raw materials of iris varieties

Hydroxycinnamic acids	UV fluorescence			Rf	The type of the raw material, in which the acid was identified	
	before treatment	after treatment NH ₃	after treatment with diazoreactive		leaves	rhizomes
chlorogenic	blue	blue – green	red – brown	0.66	in the all objects	in the all objects
neochlorogenic	blue	blue – green	dark – red	0.70	in the all objects	in the all objects
ferulic	blue	blue-violet	red – brown	0.43	<i>I. hybrida</i> "Galleon Gold" <i>I. hybrida</i> "Little Dream" <i>I. hybrida</i> "Indian Pow Waw"	<i>I. hybrida</i> "Galleon Gold" <i>I. hybrida</i> "Little Dream" <i>I. hybrida</i> "Indian Pow Waw"
cinnamic	pale – blue	blue-violet	brown	0.54	in the all objects	in the all objects
hydroxycinnamic	brown	brown	red – brown	0.58	in the all objects	in the all objects
caffeic	pale – blue	bright – blue	red – brown	0.32	<i>I. hybrida</i> "Bright white" <i>I. hybrida</i> "Indian Pow Waw"	<i>I. hybrida</i> "Mini Dynamo" <i>I. hybrida</i> "Little Dream"
p-coumaric	blue	blue-violet	dark – red	0.48	<i>I. hybrida</i> "Bright white" <i>I. hybrida</i> "Little Dream"	<i>I. hybrida</i> "Bright white" <i>I. hybrida</i> "Little Dream"

irises was established by the spectrophotometric method, the data are presented in Table 2.

Antibacterial activity. Hydroxycinnamic acids exhibit many pharmacological activities, including antibacterial. Based on the data obtained, in the leaves and rhizomes of *I. hybrida* "Little Dream" contains the maximum amount of hydroxycinnamic acids, antimicrobial activity was established by the method of diffusion into agar (Table 3).

Discussion

Fumaric acid was found in the leaves and rhizomes of *I. hybrida* "Galleon Gold", *I. hybrida* "Little Dream", *I. hybrida* "Indian Pow Waw"; *n*-coumaric – in the leaves and rhizomes of *I. hybrida* "Bright white", *I. hybrida* "Little Dream"; caffeic – in the leaves *I. hybrida* "Bright white", *I. hybrida* "Indian Pow Waw", and in the rhizomes of *I. hybrida* "Mini Dynamo", *I. hybrida* "Little Dream". Chlorogenic, neochlorogenic, cinnamic and hydroxycinnamic acids were found in all objects.

The content of hydroxycinnamic acids in the samples varies from 0.79 % to 2.83 %. The smallest content in the rhizomes is from 0.79 % to 2.49 %, which is due to the peculiarities of the metabolism of herbaceous plants. However, it should be noted that in the rhizomes of *I. hybrida* "Little Dream" the content of hydroxycinnamic acids is relatively high – 2.49 %. The largest amount of hydroxycinnamic acids is observed in the leaves of *I. hybrida* "Little Dream" (2.83 %), *I. hybrida* "Galleon Gold" (2.82 %), *I. hybrida* "Mini Dynamo" (2.55 %); the smallest is in the leaves of *I. hybrida* "Indian Pow Waw".

The data in Table 3 indicate that dry extracts of *I. hybrida* "Little Dream" leaves and rhizomes exhibit antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* and a weak effect on *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Conclusions

1. In the raw materials of 5 dwarf bearded irises varieties, hydroxycinnamic acids were identified.
2. The quantitative content of hydroxycinnamic acids in terms of chlorogenic acid was established. It is noted that hydroxycinnamic acids accumulate in larger amounts in the leaves of irises.
3. In *I. hybrida* "Little Dream" raw materials the content of hydroxycinnamic acids is the highest: 2.49 % – in rhizomes and 2.83 % – in leaves.

Table 2. The content of hydroxycinnamic acids in the raw material of varieties iris in terms of chlorogenic acid

The hydroxycinnamic acids content, %		Varieties
leaves	rhizomes	
2.82 ± 0.03	0.79 ± 0.09	<i>I. hybrida</i> "Galleon Gold"
2.83 ± 0.07	2.49 ± 0.11	<i>I. hybrida</i> "Little Dream"
2.44 ± 0.10	1.25 ± 0.07	<i>I. hybrida</i> "Bright white"
2.55 ± 0.13	1.77 ± 0.08	<i>I. hybrida</i> "Mini Dynamo"
1.14 ± 0.08	0.97 ± 0.12	<i>I. hybrida</i> "Indian Pow Waw"

Table 3. The activity of dry extracts of *I. hybrida* "Little Dream" leaves and rhizomes to microorganisms

Microorganism strains	The diameters of the growth inhibition zones at 1% concentration, mm			
	leaves	rhizomes	reference drug	control
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	17.66 ± 0.10	16.66 ± 0.08	17.63 ± 0.11	growth
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	16.00 ± 0.08	15.66 ± 0.13	16.20 ± 0.09	growth
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	14.66 ± 0.12	13.66 ± 0.08	14.34 ± 0.12	growth
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	14.66 ± 0.15	13.00 ± 0.14	14.85 ± 0.10	growth
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	18.66 ± 0.07	17.00 ± 0.09	18.40 ± 0.13	growth
<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885	17.00 ± 0.10	16.00 ± 0.13	17.63 ± 0.09	growth

4. The antimicrobial activity of the dry extracts of *I. hybrida* "Little Dream" leaves and rhizomes was established: the preparations are highly sensitive to *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*; weak activity on *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas aeruginosa*.

5. The method of column chromatography was used to isolate 4 substances, derivatives of phenol carboxylic acids: caffeic, chlorogenic, neochlorogenic, ferulic acids, the structure of which was proved by spectral methods of analysis.

6. The results of the study show the prospects for the use of cultivated varieties of irises as a source of hydroxycinnamic acids.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.07.2019
Після доопрацювання / Revised: 04.09.2019
Прийнято до друку / Accepted: 27.09.2019

Information about authors:

Krechun A. V., Postgraduate student of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5545-9415

Mykhailenko O. O., PhD, Assistant Professor of the Department of Botany, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kovalov V. M., PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Buidin Yu. V., PhD, Head of the Department of Flower and Ornamental Plants, M. M. Gryshko National Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.

Osolodchenko, T. P., PhD, State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Відомості про авторів:

Кречун А. В., аспірант каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Михайленко О. О., канд. фарм. наук, асистент каф. ботаніки, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Ковальов В. М., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Буйдін Ю. В., канд. біол. наук, зав. відділу квітково-декоративних рослин, Національний ботанічний сад імені М. М. Гришка НАН України, м. Київ

Осолодченко Т. П., канд. біол. наук, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

Сведения об авторах:

Кречун А. В., аспирант каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Михайленко О. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. ботаники, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Ковалев В. Н., д-р фарм. наук, профессор каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Буйдин Ю. В., канд. биол. наук, зав. отделом цветочно-декоративных растений, Национальный ботанический сад имени Н. Н. Гришко НАН Украины, г. Киев.

Осолодченко Т. П., канд. биол. наук, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

References

- [1] Wilson, C. A. (2011). Subgeneric classification in *Iris* re-examined using chloroplast sequence data. *TAXON*, 60(1), 27-35. <https://doi.org/10.1002/tax.601004>
- [2] Goldblatt, P., & Manning, J. C. (2008). *The Iris family: natural history et classification*. Timber Press.
- [3] Mykhailenko, O. O., & Kovalov, V. M. (2016). Phenolic compounds of the genus *Iris* plants (Iridaceae). *Česká a slovenská farmacie*, 65(2), 70-77. https://www.researchgate.net/profile/Mikhailenko_Olga/publication/304667804_Phenolic_compounds_of_the_genus_Iris_plants_Iridaceae/links/5922f4bca6fdcc4443f7756d/Phenolic-compounds-of-the-genus-Iris-plants-Iridaceae.pdf
- [4] Tikhomirova, L. I., Bazarnova, N. G., Mikushina, I. V., & Dolganova, Z. V. (2015). Farmakologo-biokhimicheskoe obosnovanie prakticheskogo ispol'zovaniya nekotorykh predstavitelei roda *Iris* L. (obzor) [Pharmacol-biochemical study of practical use of some members of the genus *Iris* L. (overview)]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, (3), 25-34. <https://doi.org/10.14258/jcpm.201503837> [in Russian].
- [5] Krechun, A. V., Mykhailenko, O. O., & Kovalov, V. M. (2016). Organic and hydroxycinnamic acids of *Iris hungarica*. In R. T. Tulyaganov, S. N. Aminov, & N. T. Farmanova (Eds.). *Aktual'nye voprosy obrazovaniya, nauki i proizvodstva v farmatsii: Materialy respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (s mezhdunarodnym uchastiem)* (pp. 6-7). Tashkent.
- [6] Cai, Y., Luo, Q., Sun, M., & Corke, H. (2004). Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Sciences*, 74(17), 2157-2184. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.09.047>
- [7] Tsimogiannis, D., & Oreopoulou, V. (2019). Classification of Phenolic Compounds in Plants. In R. R. Watson (Ed.). *Polyphenols in Plants: Isolation, Purification and Extract Preparation* (2nd ed., pp. 263-284). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813768-0.00026-8>
- [8] dos Santos, M. D., Almeida, M. C., Lopes, N. P., & de Souza, G. E. P. (2006). Evaluation of the Anti-inflammatory, Analgesic and Antipyretic Activities of the Natural Polyphenol Chlorogenic Acid. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 29(11), 2236-2240. <https://doi.org/10.1248/bpb.29.2236>
- [9] Matkowski, A., Jamiolkowska-Kozłowska, W., & Nawrot, I. (2013). Chinese Medicinal Herbs as Source of Antioxidant Compounds – Where Tradition Meets the Future. *Current Medicinal Chemistry*, 20(8), 984-1004. <https://doi.org/10.2174/092986713805288888>
- [10] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2008, February 1). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 2 [The State Pharmacopoeia of Ukraine]* (1st ed., Suppl. 2). Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].
- [11] McFarland, J. (1907). The nephelometer: an instrument for estimating the number of bacteria in suspensions used for calculating the opsonic index and for vaccines. *The Journal of the American Medical Association*, XLIX(14), 1176-1178. <https://doi.org/10.1001/jama.1907.25320140022001f>
- [12] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2004, April 1). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 1 [The State Pharmacopoeia of Ukraine]* (1st ed., Suppl. 1). Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].

Публічні адміністративні послуги у сфері охорони здоров'я

О. А. Музика-Стефанчук¹*, О. О. Отрадна², Т. В. Данченко³,
Л. А. Музика⁴, В. Г. Савенкова⁵

¹Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ, ²Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна,
³Київський міжнародний університет, Україна, ⁴Національний університет «Києво-Могилянська академія», м. Київ, Україна,
⁵Приватний вищий навчальний заклад «Фінансово-правовий коледж», м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідження й аналіз ключових нормативно-правових актів, якими регулюється питання надання та отримання публічних адміністративних послуг у сфері охорони здоров'я.

Матеріали та методи. Як матеріали дослідження використали нормативно-правову базу та інформативні дані діяльності закладів сфери охорони здоров'я. Основні методи дослідження: порівняльно-правовий, емпіричний, метод сходження від загального до конкретного, гносеологічний.

Результати. Проаналізували нормативно-правову базу, що регулює питання правового забезпечення надання та отримання публічних адміністративних послуг у сфері охорони здоров'я. Теоретично обґрунтували особливості розвитку України як «сервісної» держави. Розглянули особливості надання різноманітних публічних адміністративних послуг у сфері охорони здоров'я.

Висновки. Необхідно зосередити більше уваги на вдосконаленні правового регулювання «сервісних» послуг у сфері охорони здоров'я в Україні. На законодавчому рівні слід чітко визначити, які послуги у сфері охорони здоров'я є публічними та адміністративними, а які такими не є; які вони мають особливості.

Ключові слова:
медицина, охорона
здоров'я, послуга.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 261-266

*E-mail:
oa.stefanchuk@gmail.
com

Public administrative services in health care

O. A. Muzyka-Stefanchuk, O. O. Otradnova, T. V. Danchenko, L. A. Muzyka,
V. H. Savenkova

Aim of the work is the analysis and research on key legislation and regulations that govern the granting and receiving public administrative services in health care.

Materials and methods. The study used the regulatory framework and informational data on the activities of healthcare institutions. The main research methods were as follows: comparative legal, empiric, method of rising from the general to the concrete, gnoseological.

Results. The regulations that govern the granting and receiving public administrative services in health care were analyzed. The features of further development of Ukraine as a "service" state were theoretically substantiated. The features of governing various public administrative services in health care in Ukraine were considered.

Conclusions. More focus needs to be placed on improving the legal regulations of services in health care in Ukraine. At the legislative level, it should be made clear which services in health care are public and administrative, and which are not and their characteristics.

Key words:
medicine,
healthcare, service.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (2), 261-266

Публичные административные услуги в сфере здравоохранения

О. А. Музыка-Стефанчук, О. А. Отрадна, Т. В. Данченко, Л. А. Музыка,
В. Г. Савенкова

Цель работы – исследование и анализ ключевых нормативно-правовых актов, регулирующих вопросы предоставления и получения публичных административных услуг в сфере здравоохранения.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования использована нормативно-правовая база и информационные данные деятельности заведений здравоохранения. Основные методы исследования: сравнительно-правовой, эмпирический, метод восхождения от общего к конкретному, гносеологический.

Результаты. Проанализирована нормативно-правовая база, регулирующая вопрос правового обеспечения предоставления и получения публичных административных услуг в сфере здравоохранения. Теоретически обоснованы особенности дальнейшего развития Украины как «сервисного» государства. Рассмотрены особенности предоставления разнообразных публичных административных услуг в сфере здравоохранения в Украине.

Выводы. Необходимо сосредоточить больше внимания на совершенствовании правового регулирования «сервисных» услуг в сфере здравоохранения в Украине. На законодательном уровне следует четко определить, какие услуги в сфере здравоохранения являются публичными и административными, а какие такими не являются; какие их особенности.

Ключевые слова:
медицина,
здравоохранение,
услуга.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 261-266

Одним із завдань реформування публічної, державної служби в нашій державі стало створення «сервісної» держави, діяльність якої орієнтована на людину, де все публічне управління має будуватися на основі моделі людиноцентризму.

Перехід від системоцентричного до людиноцентричного у процесі публічного управління – об'єктивна вимога сьогодення. Керівна діяльність у будь-якому органі є своєрідним «мистецтвом управління», від чого залежить і вся діяльність колективу. Це, своєю чергою, впливає на якість міжособистісних відносин у форматі «суб'єкт управління – об'єкт управління» та потребує пошуку раціональних форм і методів керівної та управлінської діяльності [1]. Отже, людиноцентричний підхід у сфері охорони здоров'я передбачає наявність і застосування технологій сучасного менеджменту та управління і на організаційному, і на виконавчому рівнях. Сучасний етап реформування системи охорони здоров'я в Україні потребує впровадження демократичних цінностей у систему управління цією системою. Йдеться про впровадження «сервісних» функцій держави за допомогою надання публічних адміністративних послуг.

Мета роботи

Дослідження й аналіз ключових нормативно-правових актів, якими регулюється питання надання й отримання публічних адміністративних послуг у сфері охорони здоров'я.

Матеріали і методи дослідження

Як матеріали дослідження використали нормативно-правову базу та інформативні дані діяльності закладів сфери охорони здоров'я. У процесі дослідження використовували низку загальнонаукових методів: порівняльно-правовий, емпіричний, метод сходження від загального до конкретного, ґносеологічний тощо.

Результати та їх обговорення

Відзначимо, що правові питання надання та отримання публічних адміністративних послуг в Україні досліджені мало, адже сама галузь медичного права є доволі молодою в системі вітчизняного права, що пояснює її недостатнє наукове опрацювання. Досліджуючи питання теорії публічних та адміністративних послуг, звертаємось, зокрема до праць таких науковців, як О. М. Буханевич [2], Я. Б. Михайлюк [3], Г. М. Писаренко [4], В. П. Тимошук [5,6], О. К. Туркова [7], К. А. Фуглевич [8]. Крім цього, заслуговує на увагу й теорія електронного урядування (e-government), у межах якого набуває розвитку електронне надання адміністративних послуг [9].

Коли розглядаємо поєднання теорії публічних, адміністративних послуг і медичного права, на особливу увагу заслуговують роботи таких науковців, як І. В. Венедіктова [10], Е. Джексон (Emily Jackson) [11], В. М. Пашков [12], І. Я. Сенюта [13], В. Ю. Стеценко [14,15], С. Г. Стеценко [15], Н. Тодоровські (Nikola Todorovski) [16], З. О. Надюк [17], Н. В. Волк та О. П. Світличний [18].

Окремо відзначимо працю, в якій комплексно в порівняльному аспекті досліджено питання організації

та фінансування органів публічної влади, що надають послуги у сфері охорони здоров'я в європейських країнах [19].

Для сучасної «сервісної» держави характерне надання комплексу публічних послуг. Теорія публічних послуг запозичена з досвіду розвинених держав (Великої Британії, США, Канади тощо). У конституціях багатьох країн світу (зокрема й в Основному Законі України) закріплено, що «Людина, її життя і здоров'я, честь і гідність, недоторканність і безпека визнаються в Україні найвищою соціальною цінністю. Права і свободи людини та їх гарантії визначають зміст і спрямованість діяльності держави. Держава відповідає перед людиною за свою діяльність. Утвердження і забезпечення прав і свобод людини є головним обов'язком держави» (ст. 3 Конституції України). Тобто діяльність держави в будь-яких її проявах має спрямовуватися на реалізацію прав і свобод людини, має бути так чи інакше з цим пов'язана. Саме діяльність держави в особі компетентних органів полягає в наданні низки послуг громадянам України, іноземним громадянам, особам без громадянства, які є споживачами цих послуг. Будь-які реформи у сфері публічних послуг пов'язані з запитами та очікуваннями саме споживачів. Для держави такі особи є свого роду «клієнтами», інтереси яких потрібно задовольнити в найбільш зручний для них спосіб, оскільки ці «клієнти» є платниками податків, які вони сплачують фактично за можливість у майбутньому отримати від держави відповідні послуги. Саме тому й виникла теорія «сервісної» держави у формі функціональної моделі сучасної держави. Відзначимо, що в «основу концепції «сервісна держава» європейці заклали ставлення чиновника до громадянина не як до прохача, а як до клієнта, від якого залежить репутація чиновника, його кар'єрне зростання і врешті-решт – статки. Дії управлінських органів оцінюються дуже просто: клієнт задоволений – система працює, державне управління ефективне» [10]. Можна стверджувати, що в нашій державі така концепція впроваджується, але, звісно, є певні проблеми, перепони, що з часом будуть подолані.

Учені по-різному розглядають поняття «публічна послуга»: послуга з боку державного апарата, що слугує інтересам платників податків; послуги, що характеризують тільки ту сферу діяльності держави, де організовується життєзабезпечення населення (йдеться про містобудування, транспортне сполучення, каналізацію, водопостачання, освіту, охорону здоров'я тощо); функції державних органів [20]. На думку професора І. В. Венедіктової, публічна послуга – це суспільно значуща, а рігори чітко регламентована законодавством діяльність, для якої характерним є добровільний інтерес споживача послуги та індивідуальний характер її надання будь-якій особі, яка має на це право або звертається за реалізацією своїх прав, свобод і законних інтересів, на рівних підставах безплатно або в межах цін, що визначені державою [10].

Відповідно до Концепції розвитку системи надання адміністративних послуг органами виконавчої влади, що затверджена розпорядженням Кабінету Міністрів України від 15 лютого 2006 р. № 90-р., для поділу публічних послуг застосовано критерій «суб'єкт надання» та виділено такі послуги: державні послуги (надаються органами державної влади (здебільшого виконавчої),

державними підприємствами, установами, організаціями, органами місцевого самоврядування в порядку виконання делегованих державою повноважень коштом державного бюджету) та місцеві (муніципальні, що надаються органами місцевого самоврядування, органами виконавчої влади та підприємствами, установами, організаціями в порядку виконання делегованих органами місцевого самоврядування повноважень коштом місцевого бюджету) [21].

Концепцією також визначено, що являють собою адміністративні послуги, які є складовою публічних послуг, – це «результат здійснення владних повноважень уповноваженим суб'єктом, що відповідно до закону забезпечує юридичне оформлення умов реалізації фізичними та юридичними особами прав, свобод і законних інтересів за їх заявою (видача дозволів (ліцензій), сертифікатів, посвідчень, проведення реєстрації тощо)» [21].

Будь-яка адміністративна послуга є публічною за правовою природою. Щодо послуг у сфері охорони здоров'я та медицини, то у статті не розглядали окремо державні та місцеві адміністративні послуги, натомість узагальнили їх поняттям «публічні послуги».

Звісно, треба розмежовувати медичні послуги та адміністративні послуги у сфері охорони здоров'я. Так, адміністративні послуги у сфері охорони здоров'я – це результат здійснення владних повноважень уповноваженим суб'єктом, який реалізує публічні функції у сфері охорони здоров'я та відповідно до закону й за заявою фізичної або юридичної особи забезпечує юридичне оформлення набуття, зміни чи припинення прав та/або обов'язків такої особи.

Надання медичних послуг у сфері охорони здоров'я пов'язане із реалізацією приватних інтересів споживачів таких послуг. Їхніми надавачами можуть бути як державно-владні суб'єкти, так і інші юридичні чи фізичні особи, які такими повноваженнями не наділені. Йдеться, зокрема про надання медичної, психологічної, пов'язаної з цим допомоги (клінічні аналізи, лікування, консультації тощо); надання послуг, що передбачають контроль за поширенням інфекційних захворювань (здебільшого превентивні заходи, вакцинація тощо); проведення заходів, спрямованих на створення та зміцнення сім'ї, родинних стосунків тощо. Вважаємо, що медична послуга – дія, що спрямована на організм людини з метою лікування, відновлення чи поліпшення певних його функцій, його органів, профілактики захворювань і загалом підтримання життєздатності людини. На думку І. В. Венедіктової, ознаками медичної послуги є «соціальна сфера застосування; як правило, публічний характер надання; фінансові гарантії забезпеченості (безоплатність окремих видів – швидка медична допомога); фінансування з бюджету через оподаткування, страхові механізми перерозподілу або фонди організацій» [10]. З наведеним можемо погодитися лише частково. Так, надання медичних послуг не може мати публічний характер, оскільки це суперечитиме концепції захисту прав пацієнтів, дотримання лікарської таємниці, збереження персональних даних тощо. Окрім цього, фінансування медичних послуг відбувається не тільки бюджетними коштами, адже є приватні клініки, котрі надають широкий спектр медичних послуг і знаходяться на самофінансуванні.

Відповідно до підпункту 7 п. 4 Плану заходів щодо реформування системи надання адміністративних послуг, що затверджений розпорядженням Кабінету Міністрів України від 26.10.2011 р. № 1076-р [22], в Міністерстві охорони здоров'я України запроваджено надання адміністративних послуг за принципом «Єдиного вікна». Центр адміністративних послуг МОЗ України «Єдине вікно» забезпечує приймання заяв про державну реєстрацію (перереєстрацію), внесення змін до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб, у тому числі медичний імунобіологічний препарат, а також здійснює видачу реєстраційних посвідчень (вкладок до реєстраційних посвідчень) і супровідних матеріалів.

Відповідно до підпункту 1 п. 4 названого Плану заходів наказом МОЗ України від 28.12.2011 р. № 986 «Про затвердження стандартів надання адміністративних послуг Міністерством охорони здоров'я України» [23] затверджено такі адміністративні послуги та стандарти надання:

1. Стандарт надання адміністративної послуги МОЗ України з державної акредитації закладів охорони здоров'я (послуги надаються безоплатно). Відповідно до Порядку акредитації закладу охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 15 липня 1997 р. № 765 (у редакції постанови Кабінету Міністрів України від 17 грудня 2012 р. № 1216), акредитація закладу охорони здоров'я – це офіційне визнання (підтвердження) наявності в такому закладі умов для якісного, своєчасного, певного рівня медичного обслуговування населення, дотримання ним стандартів у сфері охорони здоров'я, відповідності медичних (фармацевтичних) працівників єдиним кваліфікаційним вимогам. Зазначимо, що відповідність стандартам акредитації може сприйматися як спосіб заручитися державною підтримкою; як метод контролю за якістю медичного обслуговування [24]. Основною метою акредитації є спонукання медичних установ до поліпшення якісних показників. Особливе значення має оцінювання роботи установ, їхня підтримка та розвиток діяльності. Ліцензування – обов'язкове інспектування для визначення, чи немає в діяльності установи чогось помилкового або шкідливого. Ключова відмінність між акредитацією та ліцензуванням полягає в тому, що стандарти для акредитації встановлюються на оптимально досяжному рівні й визначають мету, до якої слід прагнути, а для отримання ліцензії на право обслуговувати хворих достатньо відповідати певному переліку мінімальних стандартних вимог [25].

2. Стандарт надання адміністративної послуги МОЗ України з ліцензування господарської діяльності з медичної практики (послуги платні). Такі послуги надають відповідно до ст. 6 Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності», абз. 31 підпункту 8 п. 4 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 р. № 267, наказів Міністерства охорони здоров'я України від 19 травня 2016 р. № 465 «Про затвердження складу Ліцензійної комісії МОЗ України» (зі змінами) та від 31 серпня 2012 р. № 677 «Про затвердження Положення про Ліцензійну комісію МОЗ України» (зі змінами), Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з медичної практики,

затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 2 березня 2016 р. № 285.

3. Стандарт надання адміністративної послуги МОЗ України з віднесення харчових продуктів до категорії харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок та їх державної реєстрації (послуги надають безоплатно, але необхідно здійснити оплату робіт з проведення державних санітарно-епідеміологічних експертиз щодо віднесення харчових продуктів до категорії харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок). Нині чинним є Порядок організації роботи з віднесення харчових продуктів до категорії харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок, здійснюється згідно з Порядком проведення державної санітарно-епідеміологічної експертизи, затвердженим наказом МОЗ України від 09.10.2000 р. № 247 (у редакції наказу МОЗ України від 14.03.2006 р. № 120).

4. Стандарт надання адміністративної послуги МОЗ України з проведення державної реєстрації генетично модифікованих організмів джерел харчових продуктів, а також харчових продуктів, косметичних і лікарських засобів, що містять такі організми або отримані з їх використанням (послуги надаються безоплатно). Порядок державної реєстрації генетично модифікованих організмів джерел харчових продуктів, а також харчових продуктів, косметичних і лікарських засобів, які містять такі організми або отримані з їх використанням, затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 18 лютого 2009 р. № 114.

5. Стандарт надання адміністративної послуги МОЗ України з атестації лікарів (послугу надають безоплатно). Для стимулювання лікарів підвищувати свій професійний рівень постійно, протягом усього професійного життя, а не лише напередодні атестації, МОЗ України впроваджує систему безперервного професійного розвитку, про що йдеться у наказі МОЗ України № 446 від 22.02.2019 р. «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів», яким затверджений Порядок проведення атестації лікарів.

6. Стандарт надання адміністративної послуги МОЗ України з атестації професіоналів із вищою немединою освітою, які працюють у системі охорони здоров'я (послуга надається безоплатно). Наказом МОЗ України від 12.08.2009 р. № 588 затверджено Положення про проведення атестації професіоналів із вищою немединою освітою, які працюють у системі охорони здоров'я.

7. Стандарт надання адміністративної послуги МОЗ України з реєстрації оптово-відпускних цін на лікарські засоби та вироби медичного призначення, що закуповуються коштом державного та місцевих бюджетів, ведення відповідного реєстру та надання інформації з нього (послуга надається безоплатно). Положення про реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби й вироби медичного призначення, порядок внесення

до нього змін, що затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.08.2014 р. № 574. На нормативно-правовому рівні не закріплено, як часто мають оновлюватися дані Реєстру (логічно, хоча б 1 раз на рік). Цікаво, що на офіційному сайті МОЗ України міститься Реєстр оптово-відпускних цін на вироби медичного призначення станом на 21.12.2016 р. [26]. Очевидно, ціни відтоді дещо змінилися (враховуючи коливання валютного курсу долара США та євро – на різні препарати офіційний курс і вид іноземної валюти, встановлений Національним банком України на дату подання декларації зміни оптово-відпускної ціни на виріб медичного призначення коливається від 16 до 26 грн за 1 долар США в період 2014–2016 рр.) і, вочевидь, їх потрібно регулярно актуалізувати.

8. Стандарт надання адміністративної послуги МОЗ України з видачі листа-повідомлення щодо можливості ввезення на митну територію України незареєстрованих лікарських засобів з метою індивідуального використання громадянами (послуга надається безоплатно). Порядок ввезення на територію України незареєстрованих лікарських засобів, стандартних зразків, реагентів, що затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.04.2011 р. № 237.

Наказом МОЗ України від 07.05.2013 № 362 затверджено інформаційні картки адміністративних послуг Міністерства охорони здоров'я України. Ці картки доволі зручні для користування, оскільки в них подається детальна інформація про надавача послуг.

Перелік адміністративних послуг, що безоплатно надаються Державною службою України з лікарських засобів і контролю за наркотиками, затверджено наказом Державної служби України з лікарських засобів від 21 листопада 2011 № 406 «Деякі питання надання адміністративних послуг Держлікслужбою України». Так, передбачено такі послуги і затверджено такі стандарти їх надання:

1. Видача висновку про якість увезених лікарських засобів (Порядок здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 14.09.2005 № 902);

2. Галузева атестація лабораторій із контролю якості та безпеки лікарських засобів (Порядок проведення атестації та акредитації лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів, затверджений наказом МОЗ України від 14.01.2004 № 10);

3. Сертифікація відповідності вимогам належної виробничої практики (висновку щодо підтвердження відповідності вимогам належної виробничої практики) (Порядок проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики затверджено наказом МОЗ України від 27 грудня 2012 р. № 1130);

4. Сертифікація лікарського засобу (для міжнародної торгівлі) (Порядок сертифікації якості лікарських засобів для міжнародної торгівлі та підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються, затверджений наказом МОЗ України від 07.12.2012 р. № 1008);

5. Підтвердження про державну реєстрацію медичних виробів (Технічний регламент щодо медичних

виробів, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 2 жовтня 2013 р. № 753);

6. Повідомлення щодо ввезення на митну територію України незареєстрованих медичних виробів (Технічний регламент щодо медичних виробів, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 2 жовтня 2013 р. № 753).

Висновки

1. Нині сфера публічних адміністративних послуг у галузі охорони здоров'я є доволі добре врегульованою з огляду на закріплення стандартів надання адміністративних послуг МОЗ України.

2. Вітчизняна й міжнародна спільноти позитивно сприймають те, що у профільному Міністерстві вживаються заходи, які спрямовані на недопущення шахрайств у процесі надання та отримання адміністративних послуг.

3. Коли йдеться про публічні адміністративні послуги у сфері охорони здоров'я, маємо на увазі послуги, що надаються закладам охорони здоров'я, закладам, які надають медичні, наукові, експертні, освітні послуги. З іншого боку, в цих відносинах завжди наявний такий суб'єкт, як орган публічної (державної чи місцевої) влади.

Перспективи подальших досліджень. Наявність правової основи, що є підґрунтям для регулювання відносин у сфері публічних адміністративних послуг, зовсім не означає, що всі питання та проблеми у цій сфері вичерпано. Необхідно зосередити більше уваги на вдосконаленні правового регулювання «сервісних» послуг у сфері охорони здоров'я в Україні. На законодавчому рівні слід чітко визначити, які послуги у сфері охорони здоров'я є публічними та адміністративними, а які такими не є; які вони мають особливості. Також у МОЗ України нині активно ведеться боротьба з різноманітними шахрайствами та зловживаннями у сфері надання адміністративних послуг (найчастіше трапляються випадки участі посередників, які в обхід закону надають послуги у процесі реєстрації, ліцензування тощо). Такі явища потрібно викорінювати, адже держава не для того встановила безоплатність надання відповідних послуг, аби хтось на цьому незаконно отримував фінансову чи іншу вигоду.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.09.2019

Після доопрацювання / Revised: 01.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 04.10.2019

Відомості про авторів:

Музыка-Стефанчук О. А., д-р юр. наук, професор, заступник начальника відділу служби Державного секретаря Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7986-7149

Отрадна О. О., д-р юр. наук, доцент, професор каф. цивільного права заступник декана юридичного факультету, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-4206-8412

Данченко Т. В., канд. юр. наук, проректор, Київський міжнародний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2191-5245

Музыка А. А., канд. юр. наук, доцент, Національний університет «Києво-Могилянська академія», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8357-703X

Савенкова В. Г., канд. юр. наук, заступник директора з наукової роботи, Приватний вищий навчальний заклад «Фінансово-правовий коледж», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1472-5443

Information about authors:

Muzyka-Stefanchuk O. A., PhD, DSc, Professor, Deputy Head of the Department State Secretary of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Otradnova O. O., PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Civil Law, Deputy Dean of the Faculty of Law, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine.

Danchenko T. V., PhD, Vice-Rector, Kyiv International University, Ukraine.

Muzyka L. A., PhD, Associate Professor, National University of "Kyiv-Mohyla Academy", Ukraine.

Savenkova V. H., PhD, Deputy Director for Scientific Work, Private Higher Educational Institution "Financial-Legal College", Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Музыка-Стефанчук О. А., д-р юр. наук, профессор, заместитель начальника отдела службы Государственного секретаря Министерства здравоохранения Украины, г. Киев, Украина.

Отрадна О. А., д-р юр. наук, доцент, профессор каф. гражданского права, заместитель декана юридического факультета, Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Украина.

Данченко Т. В., канд. юр. наук, проректор, Киевский международный университет, Украина.

Музыка А. А., канд. юр. наук, доцент, Национальный университет «Києво-Могилянська академія», Украина.

Савенкова В. Г., канд. юр. наук, заместитель директора по научной работе, Частное высшее учебное заведение «Финансово-правовой колледж», г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Пашко Л. Людиноцентризм як принцип і пріоритет державного управління в Україні. *Публічне управління: теорія та практика* : зб. наук. пр. Асоціації докторів наук з державного управління. Харків: Вид-во «ДОНАУКДЕРЖУПР», 2010. № 3-4. С. 81-89.
- [2] Буханевич О. М. Теоретико-правові та праксеологічні засади надання адміністративних послуг в Україні : дис. ... докт. юрид. наук : 12.00.07 / Київ, 2016. 455 с.
- [3] Михайлюк Я. Б. Адміністративні послуги у країнах Європейського Союзу та України (порівняльно-правовий аспект) : автореф. дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.07 / Класич. приват. ун-т. Запоріжжя, 2016. 21 с.
- [4] Писаренко Г. М. Адміністративні послуги в Україні: організаційно-правові аспекти : дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.07 / Національний університет «Одеська юридична академія». Одеса, 2006. 196 с.
- [5] Тимошук В. Адміністративні послуги : посібник. Київ : ТОВ «Софія-А». 2012. 104 с.
- [6] Адміністративні послуги: стан і перспективи реформування : збірник матеріалів / за заг. ред. В. П. Тимошука, О. В. Курінного. Київ, 2015. 428 с.
- [7] Туркова О. К. Правова природа процедур надання адміністративних послуг в Україні : дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.07 / Нац. юрид. ун-т ім. Ярослава Мудрого. Харків, 2017. 238 с.
- [8] Фуглевич К. А. Адміністративні послуги: поняття, види, процедурне регулювання : дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.07 / Національний університет «Одеська юридична академія». Одеса, 2015. 237 с.
- [9] UN E-Government Survey. United Nations. URL : <https://publicadministration.un.org/en/Research/UN-e-Government-Surveys>
- [10] Венедіктова І. Публічні послуги в медичній сфері. *Медичне право*. 2009. № 3. С. 7-14.
- [11] Jackson E. The relationship between medical law and good medical ethics. *Journal of Medical Ethics*. 2015. Vol. 41. Issue 1. P. 95-98. <https://doi.org/10.1136/medethics-2014-102311>
- [12] Пашков В. М. Правове забезпечення реформування сфери охорони здоров'я. *Український медичний часопис*. 2017. № 2. С. 102-107.

- [13] Сенюта І. Я. Цивільно-правове регулювання відносин у сфері надання медичної допомоги: питання теорії і практики: монографія. Львів: Видавництво ЛОБФ «Медицина і право», 2018. 640 с.
- [14] Стеценко В. Ю. Реформування охорони здоров'я в Україні: правові питання. *Науковий часопис Національного педагогічного університету імені М. П. Драгоманова. Серія 18: Економіка і право*. 2016. Вип. 31. С. 107-110.
- [15] Медичне право України: підручник / за заг. ред. С. Г. Стеценка. Київ: Всеукраїнська асоціація видавців «Правова єдність», 2008. 507 с.
- [16] Todorovski N. Medical Law and Health Law – is it the same? *Acta Medica Mediana*. 2018. Vol. 57. Issue 2. P. 34-39. <https://doi.org/10.5633/amm.2018.0206>
- [17] Надюк З. О. Механізми державного регулювання ринку медичних послуг в Україні: дис. ... докт. наук з держ. управл. : 25.00.02 / Класич. приват. ун-т. Запоріжжя, 2009. 208 с.
- [18] Волк Н. В., Світличний О. П. Адміністративно-правове регулювання фармацевтичної діяльності в Україні: шляхи вдосконалення: монографія. Київ: НУБіП України, 2018. 185 с.
- [19] Organization and financing of public health services in Europe: Country reports. [Internet] / ed. : B. Rechel et al. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies. 2018. Health Policy Series, № 49. 148 p. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/370946/public-health-services.pdf
- [20] Публичные услуги: правовое регулирование (российский и зарубежный опыт): сборник статей / под общ. ред. Е. В. Гриценко, Н. А. Шевелевой. Москва: Волтерс Клувер, 2007. 245 с.
- [21] Про затвердження Концепції розвитку системи надання адміністративних послуг органами виконавчої влади: розпорядження Кабінету Міністрів України від 15.02.2006 р. № 90-р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/90-2006-%D1%80?lang=uk>
- [22] Про затвердження плану заходів щодо реформування системи надання адміністративних послуг: розпорядження Кабінету Міністрів України від 26.10.2011 р. № 1076-р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1076-2011-%D1%80?lang=uk>
- [23] Про затвердження стандартів надання адміністративних послуг Міністерством охорони здоров'я України: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.12.2011 р. № 986. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0404-12?lang=uk>
- [24] Scrivens E. Accreditation and the regulation of quality in health services. *Regulation entrepreneurial behaviour in European health care systems* / ed. R. B. Saltman, R. Busse, E. Mossialos. Buckingham – Philadelphia: Open University Press, 2002. P. 91-105.
- [25] Биркович Т. І. Акредитація і регулювання якості медичних послуг в системі охорони здоров'я. *Електронний журнал «Державне управління: удосконалення та розвиток»*. 2018. № 4. URL: http://www.dy.nayka.com.ua/pdf/4_2018/3.pdf
- [26] Реєстр оптово-відпускних цін на вироби медичного призначення станом на 21.12.2016 р. URL: https://moz.gov.ua/uploads/0/1108-reestr_vmp_stanom_na_21_12_2016.pdf
- services: concept, types, procedural regulation. Dr. leg. sci. diss.]. Odesa. [in Ukrainian].
- [9] United Nations (n.d.). *UN E-Government Survey*. <https://publicadministration.un.org/en/Research/UN-e-Government-Surveys>
- [10] Venediktova, I. (2009). Publicni posluhy v medychnij sferi. [Public services in medical sphere]. *Medychne pravo*, (3), 7-14. [in Ukrainian].
- [11] Jackson, E. (2015). The relationship between medical law and good medical ethics. *Journal of Medical Ethics*, 41(1), 95-98. <https://doi.org/10.1136/medethics-2014-102311>
- [12] Pashkov, V. M. (2017). Pravove zabezpechennia reformuvannia sfery okhorony zdorovia [Legal provision of healthcare reform]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (2), 102-107. [in Ukrainian].
- [13] Seniuta, I. Ya. (2018). *Tsyvylno-pravove rehulivannia vidnosyn u sferi nadannia medychnoi dopomohy: pytannia teorii i praktyky* [Civil law regulation of relations in the field of medical care: issues of theory and practice]. Vydavnytstvo LOBF «Medytsyna i pravo». [in Ukrainian].
- [14] Stetsenko, V. (2016). Reformuvannia okhorony zdorovia v Ukraini: pravovi pytannia [Health care reform in Ukraine: legal issues]. *Reformuvannia okhorony zdorovia v Ukraini: pravovi pytannia. Naukovyi chasopys Natsionalnoho pedahohichnoho universytetu imeni M. P. Dragomanova. Seria 18: Ekonomika i pravo*, (31), 107-110. [in Ukrainian].
- [15] Stetsenko, S. H. (Ed.). (2008). *Medychne pravo Ukrainy* [Medical Law of Ukraine]. Vseukrainska asotsiatsiia vydavtsiv «Pravova yednist». [in Ukrainian].
- [16] Todorovski, N. (2018). Medical Law and Health Law – is it the same? *Acta Medica Mediana*, 57(2), 34-39. <https://doi.org/10.5633/amm.2018.0206>
- [17] Nadiuk, Z. O. (2009). *Mekhanizmy derzhavnoho rehulivannia rynku medychnykh posluh v Ukraini*. (Dis. ... dokt. nauk z derzh. uprav.). [State regulation mechanisms of the health care services market in Ukraine. Dr. sci. state. manag. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [18] Volk, N. V., & Svitlychnyi, O. P. (2018). *Administrativno-pravove rehulivannia farmatsevtichnoi diialnosti v Ukraini: shliakhy vdoskonalennia* [Administrative and legal regulation of pharmaceutical activity in Ukraine: ways to improve]. NUBiP Ukrainy. [in Ukrainian].
- [19] Rechel, B., Maresso, A., Sagan, A., Hernandez-Quevedo, C., Williams, G., Richardson, E., Jakubowski, E., & Nolte, E. (Eds.). (2018). *Organization and financing of public health services in Europe: Country reports*. [Internet]. European Observatory on Health Systems and Policies (Health Policy Series, No. 49). http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/370946/public-health-services.pdf
- [20] Gritsenko, E. V., & Sheveleva, N. A. (Eds.). (2007). *Publichnye uslugi: pravovoe regulirovanie (rossiiskii i zarubezhnyi opyt): sbornik statei* [Public services: legal regulation (Russian and foreign experience): collection of articles]. Volters Kluver. [in Russian].
- [21] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2006, February 15). *Pro zatverdzhennia Kontseptsii rozvytku systemy nadannia administrativnykh posluh orhanamy vykonavchoi vlady*. Rozporiadzhennia Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 15.02.2006 No. 90-r [On approval of the Concept development of the system of providing administrative services by executive authorities (No. 90-r)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/90-2006-%D1%80?lang=uk> [in Ukrainian].
- [22] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2011, October 26). *Pro zatverdzhennia planu zakhodiv shchodo reformuvannia systemy nadannia administrativnykh posluh*. Rozporiadzhennia Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 26.10.2011 No. 1076-r [On approval of the plan of measures for reforming the system of administrative services (No. 1076-r)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1076-2011-%D1%80?lang=uk> [in Ukrainian].
- [23] Ministry of Health of Ukraine. (2011, December 28). *Pro zatverdzhennia standartiv nadannia administrativnykh posluh Ministerstvom okhorony zdorovia Ukrainy*. Nakaz MOZ Ukrainy vid 28.12.2011 No. 986 [On approval of administrative service delivery standards by the Ministry of Health of Ukraine (No. 986)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0404-12?lang=uk> [in Ukrainian].
- [24] Scrivens, E. (2002). Accreditation and the regulation of quality in health services. In R. B. Saltman, R. Busse, & E. Mossialos. (Eds.), *Regulation entrepreneurial behaviour in European health care systems* (pp. 91-105). Open University Press.
- [25] Byrkovich, T. (2018). Akredytatsiia i rehulivannia yakosti medychnykh posluh v systemi okhorony zdorovia [Accreditation and regulation of quality of medical services in the system of health protection]. *Elektronnyi zhurnal «Derzhavne upravlinnia: udoskonalennia ta rozvytok»*, (4). http://www.dy.nayka.com.ua/pdf/4_2018/3.pdf [in Ukrainian].
- [26] Ministry of Health of Ukraine. (2016). Reiestr optovo-vidpusknykh tsin na vyroby medychnoho pryznachennia stanom na 21.12.2016 [Register of wholesale and selling prices for medical devices as at 21.12.2016]. https://moz.gov.ua/uploads/0/1108-reestr_vmp_stanom_na_21_12_2016.pdf [in Ukrainian].

References

- [1] Pashko, L. A. (2010). Liudynotsentryzm yak pryntsyyp i priorytet derzhavnoho upravlinnia v Ukraini [Human-centrism as a Principle and Priority of Public Administration in Ukraine]. *Publichne upravlinnia: teoriia ta praktyka*. Public Management: Theory and Practice: Bulletin of the Association of Doctors of Sciences in Public Administration (3-4, pp. 81-89). Kharkiv: DOKNAUKDERZHUPR. [in Ukrainian].
- [2] Bukhanevych, O. M. (2016). *Teoretyko-pravovi ta prakseolohichni zasady nadannia administrativnykh posluh v Ukraini* (Dis. ... dokt. yuryd. nauk). [Theoretical, legal and praxeological principles of administrative services in Ukraine. Dr. leg. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [3] Mykhailiuk, Ya. B. (2016). *Administrativni posluhy u krainakh Yevropeiskoho Soiuzu ta Ukrainy (porivnialno-pravovy aspekt)*. (Avtoref. dis. ... kand. yuryd. nauk). [Administrative services in the European Union countries and in Ukraine (comparative legal aspect)]. (Extended abstract of candidate's thesis). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [4] Pisarenko, G. M. (2006). *Administrativni posluhy v Ukraini: orhanizatsiino-pravovi aspekty*. (Dis. ... dokt. yuryd. nauk). [Administrative services in Ukraine: organizational-legal aspects. Dr. leg. sci. diss.]. Odesa. [in Ukrainian].
- [5] Tymoshchuk, V. (2012). *Administrativni posluhy*. [Administrative services]. TOV «Sofia-A». [in Ukrainian].
- [6] Tymoshchuk, V. P., & Kurinnyi O. V. (Eds.). (2015). *Administrativni posluhy: stan i perspektyvy reformuvannia* [Administrative Services: Status and Prospects for Reform]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [7] Turkova, O. K. (2017). *Pravova pryroda protsedur nadannia administrativnykh posluh v Ukraini*. Dis. ... kand. yuryd. nauk [The legal nature of procedures of providing administrative services in Ukraine. Dr. leg. sci. diss.]. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [8] Fuglevich, K. A. (2015). *Administrativni posluhy: poniattia, vydy, protsedurne rehulivannia*. Dis. ... kand. yuryd. nauk [Administrative

Еволюція уявлень про неалкогольну жирову хворобу печінки: від ризику до катастрофи

Ю. М. Степанов^{1,А,С,Е,В}, О. Ю. Філіппова^{2,А,В,С,В}

¹ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, ²ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідити процес розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), що супроводжується зміною клінічного перебігу, діагностичних підходів, перетворенням лікувальних підходів у коморбідного пацієнта.

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективний і проспективний аналіз фахової літератури та досліджень щодо НАЖХП в умовах її коморбідного перебігу.

Результати. В огляді наукової літератури наведені дані про розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки в умовах коморбідності, результати клінічних досліджень, а також власних спостережень. Розглянуті основні причини та фактори ризику, патогенез, поширеність і типовий перебіг НАЖХП, що є печінковим проявом метаболічного синдрому. Визначили критерії встановлення діагнозу НАЖХП, діагностичні можливості різних інвазивних і неінвазивних методів, сучасні підходи до ведення хворих. Доведено, що сучасне лікування НАЖХП має враховувати всі наявні фактори ризику та включати модифікацію способу життя, вплив на компоненти метаболічного синдрому, гепатопротекторну терапію, корекцію кишкової мікробіоти.

Висновки. НАЖХП – одне з найбільш поширених захворювань серед населення України у загальній структурі патології внутрішніх органів. Недостатня вивченість особливостей коморбідного перебігу НАЖХП обмежує можливості діагностики та лікування таких хворих. Отже, історія розвитку, прогресування та лікування коморбідного перебігу НАЖХП постійно удосконалюється.

Ключові слова:

неалкогольна
жирова хвороба
печінки, стеатоз,
стеатогепатит,
клініка, діагно-
стика, лікування,
коморбідність.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 267-274

*E-mail:

Filippova404dsma@
gmail.com

Evolving ideas on non-alcoholic fatty liver disease: from risk to catastrophe

Yu. M. Stepanov, O. Yu. Filippova

The aim of the work is to study the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) accompanied by changes in the clinical course and general transformation of diagnostic and therapeutic approaches to a patient with comorbid conditions.

Materials and methods. A retrospective and prospective analysis of the specialized literature and research on NAFLD associated with comorbid clinical conditions was carried out.

Results. The review of the scientific literature provides data on the development of NAFLD associated with comorbidity, the results of clinical studies, as well as own observations. The main causes and risk factors, pathogenesis, prevalence and course of NAFLD, which is a hepatic manifestation of metabolic syndrome, are discussed. The criteria for NAFLD diagnosis, diagnostic capabilities of various invasive and non-invasive methods, and modern approaches to the management of patients are presented. It has been shown that modern NAFLD treatment should take into account all existing risk factors including lifestyle modification, implications for metabolic syndrome components, hepatoprotective therapy, and correction of the intestinal microbiota.

Conclusions. NAFLD in modern conditions is one of the most common diseases among the Ukrainian population in the overall structure of the internal organ pathology. Insufficient information on the features of NAFLD comorbid course limits the possibilities of diagnosis and treatment for this category of patients. Thus, the history of the development, progression and treatment of NAFLD comorbid course is constantly being improved.

Key words:

non-alcoholic
fatty liver disease,
fatty liver,
steatohepatitis,
clinic, diagnosis,
treatment,
comorbidity.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (2), 267-274

Эволюция представлений о неалкогольной жировой болезни печени: от риска до катастрофы

Ю. М. Степанов, А. Ю. Филиппова

Цель работы – исследовать процесс развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), сопровождающийся изменением клинического течения, диагностических подходов, преобразованием лечебных подходов у коморбидного пациента.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный и проспективный анализ специализированной литературы и исследований по НАЖБП в условиях ее коморбидного течения.

Результаты. В обзоре научной литературы приведены данные о развитии неалкогольной жировой болезни печени в условиях коморбидности, результаты клинических исследований, а также собственных наблюдений. Рассмотрены основные причины и факторы риска, патогенез, распространенность и течение НАЖБП, которая является печеночным проявлением метаболіческого синдрома. Представлены критерии постановки диагноза НАЖБП, диагностические возможности различных инвазивных и неинвазивных методов, современные подходы к ведению больных. Показано, что современное

Ключевые слова:

неалкогольная
жировая болезнь
печени, стеатоз,
стеатогепатит,
клиника,
диагностика,
лечение,
коморбидность.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 267-274

лечение НАЖБП должно учитывать все имеющиеся факторы риска и включать модификацию образа жизни, влияние на компоненты метаболического синдрома, гепатопротекторную терапию, коррекцию кишечной микробиоты.

Выводы. НАЖБП – одно из самых распространенных заболеваний среди населения Украины в общей структуре патологии внутренних органов. Недостаточная изученность особенностей коморбидного течения НАЖБП ограничивает возможности диагностики и лечения таких больных. Таким образом, история развития, прогрессирования и лечения коморбидного течения НАЖБП постоянно совершенствуется.

Жирова хвороба печінки (ЖХП) уже багато століть – у центрі уваги клініцистів і патологів. Колишні уявлення про неї як про достатньо нешкідливу патологію, що пов'язана з переїданням та надлишковою масою тіла, суттєво змінилися [7, 18, 23]. ЖХП розглядають із позиції ризику та наступної катастрофи, вважають хронічним захворюванням, яке прогресує і здатне трансформуватися зі стеатозу печінки в стеатогепатит із розвитком фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, а також негативно впливати на стан серцево-судинної системи, підшлункової залози, щитоподібної залози, нирок і кісткової тканини [1, 19, 20, 30].

Мета роботи

Дослідити процес розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки, що супроводжується зміною клінічного перебігу, діагностичних підходів, перетворенням лікувальних підходів у коморбидного пацієнта.

Здійснили ретроспективний і проспективний аналіз фахової літератури та досліджень щодо неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) в умовах її коморбидного перебігу.

Уперше жирову хворобу печінки виявили у хворих на цукровий діабет (ЦД), пізніше встановили на тлі ожиріння. Це свідчило про метаболічний характер ураження з наявністю декількох захворювань в одного пацієнта [5, 8]. У 1884 р. видатний німецький клініцист F.T. von Frerichs уперше описав ураження печінки на тлі цукрового діабету як діабетичний жировий гепатоз. У 1949 р. з'явилися роботи О. Л. М'яникова про наявність жирової дистрофії печінкової тканини у хворих на цукровий діабет [17]. Історія появи метаболічного синдрому (МС) бере початок від 1922 р., коли Г. Ф. Ланг уперше визначив у хворих на ожиріння високу частоту артеріальної гіпертензії, порушення вуглеводного обміну та подагри [17]. У 1957 р. Н. Thaler дослідив патологію печінки при цукровому діабеті, яку характеризував як стеатоз печінки з наявністю запальної реакції. У 1952 р. S. Zelman описав зміни печінкової тканини в пацієнтів з ожирінням [29]. У 1958 р. J. Westwater і D. Fainer знайшли підтвердження, що в багатьох пацієнтів з ожирінням відбувалися зміни печінкових проб, а також морфологічні зміни, що зменшувалися на тлі зниження маси тіла [27]. У 1980 р. J. Ludwig запропонував термін неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на означення самостійного захворювання, встановив його основні діагностичні критерії: ознаки жирової дистрофії печінки з лобулярним гепатитом і відсутністю даних за зловживання алкоголем у 20 пацієнтів, які перебували під спостереженням у клініці (Mayo Clinic) протягом 10-річного періоду [17]. У 1986 р. запропоновано новий, ширший термін «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП), який нині став загальновідомим [18]. У 2003–2007 рр. Ю. М. Степанов визначив стеатоз і стеатогепатит у пацієнтів з ожирінням

і патологією біліарного тракту [5]. У деяких із цих хворих під час морфологічного дослідження встановили ознаки простого стеатозу, балонної дистрофії, запалення на тлі відсутності змін печінкових ферментів. Це свідчило, що аланінамінотрансфераза та інші печінкові показники не завжди можуть бути основними біологічними маркерами НАСГ.

Епідеміологія НАЖХП та асоційованих метаболічних захворювань. Основні епідеміологічні докази та взаємозв'язки. За даними різних авторів, поширеність НАЖХП у загальній популяції становить від 6 % до 40 % [18, 23]. Варіабельність частоти виникнення НАЖХП у популяції пов'язана з різними методами виявлення стеатозу печінки та інтерпретацією результатів дослідження. Епідеміологічні дані про поширеність НАЖХП варіюють залежно від регіону. За останніми даними, поширеність НАЖХП у Західній Європі становить 20–30 %, у країнах Азії – 15 %, у США майже 40 % населення мають НАЖХП, приблизно у 20 % цих людей спостерігають запальне захворювання печінки, що прогресує, – НАСГ [3, 20]. В Україні масштабні дослідження щодо поширення НАЖХП не здійснювали.

НАЖХП має статус міждисциплінарної проблеми у зв'язку з великою кількістю коморбідних хвороб, які асоційовані з жировою дистрофією печінки (табл. 1). У ХХІ сторіччі метаболічні захворювання, що асоційовані з НАЖХП, набули характеру епідемії – майже 366 млн людей хворіють на ЦД, майже 1,6 млрд людей мають надлишкову масу тіла, понад 400 млн людей страждають на ожиріння (ОЖ) [13, 19, 28]. В Україні серед дорослого населення надлишкову масу тіла (НМТ) мають 39,18 % осіб, ОЖ – у 31,56 % осіб, а морбідне ОЖ – в 1,4 % осіб [9]. Найбільш значущий медичний наслідок ОЖ – цукровий діабет 2 типу, оскільки ОЖ є найважливішим серед провідних факторів ризику розвитку ЦД 2 типу. Поширеність НАЖХП в осіб із ЦД 2 типу становить 42,6–69,0 %. НАЖХП пов'язують із ЦД не тільки 2 типу, але і 1 [22].

НАЖХП позиціонується як самостійний фактор ризику серцево-судинних захворювань, серед них у загальній популяції виявилася дисліпідемія (75,9 % пацієнтів), артеріальна гіпертензія (49,5 %), ішемічна хвороба серця [14, 16]. Експертами Національного Інституту Здоров'я США НАЖХП визнана шостим критерієм метаболічного синдрому та одним із головних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань і їхніх ускладнень [19].

Метаболічний синдром, у рамках якого сьогодні розглядають НАЖХП, суттєво збільшує ризик не тільки серцево-судинної патології, але й жовчо- та сечокам'яної хвороби [19]. Нині не виникає сумнівів у наявності тісного зв'язку між НАЖХП і жовчокам'яною хворобою (ЖКХ). Встановлено, що висока поширеність і темпи прогресування НАЖХП (так само як і ЖКХ) залежать від низки факторів ризику, які здебільшого є загальними [5, 10]. Так, метаболічні фактори, порушення дієти, ОЖ

можуть збільшити обсяг холестерину, що екскретується в жовч на 20 мг/добу. У результаті перенасичення жовчі холестерином вона згущується, що спричиняє розвитку біліарної недостатності, що реалізується як функціональні розлади жовчного міхура, хронічного холециститу та ЖКХ.

Доведено вплив НАЖХП на формування хронічної хвороби нирок (ХХН). У низці проспективних досліджень зафіксована висока поширеність ХХН у хворих на НАЖХП і ЦД 2 типу. Встановлено, що поширеність ХХН серед пацієнтів із НАЖХП становить 20–55 %, серед осіб без НАЖХП – 5–35 % [18].

Ще одним асоційованим із НАЖХП захворюванням є подагра, яка вражає 1–6 % дорослого населення в розвинених країнах, найчастіше її діагностують у чоловіків. Низка епідеміологічних досліджень свідчить: захворюваність на подагру суттєво збільшилася за останні десятиліття та продовжує неухильно зростати на тлі напруженої епідеміологічної ситуації з неінфекційних захворювань, як-от метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, ожиріння та НАЖХП [2].

НАЖХП часто поєднується з дисфункцією щитоподібної залози. Захворювання печінки супроводжуються розладами секреції та метаболізму тиреоїдних гормонів. Гіпотиреоз є одним із найчастіших захворювань ендокринної системи, здебільшого поєднується з жировою дистрофією печінки [23].

У випадку глютензалежних захворювань, целиакії збільшується проникність слизової кишечника. Крім того, безглютенова дієта часто призводить до збільшення маси тіла. Однак вплив целиакії на ризик НАЖХП досліджено мало. У хворих на целиацію ризик НАЖХП вище, ніж у населення загалом [23].

За даними наукової літератури, синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР) у тонкій кишці спостерігають при НАЖХП у 69 % хворих і стадії цирозу печінки, корелює з тяжкістю захворювання печінки, з портальною гіпертензією – наявністю асциту, вищим ступенем варикозного розширення вен стравоходу [12].

НАЖХП має високий онкологічний потенціал. У пацієнтів із НАЖХП майже в 17 разів частіше розвивається гепатоцелюлярна карцинома, вдвічі частіше – колоректальний рак у чоловіків, у жінок – рак молочної залози [19].

Результати останніх досліджень показали, що особи похилого віку, які хворі на псоріаз, на 70 % частіше мають НАЖХП, ніж ті, в кого такий діагноз відсутній [4].

Перебіг, основні причини та фактори ризику НАЖХП.

За рекомендаціями AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), ACG (American College of Gastroenterology), AGA (American Gastroenterological Association), Української гастроентерологічної асоціації та вітчизняними нормативними документами (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826), нозологічна форма НАЖХП включає стеатоз печінки, НАСГ, фіброз і цироз печінки. Доведеними факторами ризику НАЖХП є ожиріння, ЦД 2 типу, дисліпідемія, метаболічний синдром [19,22]. Фактори ризику НАСГ: старший вік, чоловіча стать, іспанська етнічна належність [3,23]. Основні фактори ризику НАЖХП наведені в таблиці 2. Основний шлях прогресування НАЖХП має кілька етапів із розвитком неалкогольного стеатозу печінки

Таблиця 1. Метаболічні та коморбідні з НАЖХП стани з доведеним взаємозв'язком

НАЖХП	Метаболічні та коморбідні з НАЖХП стани
Здорова печінка ↓ Стеатоз печінки ↓ Стеатогепатит ↓ Фіброз печінки ↓ Цироз печінки	Ожиріння
	Цукровий діабет 1 та 2 типу
	Ішемічна хвороба серця
	Артеріальна гіпертензія
	Атерогенна дисліпідемія
	Сечокам'яна хвороба
	Хронічна хвороба нирок
	Жовчокам'яна хвороба
	Подагра
	Гіпотиреоз
	Глютензалежні захворювання
	Синдром надлишкового бактеріального росту, дисбіоз кишечника
	Колоректальний рак
	Псоріаз

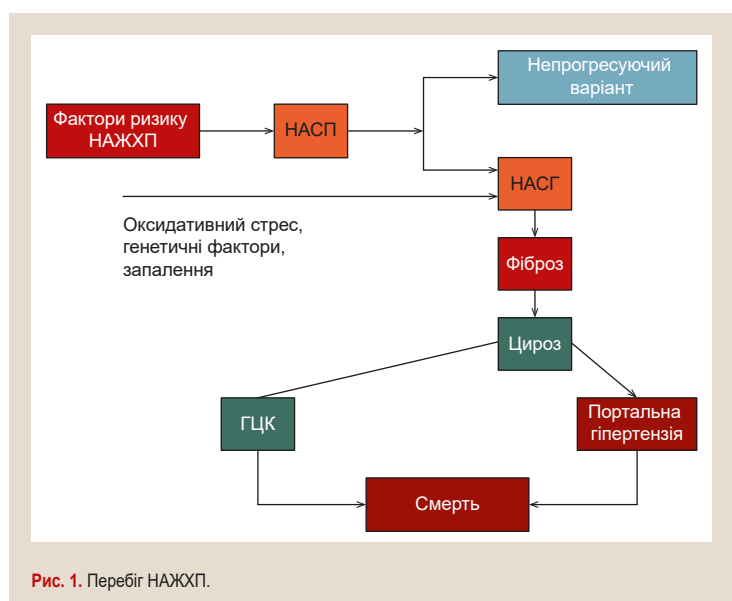


Рис. 1. Перебіг НАЖХП.

(НАСП), неалкогольного стеатогепатиту, послідовних стадій фіброзу з можливістю формування цирозу або гепатоцелюлярної карциноми (рис. 1).

Модель патогенезу НАЖХП: «теорія 3 поштовхів».

Узагальнений патогенез прогресування НАЖХП можна навести як «теорію 3 поштовхів»: «1 поштовх» – стеатоз, «2 поштовх» – ліпотоксичність, «3 поштовх» – запалення (рис. 2).

«1 поштовх» – стеатоз. Стеатоз виникає в результаті взаємодії факторів ризику, генетичних чинників, змін у характері харчування, порушень у складі кишкової мікробіоти [11].

«2 поштовх» – ліпотоксичність. Вільні жирні кислоти, що утворюються в печінці можуть спричинити утворення ліпотоксичних сполук (лізофосфатиділхоліну, діацилгліцеридів). Ці ліпотоксичні сполуки призводять до порушення функціонування мітохондрій.

«3 поштовх» – запалення. Стеатоз призводить до активації ядерного транскрипційного фактора каппа-β в адипоцитах і гепатоцитах. Цей процес запускає продукцію прозапальних медіаторів, як-от фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкіни [21].

Таблиця 2. Основні причини, фактори ризику і прогресування НАЖХП

Метаболічні фактори	- інсулінорезистентність - ожиріння - цукровий діабет - гіперліпідемія - швидке зниження маси тіла - повне парентеральне харчування
Генетичні фактори	- дефекти окиснення - зміна мітохондріальної ДНК - певні локуси антигенів системи HLA - фактор некрозу пухлин α
Хірургічні втручання	- накладення єноілеального анастомозу - гастропластика з приводу патологічного ожиріння - накладення біліарно-панкреатичної стоми - велика резекція тонкої кишки
Лікарські засоби	- аміодарон - ніфедипін - дилтіазем - глюкокортикостероїди - синтетичні естрогени - тамоксифен - метотрексат
Інші фактори	- вік (40–65 років) - генетична схильність - малорухливий спосіб життя, відсутність фізичного навантаження - етнічність – вищий ризик у іспаномовних і азіатів, нижчий ризик у афроамериканців - дивертикулез - СНБЗ - регіональна ліподистрофія - беталіпопротеїнемія - хвороба Вебера–Крісчена - синдром полікістозних яєчників - обструктивне апное уві сні

впливати на печінкову патологію. Порушення метаболізму холіну може зумовлювати підвищення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) із формуванням надалі дисліпідемій [12].

Генетичні фактори ризику розвитку та прогресування НАЖХП. Встановили генетичні фактори ризику розвитку та прогресування НАЖХП. Довели участь гена PNPLA3/148M у формуванні цирозу та первинного раку печінки [3,24]. Наявність стеатогепатиту асоціюється з появою поліморфізму IRS1, що відповідальний за підвищений ризик розвитку фіброзу, а також PPAR-альфа, блоkada якого викликає стеатоз [26].

Визначили передумови до формування НАЖХП у пацієнтів із метаболічними порушеннями. Це зумовлено вірогідною асоціацією алелів і генотипів поліморфного маркера гена адипонектину-1 (ADIPOR1) [3].

Нині можна вважати встановленим факт, що в розвитку НАЖХП та її прогресуванні беруть участь імунні механізми [2,15]. Коморбідний перебіг НАЖХП може супроводжуватися змінами показників Т- і В-клітинного імунітету [6].

Еволюція наукових знань протягом останніх років призвела до розуміння: розвиток і прогресування НАЖХП – результат множинних факторів і поєднаної дії поведінкових, генетичних і соціальних факторів. Незважаючи на велику кількість досліджень, патогенез НАЖХП у коморбідного пацієнта досі вивчено недостатньо.

Первинне оцінювання, клінічна картина та діагностика НАЖХП. Діагноз НАЖХП встановлюють за наявності стеатозу печінки з результатами інструментальних методів обстеження, а також за морфологічними даними; за відсутності зловживання алкоголем (при споживанні алкоголю <20 г для жінок і <30 г для чоловіків на день); за відсутності конкурентних етіологічних факторів стеатозу печінки та супутніх причин хронічного захворювання печінки [19].

Стеатоз печінки може мати безсимптомний перебіг, і тому його діагностують випадково під час обстеження пацієнта з іншого приводу. Додатковими, «непрямими» симптомами НАЖХП можуть бути відповідність скарг компонентам метаболічного синдрому, відчуття слабкості, підвищена стомлюваність, дратівливість, нудота, особливо під час приймання жирної їжі, відчуття сухості в роті незалежно від часу доби, синдром нічного апное [5,9].

Обстежуючи пацієнта, у якого припущено наявність НАЖХП, важливо виключити причини хронічного ураження печінки: гемохроматоз, захворювання печінки аутоімунної природи, хронічний вірусний гепатит і хворобу Вільсона [23]. Змін у біохімічних аналізах крові пацієнтів із НАЖХП, як правило, немає. У понад 80 % пацієнтів із НАЖХП визначають нормальні результати рутинних печінкових показників крові. Аламінінотрансферазу (АЛТ) вважають сурогатним маркером ураження печінки. До 60 % пацієнтів із НАСГ, що підтверджений біопсією, мають нормальний рівень АЛТ [30]. Під час дослідження ліпідних показників сироватки крові хворих можливе виявлення гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії, особливо при ОЖ, ЦД 2 типу, підвищення рівня тимолової проби, α_2 -, β - і γ -глобулінів [14]. Для встановлення наявності НАЖХП часто необхідно визначити інсулінорезистент-

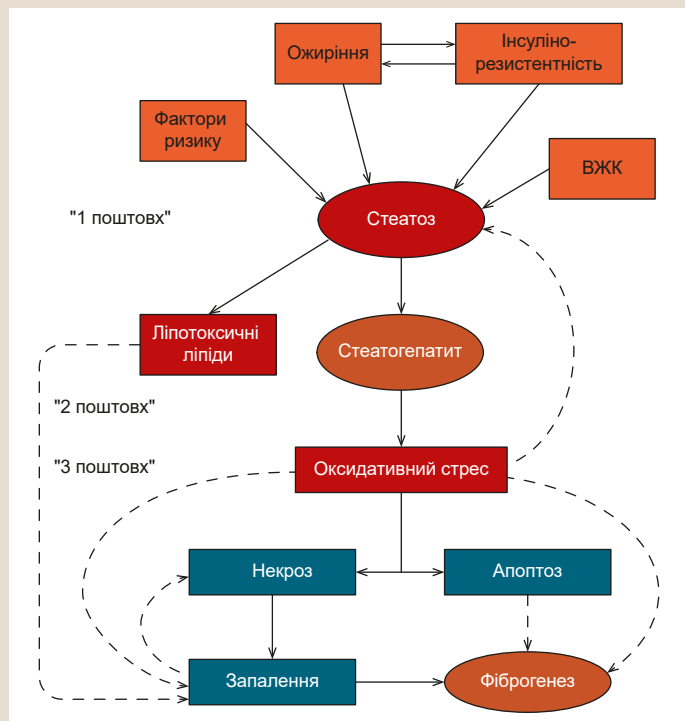


Рис. 2. Модель патогенезу НАЖХП: «теорія 3 поштовхів».

Вплив порушень кишкової мікробіоти на розвиток НАЖХП. В останні роки широко обговорюють роль кишкової мікробіоти в регуляції маси тіла та розвитку НАЖХП (рис. 3). Печінка та кишечник пов'язані анатомічно через печінкову порталну систему, тому кишкова мікробіота та її метаболічні побічні продукти можуть

ність (IP) [19]. Оцінювання IP здійснюють за значенням сурогатного показника Homeostasis Model Assessment (HOMA).

Для оцінювання НАСП найчастіше використовують індекс ожиріння печінки (fatty liver index – FLI), SteatoTest® і шкалу вмісту жиру при НАЖХП (NAFLD liver fat score). Для оцінювання фіброзу (як найважливішого прогностичного маркера при НАЖХП) використовують шкалу фіброзу (NAFLD fibrosis score; NFS), індекс фіброзу-4 (FIB-4) і FibroTest [13]. Ультразвукове дослідження (УЗД) гепатобіліарної системи – інструментальна неінвазивна діагностика першої лінії для верифікації НАЖХП. УЗД, як правило, – це скринінгове дослідження на наявність жирової хвороби печінки, але методика не надає інформації про запалення та фіброз [7].

Останніми роками з'явився новий інструмент для кількісного оцінювання стеатозу печінки – визначення коефіцієнта загасання (КЗ), або стеатометрія за допомогою ехолакації на ультразвуковому обладнанні. За допомогою стеатометрії розрізняють 3 ступені стеатозу. Неінвазивні методи оцінювання фіброзу печінки засновані на двох різних методах: кількісний метод визначення біомаркерів у зразках сироватки крові та фізичний метод, що полягає у вимірюванні щільності печінкової тканини (еластографія). Методика еластометрії, що реалізована в апараті FibroScan, призначена для встановлення ступеня фіброзу або наявності цирозу печінки із застосуванням індукованих механічних коливань низької частоти та амплітуди, які викликають у печінці еластичну хвилю зрушення, швидкість якої прямо пропорційна ступеню фіброзної трансформації печінки [23].

Під час гістологічного дослідження печінкової тканини НАСП включає стеатоз печінки, стеатоз із лобулярним або порталним запаленням без балонної дистрофії, стеатоз із балонною дистрофією, але без запалення [7]. Для підтвердження діагнозу НАСГ необхідна наявність стеатозу, балонної дистрофії та лобулярного запалення одночасно (рис. 4).

Сучасні принципи лікування НАЖХП. Лікувальних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із НАЖХП, що засновані на великих рандомізованих контрольованих дослідженнях, майже немає. Лікування пацієнтів із НАЖХП передбачає лікування не тільки хвороби печінки, але й пов'язаних із нею метаболічних розладів і супутніх станів [1, 10]. Передусім пацієнтам із НАЖХП необхідна модифікація способу життя – саме це вважають терапією першої лінії. Модифікація способу життя для цих пацієнтів включає і дієтотерапію, і збільшення фізичної активності. У хворих з ОЖ вважають за необхідне зменшити масу тіла. Дієтичні рекомендації передбачають обмеження калорій, зниження споживання насичених жирів, підвищене споживання харчових волокон [10]. Мінімальне споживання калорій на добу має бути не менше ніж 1200 ккал для жінок і не менш ніж 1500 для чоловіків. Дотримання середземноморського типу харчування може зменшити стеатоз печінки навіть без зниження ІМТ. Середземноморська дієта характеризується відносно низьким вмістом вуглеводів, особливо рафінованих, і цукрів (40 % калорійності), високим вмістом мононасичених і омега-3-жирних кислот (40 % калорійності внаслідок наявності жирів) [23]. Регулярні фізичні вправи сприяють підвищенню вмісту кисню в

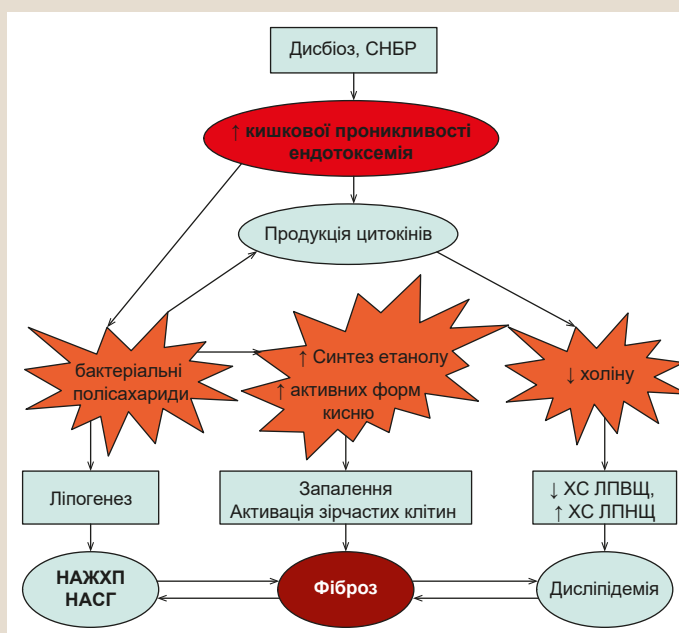


Рис. 3. Вплив порушень кишкової мікробіоти на розвиток і прогресування НАЖХП.

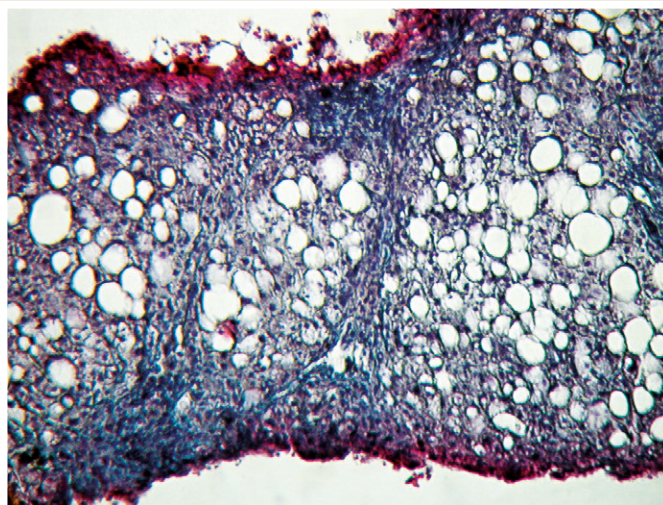


Рис. 4. Неалкогольний стеатогепатит у хворого з ожирінням II ст. Макровезикулярний стеатоз печінки 90 % площі (3 ст.). Повні фіброзні септи в паренхимі печінки. Забарвлення за Маллорі в модифікації М. З. Слінченко. $\times 100$ (власне спостереження).

міоцитах та утилізації жирних кислот шляхом їхнього окиснення, що призводить до зниження акумуляції жирних кислот і тригліцеридів у міоцитах і підвищення чутливості до інсуліну [10]. На всіх етапах терапії НАЖХП патогенетично обґрунтованим є застосування гепатотропних препаратів, передусім тих, що впливають на метаболізм у печінці, та антиоксидантів. Критичний аналіз з погляду доказової медицини показує, що ідеального гепатотропного засобу досі немає.

Широкий спектр дії мають есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ). Як мембранотропні засоби, ЕФЛ усувають пошкодження ліпідного бішару мембран, чинять гіполіпідемічну, дезагрегуючу, імуномодулювальну дію [19]. Ще один активний компонент у лікуванні НАЖХП – урсодезоксихолева кислота (УДХК) у дозі 10–15 мг·кг⁻¹·д⁻¹, що харак-

теризується цитопротективною, гіпохолестеринемічною, імуномодулювальною та антиапоптотичною дією. Це позитивно впливає на біохімічні показники при стеатозі печінки, поліпшує реологічні властивості жовчі. Останнє велике рандомізоване контрольоване дослідження результатів 2-річного застосування УДХК у дозі 13–15 мг·кг⁻¹·д⁻¹ у пацієнтів із НАСГ не показало переваг і не підтвердило її вплив на гістологічну картину печінки [25].

Встановили виражену дію нового терапевтичного агента – обетихолевої кислоти, що сприяє зменшенню ІР при ЦД 2 типу та НАЖХП. У дослідженні ІІб фази FLINT 72-тижневий курс лікування обетихолевою кислотою в пацієнтів із НАСГ призводив до зниження вираженості НАСГ і фіброзу печінки [30].

Гепатотропні препарати з антиоксидантними властивостями поліпшують функціональний стан печінки та посідають одне з провідних місць у лікуванні хворих на НАЖХП. Їхнє застосування показано передусім при алкогольному та неалкогольному ураженні печінки, і не тільки на стадії жирового гепатозу в коморбідного пацієнта, але й гепатиту й навіть цирозу. Завдяки участі амінокислот у нейтралізації аміаку підвищується детоксикаційна функція печінки, зменшується накопичення метаболітів у печінці, посилюється регенерація в печінці [10].

Ґрунтуючись на великій кількості опублікованих досліджень про ключову роль ФНП-α в розвитку та прогресуванні НАЖХП, дослідники припустили, що лікарські препарати, які блокують ефекти ФНП-α, можуть бути потенційно корисними для лікування НАЖХП [18]. За поширеними уявленнями про роль ФНП-α у патогенезі НАЖХП, призначають приймання активної речовини схізандрину, яка є біологічно активною сполукою групи лігнанів лимонника китайського. Доклінічні випробування препаратів із лимонника китайського показали протизапальну й антиоксидантну дії, вплив на клітинну мембрану та мітохондрії гепатоцитів, уповільнення прогресування запалення та запобігання фіброзу печінки. Схізандрин пригнічує продукцію ФНП-α, С-реактивного протеїну активними нейтрофілами, купферівськими клітинами та макрофагами, а також сприяє виведенню з клітин вільних радикалів, пригнічує окислювальне напруження, викликане порушенням функції мітохондрій, що запобігає некрозу, апоптозу гепатоцитів, що стимульований ФНП-α і цитотоксичними Т-клітинами, призводячи до відновлення пошкоджень ядра та ДНК гепатоцитів. Отже, активна сполука схізандрин відновлює патоморфологічні порушення структури печінкової тканини, знижує активність АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, С-реактивного протеїну, ФНП-α.

Наявність стеатозу печінки та стеатогепатиту потребує диференційованого підходу до призначення гіполіпідемічних препаратів і пошуку альтернативних методів лікування. Для більшості гіполіпідемічних лікарських препаратів, зокрема і для статинів, гепатобіліарна система є мішенню побічних ефектів: внутрішньопечінкового холестази, цитотоксичної дії, підвищення рівня печінкових функціональних проб, утворення каменів у жовчному міхурі, збільшення вмісту фібриногену у крові, збільшення спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів [25,30]. Наявність ІР у хворих на НАЖХП, що провокує розвиток запалення та фіброзу, – поштовх до здійснення пілотних досліджень із вивчення ефек-

тивності метформіну та інших агентів, що знижують ІР у пацієнтів із НАЖХП і ЦД 2 типу або без нього. Щодо лікування вітаміном Е виникають сумніви, що стосуються безпеки його тривалого використання, оскільки визначають збільшення загальної смертності, частоти геморагічного інсульту, раку простати в чоловіків віком понад 50 років. Вітамін Е можна використовувати для пацієнтів із гістологічно підтвердженим НАСГ і за відсутності цирозу і ЦД. Застосування піоглітазону поліпшує всі гістологічні показники (за винятком фіброзу печінки) та порівняно з плацебо частіше призводить до регресу НАСГ. Незважаючи на профіль безпеки і стерпності, піоглітазон можна використовувати тільки в деяких пацієнтів із НАСГ, особливо при ЦД 2 типу, оскільки застосування препарату при цьому захворюванні схвалене [30].

Важливими моментами в корекції мікробіоти при НАЖХП в умовах коморбідності є приймання препаратів, що впливають на кишкову мікрофлору, а також лікувальне харчування, що забезпечує підтримку екосистеми кишечника [12]. Серед лікарських препаратів, що використовуються для оптимізації стану кишкового мікробіоценозу, вирізняють кишкові антибіотики з групи рифаксиміну, пробіотики, пребіотики, синбіотики.

Враховуючи важливе патогенетичне значення метаболічних розладів у механізмах розвитку НАЖХП, для її корекції доцільно застосовувати метаболічні препарати з доведеною ефективністю – L-карнітин, лецитин, холін, вітаміни групи В [14].

Висновки

1. НАЖХП – одне з найпоширеніших серед населення країни захворювань у загальній структурі патології внутрішніх органів. Нерідко діагностують поєднану патологію печінки, біліарного тракту як поєднання НАСГ і НАСГ з ожирінням, цукровим діабетом і багатьма іншими захворюваннями.

2. Недостатня вивченість особливостей коморбідного перебігу НАЖХП обмежує можливості діагностики та лікування таких хворих. Отже, теорія розвитку, прогресування та лікування коморбідного перебігу НАЖХП постійно удосконалюється.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.05.2019

Після доопрацювання / Revised: 21.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 01.11.2019

Відомості про авторів:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, професор, головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», заслужений лікар України, м. Дніпро.

Філіппова О. Ю., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0003-3816-7095

Information about authors:

Stepanov Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Filippova O. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine 2 and Phthysiology, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Сведения об авторах:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, профессор, главный специалист НАМН Украины по гастроэнтерологии и диетологии, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», заслуженный врач Украины, г. Днипро.

Филиппова А. Ю., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины 2 и физиотриии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», г. Днипро.

Список літератури

- [1] Базилевич А. Я. Неалкогольный стеатогепатит как новый фактор развития ишемичной хвороби сердца. *ScienceRise. Medical science*. 2015. № 10. С. 171-175. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.52369>
- [2] Набиева Д. А. Иммунологические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой и псевдоподагрой: обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2017. Т. 55. № 5. С. 560-565. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-560-565>
- [3] Пальгова Л. К. Генетические факторы патогенеза неалкогольной жировой болезни печени: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения? *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2014. № 1. С. 18-23.
- [4] Патология гепатобилиарной системы и псориаз: взаимосвязи и взаимовлияния / Л. П. Розумбаева и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 4. URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14105>
- [5] Степанов Ю. М., Филиппова А. Ю. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 3. С. 4-7. URL : http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/337868311858671_15062009105858.pdf
- [6] Степанов Ю. М., Филиппова О. Ю. Особливості змін показників Т- та В-клітинного імунітету залежно від індексу маси тіла у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. *Український терапевтичний журнал*. 2016. № 4. С. 46-54. URL : http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/utj/utj51i08utj4-16.pdf
- [7] Степанов Ю. М., Филиппова О. Ю. Морфологічні основи оцінки стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. *Гастроентерологія*. 2017. Т. 51. № 3. С. 41-49. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.3.2017.112636>
- [8] Филиппова О. Ю. Надлишкова маса тіла та ожиріння як причина прогресування ендогенної інтоксикації в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки. *Запорозький медичинський журнал*. 2016. № 3. С. 63-66. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.3.76985>
- [9] Филиппова О. Ю. Клінічна характеристика хворих на стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту залежно від індексу маси тіла. *Медичні перспективи*. 2016. Т. 21. № 1. С. 70-79.
- [10] Филиппова О. Ю. Динаміка антропометричних і біохімічних показників під впливом різних схем лікування у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. *Лікарська справа*. 2017. № 5-6. С. 54-61.
- [11] Bao Y. The progress of studying the mechanisms of immune cells in the regulation of non-alcoholic fatty liver diseases. *Zhonghua gan zang bing za zhi*. 2017. Vol. 25. Issue 7. P. 553-556. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.07.018>
- [12] Cani P. D., Everard A., Duparc, T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*. 2013. Vol. 13. Issue 6. P. 935-940. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.008>
- [13] Della Corte C., Mazzotta A. R., Nobili, V. Fatty liver disease and obesity in youth. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2016. Vol. 23. Issue 1. P. 66-71. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000221>
- [14] Endothelial dysfunction, level of leptin and body mass index in patient with coronary heart disease with preserved systolic function in combination with hepatic steatosis. Abstracts of Heart Failure 2016 and the 3rd World Congress on Acute Heart Failure (Florence, Italy 21-24 May 2016) / M. M. Grechanyk, N. M. Grechanyk, A. J. Filippova, A. V. Kuryata. *European Journal of Heart Failure*. 2016. Vol. 18. Suppl. 1. P. 273. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ehf.12844>
- [15] Filippova O. Yu. Imbalance of the Humoral Component of the Immune System as a Basis for the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver

Disease in Patients with Obesity and Concomitant Biliary Tract Pathology. *Архів клінічної медицини*. 2016. № 2. С. 43-47. <https://doi.org/10.21802/acm.2016.2.9>

- [16] Grechanyk N., Filippova A., Kuryata A. Endothelial dysfunction, blood lipid spectrum, level of leptin and mass of body in patient with coronary heart disease in combination with hepatic steatosis. *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 252. P. e161. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.774>
- [17] Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludwig, T. R. Viggiano, D. B. McGill, B. J. Oh. *Mayo Clinic Proceedings*. 1980. Vol. 55. Issue 7. P. 434-438.
- [18] Manne V., Handa P., Kowdley K. V. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*. 2018. Vol. 22. Issue 1. P. 23-37. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.007>
- [19] Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome / A. L. Onardo et al. *Digestive and Liver Disease*. 2015. Vol. 47. Issue 3. P. 181-190. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.020>
- [20] Non alcoholic-fatty liver disease causes selective CD4⁺ T lymphocytes loss and promotes hepatocarcinogenesis / A. L'Hermitte, S. Pham, M. Cadoux, J.-P. Couty. *Medecine Sciences (Paris)*. 2016. Vol. 32. Issue 11. P. 1023-1026. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163211021>
- [21] Oxidative Stress as a Critical Factor in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis / S. Spahis, E. Delvin, J.-M. Borys, E. Levy. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2017. Vol. 26. Issue 10. P. 519-541. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6776>
- [22] Ray I., Bhattacharya A., De R. K. OCDD: an obesity and co-morbid disease database. *BioData Mining*. 2017. Vol. 10. P. 33. <https://doi.org/10.1186/s13040-017-0153-5>
- [23] Risk factors and metabolic abnormality of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Either non-obese or obese Chinese population / S.-W. Lee et al. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2018. Vol. 17. Issue 1. P. 45-48. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.01.007>
- [24] Sookoian S., Pirola C. J. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011. Vol. 53. Issue 6. P. 1883-1894. <https://doi.org/10.1002/hep.24283>
- [25] Ursodeoxycholic acid in treatment of non-cholestatic liver diseases: A systematic review / J. Reardon et al. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2016. Vol. 4. Issue 3. P. 192-205. <https://doi.org/10.14218/jcth.2016.00023>
- [26] Valenti L., Alisi A., Nobili V. I148M PNPLA3 variant and progressive liver disease: a new paradigm in hepatology. *Hepatology*. 2012. Vol. 56. Issue 2. P. 1883-1889.
- [27] Westwater J. O., Fainer D. Liver impairment in the obese. *Gastroenterology*. 1958. Vol. 34. Issue 4. P. 686-693.
- [28] Obesity and overweight // *World Health Organization*. 2020. URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- [29] Zelman S. The liver in obesity. *Archives of Internal Medicine*. 1952. Vol. 90. Issue 2. P. 141-156. <https://doi.org/10.1001/archinte.1952.00240080007002>
- [30] Zhang Q. Q., Lu L. G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2015. Vol. 3. Issue 1. P. 78-84. <https://doi.org/10.14218/jcth.2014.00037>

References

- [1] Bazylevych, A. Ya. (2015). Nealkoholnyi steatogepatyt yak novyi faktor rozvytku ishemichnoi khvoroby sertsia [Non-alcoholic steatohepatitis as a new factor of developing ischaemic heart disease]. *ScienceRise*, (10), 171-175. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.52369> [in Ukrainian].
- [2] Nabieva, D. A. (2017). Immunologicheskie mekhanizmy razvitiya nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u bol'nykh podagroi i psevdopodagroi: obzor literatury [Immunological mechanisms for the development of nonalcoholic fatty liver disease in patients with gout and pseudogout: a review of literature]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 55(5), 560-565. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-560-565> [in Russian].
- [3] Pal'gova, L. K. (2014). Geneticheskie faktory patogeneza nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni: fundamental'nye i prikladnye aspekty. Est' li puti resheniya? [Genetic factors in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: fundamental and applied aspects. Are there any solutions?]. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya*, (1), 18-23. [in Russian].
- [4] Rozumbaeva, L. P., Kozlova, I. V., Bykova, A. P., Safonova, M. V., & Pakhomova, A. L. (2014). Patologiya gepatobiliarnoy sistemy i psoriaz: vzaimosvyazi i vzaimovliyaniya [Psoriasis and pathology of the hepatobiliary system: the relationship and mutual influence]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, (4). [in Russian]. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14105>

- [5] Stepanov, Yu. M., & Filippova, A. Yu. (2006). Klinicheskie osobennosti techeniya nealkogol'nogo steatogepatita v zavisimosti ot soputstvuyushchikh zabolevaniy [Peculiarities of the clinical course of nonalcoholic steatohepatitis depending on concomitant diseases]. *Suchasna gastroenterologiya*, (3), 4-7. http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/337868311858671_15062009105858.pdf [in Russian].
- [6] Stepanov, Yu. M., & Filippova, O. Yu. (2016). Osoblyvosti zmin pokaznykiv T- ta V-klitynnoho imunitetu zalezno vid indeksu masy tila u patsientiv z nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky u poiednanni z ozhyrinniam i patolohieiu biliarnoho traktu [The features of the changes of T- and B-cell immunity depending on the body mass index in the patients with the nonalcoholic fatty liver disease in combination with the obesity and the pathology of biliary tract]. *Ukrainskyi terapiychnyi zhurnal*, (4), 46-54. http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/utj/utj51108utj4-16.pdf [in Ukrainian].
- [7] Stepanov, Yu. M., & Filippova, A. Yu. (2017). Morfolohichni osnovy otsynky steatozu, steatohepatytu ta fibrozu u khvorykh na nealkoholnu zhyrovu khvorobu pechinky v poiednanni z ozhyrinniam i patolohieiu biliarnoho traktu [Morphological basis for the assessment of steatosis, steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity and pathology of the biliary tract]. *Hastroenterologia*, 51(3), 196-204. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.3.2017.112636> [in Ukrainian].
- [8] Filippova, A. Yu. (2016). Nadlyshkova masa tila i ozhyrinnia yak prychyna prohrasuvannia endohennoi intoksykatsii u patsientiv z nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky [Excessive body mass and obesity as a cause of progression of endogenous intoxication in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Zaporozhye medical journal*, (3), 63-66. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.3.76985> [in Ukrainian].
- [9] Filippova, A. Yu. (2016). Klinichna kharakterystyka khvorykh na steatoz pechinky ta nealkoholnyi steatohepatyt u poiednanni z ozhyrinniam i patolohieiu biliarnoho traktu zalezno vid indeksu masy tila [Clinical characteristics of patients with hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis, combined with obesity and disorders of the biliary tract, depending on the body mass index]. *Medychni perspektyvy*, 21(1), 70-79. [in Ukrainian].
- [10] Filippova, A. Yu. (2017). Dynamika antropometrychnykh i biokhimichnykh pokaznykiv pid vplyvom riznykh skhem likuvannia u khvorykh na nealkoholnu zhyrovu khvorobu pechinky u poiednanni z ozhyrinniam i patolohieiu biliarnoho traktu [Dynamics of anthropometric and biochemical parameters under the influence of different treatment regimens in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with obesity and pathology of the biliary tract]. *Likarska sprava*, (5-6), 54-61. [in Ukrainian].
- [11] Bao, Y. (2017). The progress of studying the mechanisms of immune cells in the regulation of non-alcoholic fatty liver diseases. *Zhonghua gan zang bing za zhi*, 25(7), 553-556. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.07.018> [in Chinese].
- [12] Cani, P. D., Everard, A., & Duparc, T. (2013). Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*, 13(6), 935-940. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.008>
- [13] Della Corte, C., Mazzotta, A. R., & Nobili, V. (2016). Fatty liver disease and obesity in youth. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 23(1), 66-71. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000221>
- [14] Grechanyk, M. M., Grechanyk, N. M., Filippova, A. J., & Kuryata, A. V. (2016). Endothelial dysfunction, level of leptin and body mass index in patient with coronary heart disease with preserved systolic function in combination with hepatic steatosis. *European Journal of Heart Failure*, 18(Suppl. 1), 273. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ehf.12181>
- [15] Filippova, O. Yu. (2016). Imbalance of the Humoral Component of the Immune System as a Basis for the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Obesity and Concomitant Biliary Tract Pathology. *Arkhiv klinichnoi medytyny*, (2), 43-47. <https://doi.org/10.21802/acm.2016.2.9>
- [16] Grechanyk, N., Filippova, A., & Kuryata, A. (2016). Endotelial dysfunction, blood lipid spectrum, level of leptin and mass of body in patient with coronary heart disease in combination with hepatic steatosis. *Atherosclerosis*, 252, Article e161. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.774>
- [17] Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B., & Oh, B. J. (1980). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 55(7), 434-438.
- [18] Manne, V., Handa, P., & Kowdley, K. V. (2018). Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*, 22(1), 23-37. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.007>
- [19] Lonardo, A., Ballestri, S., Marchesini, G., Angulo, P., & Loria, P. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Digestive and Liver Disease*, 47(3), 181-190. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.020>
- [20] L'Hermitte, A., Pham, S., Cadoux, M., & Couty, J.-P. (2016). Non alcoholic-fatty liver disease causes selective CD4⁺ T lymphocytes loss and promotes hepatocarcinogenesis. *Medecine Sciences (Paris)*, 32(11), 1023-1026. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163211021> [in French].
- [21] Spahis, S., Delvin, E., Borys, J. -M., & Levy, E. (2017). Oxidative Stress as a Critical Factor in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 26(10), 519-541. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6776>
- [22] Ray, I., Bhattacharya, A., & De, R. K. (2017). OCDD: an obesity and co-morbid disease database. *BioData Mining*, 10, Article 33. <https://doi.org/10.1186/s13040-017-0153-5>
- [23] Lee, S. -W., Lee, T. -Y., Yang, S. -S., Tung, C. -F., Yeh, H. -Z., & Chang, C. -S. (2018). Risk factors and metabolic abnormality of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Either non-obese or obese Chinese population. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 17(1), 45-48. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.01.007>
- [24] Sookoian, S., & Pirola, C. J. (2011). Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 53(6), 1883-1894. <https://doi.org/10.1002/hep.24283>
- [25] Reardon, J., Hussaini, T., Alsahafi, M., Azalgar, V. M., Erb, S. R., Partovi, N., & Yoshida, E. M. (2016). Ursodeoxycholic acid in treatment of non-cholestatic liver diseases: A systematic review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 4(3), 192-205. <https://doi.org/10.14218/jcth.2016.00023>
- [26] Valenti, L., Alisi, A., & Nobili, V. (2012). I148M PNPLA3 variant and progressive liver disease: a new paradigm in hepatology. *Hepatology*, 56(2), 1883-1889.
- [27] Westwater, J. O., & Fainer, D. (1958). Liver impairment in the obese. *Gastroenterology*, 34(4), 686-693.
- [28] World Health Organization. (2020, March 3). *Obesity and overweight*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- [29] Zelman, S. (1952). The liver in obesity. *Archives of Internal Medicine*, 90(2), 141-156. <https://doi.org/10.1001/archinte.1952.00240080007002>
- [30] Zhang, Q. Q., & Lu, L. G. (2015). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 3(1), 78-84. <https://doi.org/10.14218/jcth.2014.00037>

Diagnostic challenges in patients with suspected Lyme neuroborreliosis

I. M. Poiasnyk *

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Lyme neuroborreliosis is a tick-borne spirochetal infection, which may affect the peripheral or central nervous system at the early or late stages of the disease.

The purpose of the work is to analyze modern scientific literature on the issues of clinical manifestations, diagnostics of early and late Lyme neuroborreliosis.

Analysis of the scientific literature related to the diagnosis of Lyme neuroborreliosis was carried out. According to the authors of the researches, it was found that clinical presentation varies with disease stage, and Lyme neuroborreliosis is reported in up to 25 % of patients with Lyme disease. The clinical manifestations of this not uncommon disorder nowadays depend on the neurological structures which are primarily involved. The full clinical picture of Lyme neuroborreliosis may mimic other diseases, so atypical symptoms can result in diagnostic delay or misdiagnosis.

Conclusions. The incidence of Lyme neuroborreliosis seems to be much higher than previously assumed. Cerebrospinal fluid examination (detection of *Borrelia burgdorferi* IgM and IgG specific antibodies) is essential for the diagnosis of early and late Lyme neuroborreliosis, as successful treatment of early Lyme neuroborreliosis can prevent the expensive and devastating consequences of late Lyme neuroborreliosis.

Key words:

Lyme neuroborreliosis, early diagnosis, late diagnosis.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (2), 275-280

*E-mail:

sof.3425@gmail.com

Складнощі діагностики в пацієнтів із припущенням про інфікування нейроборреліозом

І. М. Поясник

Нейроборреліоз – інфекція, що викликана спірохетами, може впливати на периферичну або центральну нервову систему на ранніх або пізніх стадіях захворювання.

Мета роботи – аналіз сучасної наукової літератури щодо клінічних проявів, діагностики раннього й пізнього нейроборреліозу.

Здійснили аналіз наукової літератури з питань діагностики нейроборреліозу. За результатами досліджень багатьох авторів, клінічна картина змінюється залежно від стадії захворювання, і нейроборреліоз діагностують у 25 % пацієнтів із хворобою Лайма. Клінічні прояви цього нерідкісного захворювання залежать від ураження неврологічних структур, що залучаються першими. Клінічна картина нейроборреліозу може імітувати інші захворювання, тому атипові симптоми можуть спричинити затримку чи неправильну діагностику.

Висновки. Захворюваність на нейроборреліоз, імовірно, набагато вища, ніж передбачали раніше. Обстеження спинномозкової рідини (виявлення специфічних антитіл IgM та IgG до *Borrelia burgdorferi*) має важливе значення для діагностики раннього та пізнього нейроборреліозу, оскільки успішне лікування раннього нейроборреліозу може запобігти тяжким наслідкам пізнього нейроборреліозу.

Ключові слова:

нейроборреліоз, рання діагностика, пізня діагностика.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 275-280

Сложности диагностики у пациентов с подозрением на нейроборрелиоз

И. М. Поясник

Нейроборрелиоз – инфекция, вызванная спирохетами, может поражать периферическую или центральную нервную систему на ранних или поздних стадиях заболевания.

Цель работы – анализ современной научной литературы по вопросам клинических проявлений, диагностики раннего и позднего нейроборрелиоза Лайма.

Проведен анализ научной литературы, связанной с диагностикой нейроборрелиоза. Согласно исследованиям авторов, клиническая картина варьируется в зависимости от стадии заболевания, и нейроборрелиоз регистрируют у 25 % пациентов с болезнью Лайма. Клинические проявления этого нередкого расстройства зависят от поражения неврологических структур, которые вовлекаются в первую очередь. Полная клиническая картина нейроборрелиоза может имитировать другие заболевания, поэтому нетипичные симптомы могут привести к задержке или неправильной диагностике.

Выводы. Заболеваемость нейроборрелиозом, по-видимому, намного выше, чем предполагалось ранее. Исследование спинномозговой жидкости (обнаружение специфических антител IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi*) имеет важное значение для диагностики раннего и позднего нейроборрелиоза, поскольку успешное лечение раннего нейроборрелиоза может предотвратить тяжелые последствия позднего нейроборрелиоза.

Ключевые слова:

нейроборрелиоз, ранняя диагностика, поздняя диагностика.

Запорожский медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 275-280

Lyme borreliosis (LB) mainly exists between the 40th and 60th parallels of the northern hemisphere in line with the presence of its vectors. Although direct evidence is lacking, the increase in LB is very likely partially caused by the increase and spread of *Ixodes ricinus* populations

[1]. Tick suitable areas in Europe are expanding, particularly due to reforestation and other actions to restore and protect nature [2–5]. The current policy of some European countries is to create more green spaces in (sub)urban areas to improve human health and well-being, and to

mitigate the health risks such as heat wave, air pollution and flooding (Committee on Climate Change, 2014). It is important to realize, however, that these spaces may also enhance opportunities for contact between humans and *I. ricinus*, posing risks for acquiring tick-borne diseases [6–8].

Lyme neuroborreliosis (LNB) is a clinical manifestation of LB, which affects the central nervous system (CNS) and peripheral nervous system (PNS) caused by spirochetes of the genus *Borrelia burgdorferi* (Bb) sensu lato complex and spread by the bite of ticks of the genus *Ixodes* [9]. LNB is a controversial clinical conundrum: it can be cured with prompt and adequate care, but delayed diagnosis and treatment contribute significantly to the high mortality and morbidity rates associated with the disease. Diagnosis is challenging due to nonspecific presentation and the time-consuming cultures required for confirmation.

Aim

The aim is to analyze modern scientific literature on the issues of clinical manifestations, diagnostics of early and late Lyme neuroborreliosis.

Skin manifestations. In a substantial proportion of patients with LNB is preceded by skin manifestations. It is therefore vital to obtain a detailed history in order to establish probable exposure to *Ixodes* ticks in an endemic area at an appropriate time of year and to obtain appropriate and definitive laboratory confirmation. This is a point that should be strongly emphasized to avoid misdiagnosis and further complications [10].

Localised cutaneous early-stage infection. The skin around the infectious tick bite can become infected anywhere from 3 to 30 days after the tick bite occurs [1]. Erythema migrans (EM) lesion starts from a macule or papule and expands over a period of days to weeks to form a red or bluish-red patch, with or without central clearing. The advancing edge is typically distinct and is often intensely coloured but not markedly elevated [11]. If the diameter of the erythema is more than 5 cm, a diagnosis of erythema migrans can be made. The EM may be accompanied by fatigue, fever, headache, mild stiff neck, arthralgia and myalgia, but such symptoms are not indicative of LB if they occur in the absence of EM [1,12–14]. The diagnosis of EM is clinical.

Borrelial lymphocytoma (lymphadenosis benigna cutis, BL) is rare. It is a painless bluish-red nodule or plaque, usually found on the ear lobe, ear helix, nipple or scrotum and occurs more frequently in children (especially on the ear) than in adults [11]. Patients with BL are usually seropositive at the time of presentation. A small proportion of patients with initially negative results usually seroconverts within a short period [15]. Histology is required in case of diagnostic uncertainty to exclude cutaneous lymphoma or other malignancies. BL has a typical histological appearance with an intense polyclonal B-lymphocytic infiltrate [1,16].

Cutaneous late manifestations. Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) is almost exclusively seen in adults, predominantly women, though ACA-like lesions in children have been reported occasionally [17]. The disease can manifest itself in various organs after varying periods of

time, from months to years depending on the individual [1]. It is a long-lasting, usually progressive manifestation of LB, characterized by red or bluish-red lesions, usually on the extensor surfaces of the extremities. Initially there is a bluish-red discolouration, often with doughy swelling. Skin atrophy becomes more and more prominent later on. Fibroid nodules may develop over bony prominences and sclerodermic changes may develop in atrophic skin areas [1,11]. The lesion has a typical histological appearance with telangiectases, a patchy or band-like lymphocytic and plasma cell infiltrate, and a greater or lesser degree of skin atrophy, which, however, is not diagnostic per se [18]. Involvement of peripheral nerves is not uncommon, locally at the site of skin lesion, usually as large-fibre axonal polyneuropathy with predominantly mild sensory symptoms [19,20]. Serum IgG antibodies to *B. burgdorferi* are present in high concentrations [11].

Clinical features. Nerve structures are affected by spirochetes both in acute and late phase of the disease. A distinction between early (acute) and late (chronic) phase of LNB can be made. The acute phase occurs in less than 6 months after contacting an infected arthropod and chronic LNB sets in more than 6 months or even years later after the initial infection [21,22]. According to Steere, the frequency of neurological manifestations in case of LB is about 15–25 % [22].

Early Lyme neuroborreliosis. Neurological symptoms usually occur 1–12 (mostly 4–6) weeks after the tick bite, and mainly from July to December. Only 40–50 % of the patients can recall a tick bite, and 20–30 % report a local skin infection (erythema migrans) (stage I). More than 95 % can be classified as early LNB (stage II), identified as signs and symptoms lasting for <6 months [23].

Central nervous system disorders. Acute borrelia meningitis is the most common manifestation of early LNB. It often occurs in the secondary stage of the disease in approximately 20 % of untreated patients, being more common in children and adolescents; 16 % of all lymphocytic meningitis cases are represented by it. Acute borrelia meningitis is often associated with cranial neuritis (the most affected nerve is the facial nerve) and radiculoneuritis, resulting in Bannwarth syndrome or meningoradiculitis which is a typical manifestation of LNB [24,25].

Symptoms of meningitis are fever (38 °C), pain (myalgia, arthralgia, cutaneous hyperesthesia), intracranial hypertension syndrome, meningeal irritation (neck stiffness, positive Kerning sign). These symptoms are often nonspecific, of mild intensity; they may occur as isolated or accompanied by cranial radiculoneuropathy, nervous system manifestations (Bannwarth syndrome) as well as be associated with signs of brain injury (confusion, ataxic hemiparesis with cerebellar dysarthria, symptoms of parkinsonism, etc) [26,27].

Lyme encephalomyelitis is a uni- or multifocal inflammatory manifestation of the CNS. CNS damage may be isolated, but in most cases may be associated with the meningeal and peripheral one, with clinical manifestations of acute meningoencephalitis, acute meningoencephalomyelitis, and acute polyradiculoneuritis encephalomyelitis. Cerebromedullary manifestations are generally single phase, slowly progressive and the cerebral white matter is affected [28].

Manifestations of Lyme encephalomyelitis are usually described with low intensity and mild severity such as: isolated Babinski sign, transient disorders of the sphincters, sleep and memory disorders and behavioural changes. In severe cases, brain damage can produce seizures, mental confusion, agitation, hallucinatory delirium, chorea, hemiparesis, cerebellar ataxia, choreoathetosis, dystonia [29].

Sometimes radicular inflammation intensifies, which can cause mild or moderate symptoms of myelitis, in most cases with a clinical picture of encephalomyelitis or pure myelitis, which can simulate multiple sclerosis or spinal cord compression [30,31].

Peripheral nervous system disorders. Disorders of the cranial nerve. Frequency of cranial nerve injuries is estimated to be 30–40 % of the cases. The most common condition is uni- or bilateral facial nerve palsy, which often presents favorable evolution, recovery can be accomplished even without therapy in 1–2 months. Recovery takes several months rarely and in 10 % of the cases it may be incomplete. Cranial nerve disorder in case of LNB is more common at the second stage of the disease [32]. Other cranial nerves can also be involved, particularly the oculomotor and the trigeminal nerve, disorders of the VIII, IX, XII pairs of cranial nerves are also possible [22].

Radiculoneuritis occurs in approximately 1/3 of patients suffering from neurological disorders, accompanied by pleocytosis in cerebrospinal fluid (CSF) (85 % of cases) and cranial neuropathy (70 % of cases). Symptomatology comprises radicular pain, paresthesia and/or hyperaesthesia, which usually appear on average 30 days after the initial infection; typical regions of appearance are the lower and upper extremities [33]. Pain syndrome can start as acute or subacute in character, usually at the level of the body or proximal part of the limbs and can reach full intensity within hours to several days. Once started, pain can persist for weeks (6 weeks to 3–6 months) before spontaneous remission. Usually the pain syndrome has moderate intensity during the day, but it becomes exacerbated during the night; pain generally remains localized at the level of a dermatome or adjacent area, rarely becoming diffuse or pluriradicular. Although not specific and often responsible for insomnia, the nocturnal appearance of pain syndrome has major clinical significance [31].

Pain caused by radiculoneuritis is the first and in 20–25 % of patients the only one neurologic symptom of early LNB [31]. Physical examination may be normal or reveal hypoesthesia, muscle weakness and/or abolition of reflexes in the painful area or diffuse dysfunction. Radicular lesions may be accompanied or followed by unsteady paralytic peripheral or cranial nerve injury after a symptom-free interval of several weeks [34]. Etiological treatment, in comparison with the ineffectiveness of symptomatic therapy, has a beneficial effect on painful manifestations of the radicles. This favorable evolution of the post-antibacterial therapy, which generally occurs within 72 hours after onset, is an excellent argument in favor of the diagnosis of radiculoneuritis associated with LNB [33,35].

Peripheral motor nerve damage. Motor nerves damage, which is less common (20 % of cases) than sensory nerves damage, is responsible for asymmetric paralysis. It is more often localized proximal than distal in some muscle groups, which are responsible for amyotrophy. Physical

examination reveals diminished or abolished deep tendon reflexes in the area where paralysis or sometimes diffuse muscle damage occurs. The evolution of the disease can be prolonged and sequelae may appear. This type of paralysis often regresses in six to eight weeks [31,36].

Diagnosis. Almost all guidelines recommend CSF examination (cell count and protein) and search for intrathecal antibody production for the diagnosis of early LNB. Intrathecal production is the diagnostic gold standard, but has limitations such as low sensitivity at the very early stage of the disease and its persistence for years after eradication of the infection [35].

A pleocytosis in CSF is most frequently observed, with 10 to 1000 leukocytes/mm³, mainly lymphocytes and elevated protein [37]. According to the European Federation of Neurological Societies (EFNS) guidelines, a normal cell count or absence of leukocytes in European LNB is rare but possible – especially at the very early stage – in immunosuppressed patients or during LNB caused by *B. afzelii* [38].

The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on Lyme Borreliosis (ESGBOR) guidelines specify that the diagnostic sensitivity of the intrathecal synthesis is about 80 % in patients with shorter duration (< 6–8 weeks) of clinical disease and nearly 100 % with longer disease duration. The characteristic spectrum of bands, particularly in the IgG immunoblot, also provides evidence to divide the immune response into an early and a late stage. Antibodies against early phase antigens (e.g., VlsE, OspC, p41) are typically compatible with an early presentation (e.g., facial palsy) or a brief latent infection, whereas late phase antigens (e.g., p100, p17/p18) fit well with late presentations (e.g., arthritis, acrodermatitis chronica atrophicans) [39].

Regarding serum antibody detection, in case of a negative serology in serum and persisting suspicion of neuroborreliosis, antibody detection in serum should be newly performed (2–4 weeks later) to detect a potential seroconversion after a recent infection [9,10]. The National Institute for health and Care Excellence (NICE) guidelines also recommend to repeat the ELISA test and to perform an immunoblot test for patients with a negative ELISA test who have had symptoms for 12 weeks or more and for whom Lyme disease is still suspected [39,40].

Treatment. Adult patients with definite or possible early LNB with CNS manifestations (myelitis, encephalitis, vasculitis) should be treated with IV ceftriaxone (2 g daily) for 14 days [21].

Late Lyme neuroborreliosis. Less than 5 % have late LNB (stage III) with duration between 6 months and several years [35].

Late neurological complications are cerebral, spinal or cerebromedullary. The occurrence of late neurological manifestations after inoculation can vary in time. According to Logigian, this period varies from 6 months to 17 years, on average 5 years. Alterations in case of late LNB may be preceded by peripheral or central nervous manifestations of the early phase or on the contrary, which may be the first neurological complications of the disease [41,42].

Central nervous system disorders. Chronic lymphocytic meningitis is a relatively rare manifestation of the CNS in case of late LNB, which is characterized by asymptomatic evolution, usually discovered accidentally and most often

associated with late onset encephalitis [33]. Similar to lymphocytic meningitis, there are alterations in the CSF characterized by pleocytosis of several tens to several hundreds of elements (80–400 cells/mm³) with a modified biochemistry, increased values of CSF proteins 100–300 mg% and occasionally cytoalbuminologic dissociation and normal or slightly decreased glycochorrachia may be observed. Generally, high levels of immunoglobulins in the CSF are expressed; at this stage oligoclonal bands of immunoglobulin G (OCBs of IgG) are present and the intrathecal synthesis of anti-Bb antibodies is also evident [33].

Progressive borrelia encephalomyelitis is the best defined late LNB with neurological complications. Most cases of progressive borrelia encephalomyelitis have been reported in Europe [42]. Both sexes are equally affected, the average age of patients is 45 years, children are less affected than adults. There are several associated clinical aspects which occur gradually and with outbreaks, and sometimes undergo spontaneous regression. These manifestations can occur as disorders of higher cortical function of varying severity: impairment of memory and judgment, disturbances of attention, changes in character, apraxia, hallucinations, and dementia. Variations in alertness, mental confusion and even coma were also reported. In some patients may appear repetitive bouts of intense psychasthenia. Some authors reported focal disturbances (hemiparesis, hemianopia, cerebellar ataxia, parkinsonism), seizures and facial nerve palsy (mainly unilateral). The clinical picture and outbreaks of progressive borrelia encephalomyelitis can simulate multiple sclerosis or stroke. Spinal cord is affected in 50 % of the cases, mainly under the form of progressive spastic paraparesis or quadriparesis followed by bladder dysfunction [43–45].

Lyme encephalopathy occurs as a neuropsychiatric disorder several months or years after the time of infection with Bb, and is classified as late stage LNB [46]. It is a cognitive disorder of moderate severity that mostly affects memory and learning, occasionally followed by psychiatric symptoms or drowsiness, which cannot be associated with neurological pathology signs or any modifications revealed by medical imaging [47,48].

Peripheral nervous system disorders. Polyneuropathy and neuropathy associated with sclerotic lesions. Many patients with late LNB present a mild form of multifocal polyneuropathy which is different from early onset meningeal polyneuritis, because it does not improve spontaneously. The most common symptoms are limb paraesthesia, which are often intermittent, asymmetric, focal, affecting both the lower and upper limbs; rarely, radicular pain can also be present. A quarter of these patients presented carpal tunnel syndrome too. Distal paraesthesia generally occurs in the median nerve distribution and it is exacerbated by night-time or the use of hands; this condition is bilateral in 2/3 of the cases. The presence of physical signs in case of neuropathy is rare [20,42,43,49]. Symptoms are accompanied by objective changes – suppressed deep tendon reflexes and/or atrophies; these symptoms are usually asymmetric and more intense in the affected skin area.

Late LNB must be considered when chronic lymphocytic meningitis or meningoencephalitis is diagnosed, especially if they are associated with peripheral cranial neuropathy or radiculoneuropathy [50].

Diagnosis. A two-tier serology in blood and CSF is recommended to demonstrate intrathecal antibody production [35,40]. A serological test in blood and CSF and an intrathecal antibody production (antibody index, AI) are almost always positive in late neuroborreliosis, and in case of peripheral neuropathy associated with ACA. The diagnostic sensitivity of the AI is about 80% in patients with shorter duration (<6–8 weeks) of clinical disease and nearly 100% when the disease duration is longer. Tests can remain positive for months after a well-conducted treatment. Most guidelines therefore do not recommend these tests to assess healing [38,49,50].

A lymphocytic pleocytosis in CSF, a moderately elevated level of protein, and a normal glucose level are often observed [39]. Radiological abnormalities in white matter are described in late neuroborreliosis: typical areas of inflammation with increased signal in T2 and fluid attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging and enhancement following contrast product administration [48]. A CSF polymerase chain reaction (PCR) test is not recommended by the EFNS guidelines at this stage because of poor sensitivity and specificity [38,50].

Treatment. Adult patients with definite or possible late LNB with peripheral neuropathy and ACA should be treated with oral doxycycline (200 mg daily) or IV ceftriaxone (2 g daily) for 3 weeks.

Adult patients with definite or possible late LNB with CNS manifestations (myelitis, encephalitis, vasculitis) should be treated with IV ceftriaxone (2 g daily) for 3 weeks [21,39].

Diagnostic criteria

Possible LNB

- typical clinical features (cranial nerve deficits, meningitis/meningoradiculitis, focal neurological deficits);
- Borrelia-specific IgG and/or IgM antibodies in the serum (in very early stages of the disease, the serology may not [yet] be positive);
- CSF findings unavailable, or no lumbar puncture performed;
- exclusion of other possible causes.

Probable LNB

- as in possible LNB (above) and, additionally:
- inflammatory CSF syndrome with lymphocytic pleocytosis, blood-CSF barrier disruption, and intrathecal immunoglobulin synthesis.

Definite LNB

- as in probable LNB (above) and, additionally:
- intrathecal synthesis of Borrelia-specific antibodies (positive IgG and/or IgM antibody index in CSF) or
- positive Borrelia detection by culture or by nucleic acid demonstration via PCR in CSF [39,50].

Conclusions

The incidence of Lyme disease seems to be much higher than previously assumed that might be attributed to occupational exposure, leisure time activities and climate change affecting pathogen transmission. With increasing travel to endemic areas, LNB has become an international problem. Laboratory methods (namely serological tests) are essential for diagnosing LNB, but only when performed according to the guidelines of scientific medical societies, as successful

treatment of early LNB can prevent the expensive and devastating consequences of late LNB.

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

Надійшла до редакції / Received: 09.07.2019
Після доопрацювання / Revised: 01.08.2019
Прийнято до друку / Accepted: 19.08.2019

Information about author:

Poiasnyk I. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-6965-8631

Відомості про автора:

Поясник І. М., канд. мед. наук, асистент каф. неврології та нейрохірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Поясник И. М., канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии и нейрохирургии, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

References

- Hofmann, H., Fingerle, V., Hunfeld, K. -P., Huppertz, H. -I., Krause, A., Rauer, S., Ruf, B., & Consensus group. (2017). Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. *GMS German Medical Science*, 15, Article Doc14. <https://doi.org/10.3205/000255>
- Sprong, H., Hofhuis, A., Gassner, F., Takken, W., Jacobs, F., van Vliet, A. J. H., van Ballegooijen, M., van der Giessen, J., & Taku-mi, K. (2012). Circumstantial evidence for an increase in the total number and activity of borrelia-infected ixodes ricinus in the Netherlands. *Parasites & Vectors*, 5, Article 294. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-294>
- Ruyts, S. C., Ampoorter, E., Coipan, E. C., Baeten, L., Heylen, D., Sprong, H., Matthysen, E., & Verheyen, K. (2016). Diversifying forest communities may change Lyme disease risk: extra dimension to the dilution effect in Europe. *Parasitology*, 143(10), 1310-1319. <https://doi.org/10.1017/S0031182016000688>
- Hobbs, R. (2009). Woodland restoration in Scotland: Ecology, history, culture, economics, politics and change. *Journal of Environmental Management*, 90(9), 2857-2865. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2007.10.014>
- Kauppi, P. E., Ausubel, J. H., Fang, J., Mather, A. S., Sedjo, R. A., Waggoner, P. E. (2006). Returning forests analyzed with the forest identity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(46), 17574-17579. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608343103>
- Hansford, K. M., Fonville, M., Gillingham, E. L., Coipan, E. C., Pietsch, M. E., Krawczyk, A. I., Vaux, A. G. C., Cull, B., Sprong, H., & Medlock, J. M. (2017). Ticks and Borrelia in urban and peri-urban green space habitats in a city in southern England. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 8(3), 353-361. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2016.12.009>
- Paul, R. E. L., Cote, M., Le Naour, E., & Bonnet, S. I. (2016). Environmental factors influencing tick densities over seven years in a French suburban forest. *Parasites & Vectors*, 9(1), Article 309. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1591-5>
- Vourc'h, G., Abrial, D., Bord, S., Jacquot, M., Masségia, S., Poux, V., Pisanu, B., Bailly, X., & Chapuis, J. -L. (2016). Mapping human risk of infection with Borrelia burgdorferi sensu lato, the agent of Lyme borreliosis, in a periurban forest in France. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 7(5), 644-652. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2016.02.008>
- Stanek, G., Fingerle, V., Hunfeld, K. -P., Jaulhac, B., Kaiser, R., Krause, A., Kristoferitsch, W., O'Connell, S., Ornstein, K., Strle, F., & Gray, J. (2011). Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(1), 69-79. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x>
- Borchers, A. T., Keen, C. L., Huntley, A. C., & Gershwin, M. E. (2015). Lyme disease: A rigorous review of diagnostic criteria and treatment. *Journal of Autoimmunity*, 57, 82-115. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.09.004>
- Stanek, G., O'Connell, S., Cimmino, M., Aberer, E., Kristoferitsch, W., Granström, M., Guy, E., & Gray, J. (1996). European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wiener klinische Wochenschrift*, 108(23), 741-747.
- Strle, F., Nelson, J. A., Ruzic-Sabljic, E., Cimperman, J., Maraspin, V., Lotric-Furlan, S., Cheng, Y., Picken, M. M., Trenholme, G. M., & Picken, R. N. (1996). European Lyme Borreliosis: 231 Culture-Confirmed Cases Involving Patients with Erythema Migrans. *Clinical Infectious Diseases*, 23(1), 61-65. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.1.61>
- Strle, F., Videcnik, J., Zorman, P., Cimperman, J., Lotric-Furlan, S., & Maraspin, V. (2002). Clinical and epidemiological findings for patients with erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. *Wiener klinische Wochenschrift*, 114(13-14), 493-497.
- Nadelman, R. B. (2015). Erythema Migrans. *Infectious Disease Clinics of North America*, 29(2), 211-239. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.001>
- Maraspin, V., Cimperman, J., Lotric-Furlan, S., Ruzic-Sabljic, E., Jurca, T., Picken, R. N., & Strle, F. (2002). Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients. *Wiener klinische Wochenschrift*, 114(13-14), 515-523.
- Asbrink, E., & Hovmark, A. (1988). Early and Late Cutaneous Manifestations in Ixodes-borne Borreliosis (Erythema Migrans Borreliosis, Lyme Borreliosis). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 539(1), 4-15. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb31833.x>
- Müllegger, R. R., & Glatz, M. (2008). Skin Manifestations of Lyme Borreliosis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 9(6), 355-368. <https://doi.org/10.2165/0128071-200809060-00002>
- Brehmer-Andersson, E., Hovmark, A., & Asbrink, E. (1998). Acrodermatitis Chronica Atrophicans: Histopathologic Findings and Clinical Correlations in 111 Cases. *Acta Dermato-Venereologica*, 78(3), 207-213. <https://doi.org/10.1080/000155598441558>
- Kristoferitsch, W., Sluga, E., Graf, M., Partsch, H., Neumann, R., Stanek, G., & Budka, H. (1988). Neuropathy Associated with Acrodermatitis Chronica Atrophicans Clinical and Morphological Features. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 539(1), 35-45. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb31836.x>
- Kindstrand, E., Nilsson, B. Y., Hovmark, A., Nennesmo, I., Pirskanen, R., Solders, G., & Asbrink, E. (2000). Polyneuropathy in late Lyme neuroborreliosis – a clinical, neurophysiological and morphological description. *Acta Neurologica Scandinavica*, 101(1), 47-52.
- Mygland, A., Ljøstad, U., Fingerle, V., Rupprecht, T., Schmutzhard, E., & Steiner, I. (2009). EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *European Journal of Neurology*, 17(1), 8-16. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x>
- Steere, A. C. (2001). Lyme Disease. *New England Journal of Medicine*, 345(2), 115-125. <https://doi.org/10.1056/nejm200107123450207>
- Halperin, J. J. (2015). Nervous System Lyme Disease. *Infectious Disease Clinics of North America*, 29(2), 241-253. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.002>
- Ogrinc, K., Lusa, L., Lotric-Furlan, S., Bogovič, P., Stupica, D., Cerar, T., Ružič-Sabljic, E., & Strle, F. (2016). Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. *Clinical Infectious Diseases*, 63(3), 346-353. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw299>
- Molins, C. R., Ashton, L. V., Wormser, G. P., Andre, B. G., Hess, A. M., Delorey, M. J., Pilgald, M. A., Johnson, B. J., Webb, K., Islam, M. N., Pegalajar-Jurado, A., Molla, I., Jewett, M. W., & Belisle, J. T. (2017). Metabolic differentiation of early Lyme disease from southern tick-associated rash illness (STARI). *Science Translational Medicine*, 9(403), Article eaal2717. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal2717>
- Ljøstad, U., Skarpaas, T., & Mygland, A. (2007). Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. *European Journal of Neurology*, 14(8), 873-876. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01799.x>
- Hammers-Berggren, S., Hansen, K., Lebech, A. -M., & Karlsson, M. (1993). Borrelia burgdorferi-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis. *Neurology*, 43(1 Pt. 1), 169-175. https://doi.org/10.1212/wnl.43.1_part_1.169
- O'Connell, S. (2010). Lyme borreliosis: current issues in diagnosis and management. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 23(3), 231-235. <https://doi.org/10.1097/qco.0b013e32833890e2>
- Skogman, B. H., Croner, S., Nordwall, M., Eknefelt, M., Emerudh, J., & Forsberg, P. (2008). Lyme Neuroborreliosis in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 27(12), 1089-1094. <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e32817fd423>
- Skeie, G. O., Eldøen, G., Skeie, B. S., Midgard, R., Kristoffersen, E. K., & Bindoff, L. A. (2007). Opsoclonus myoclonus syndrome in two cases with neuroborreliosis. *European Journal of Neurology*, 14(12), Article e1-e2. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01959.x>
- Țilea, B., Bălașa, R., Fodor, A., & Țilea, I. (2016). Diagnosis and Treatment Algorithm in Lyme Neuroborreliosis. *Acta Medica Marisiensis*, 62(1), 121-127. <https://doi.org/10.1515/amma-2015-0125>

- [32] Wormser, G. P., Dattwyler, R. J., Shapiro, E. D., Halperin, J. J., Steere, A. C., Klempner, M. S., Krause, P. J., Bakken, J. S., Strle, F., Stanek, G., Bockenstedt, L., Fish, D., Dumler, J. S., & Nadelman, R. B. (2006). The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 43(9), 1089-1134. <https://doi.org/10.1086/508667>
- [33] Halperin, J. J. (1995). Neuroborreliosis. *The American Journal of Medicine*, 98(4 Suppl. 1), 52S-59S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80044-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80044-8)
- [34] Sprong, H., Azagi, T., Hoornstra, D., Nijhof, A. M., Knorr, S., Baarsma, M. E., & Hovius, J. W. (2018). Control of Lyme borreliosis and other Ixodes ricinus-borne diseases. *Parasites & Vectors*, 11(1), Article 145. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2744-5>
- [35] Ljøstad, U., Skogvoll, E., Eikeland, R., Midgard, R., Skarpaas, T., Berg, A., & Mygland, A. (2008). Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology*, 7(8), 690-695. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70119-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70119-4)
- [36] Kruger, H., Reuss, K., Pulz, M., Rohrbach, E., Pflughaupt, K. -W., Martin, R., & Mertens, H. G. (1989). Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a follow-up study of 72 patients over 27 years. *Journal of Neurology*, 236(6), 322-328. <https://doi.org/10.1007/bf00314373>
- [37] Dersch, R., Toews, I., Sommer, H., Rauer, S., & Meerpohl, J. J. (2015). Methodological quality of guidelines for management of Lyme neuroborreliosis. *BMC Neurology*, 15, Article 242. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0501-3>
- [38] Dessau, R. B., van Dam, A. P., Fingerle, V., Gray, J., Hovius, J. W., Hunfeld, K. -P., Jaulhac, B., Kahl, O., Kristoferitsch, W., Lindgren, P. -E., Markowicz, M., Mavin, S., Ornstein, K., Rupprecht, T., Stanek, G., & Strle, F. (2018). To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(2), 118-124. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.025>
- [39] Taba, P., Schmutzhard, E., Forsberg, P., Lutsar, I., Ljøstad, U., Mygland, A., Levchenko, I., Strle, F., & Steiner, I. (2017). EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *European Journal of Neurology*, 24(10), 1214-e61. <https://doi.org/10.1111/ene.13356>
- [40] Oschmann, P., Dordorf, W., Hornig, C., Schäfer, C., Wellensiek, H. J., & Pflughaupt, K. W. (1998). Stages and syndromes of neuroborreliosis. *Journal of Neurology*, 245(5), 262-272. <https://doi.org/10.1007/s004150050216>
- [41] Mygland, A., Skarpaas, T., & Ljøstad, U. (2006). Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *European Journal of Neurology*, 13(11), 1213-1215. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01395.x>
- [42] Topkian, R., Stieglbauer, K., Nussbaumer, K., & Aichner, F. T. (2008). Cerebral Vasculitis and Stroke in Lyme Neuroborreliosis. *Cerebrovascular Diseases*, 26(5), 455-461. <https://doi.org/10.1159/000155982>
- [43] Charles, V., Duprez, T. P., Kabamba, B., Ivanoiu, A., & Sindic, C. J. M. (2007). Poliomyelitis-like syndrome with matching magnetic resonance features in a case of Lyme neuroborreliosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(10), 1160-1161. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.121103>
- [44] Beuchat, I., Dunet, V., Meylan, P., & Du Pasquier, R. (2018). Late Lyme neuroborreliosis with chronic encephalomyelitis. *Neurology*, 91(13), 627-628. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000006252>
- [45] Schwenkenbecher, P., Pul, R., Wurster, U., Conzen, J., Pars, K., Hartmann, H., Sühs, K.-W., Sedlacek, L., Stangel, M., Trebst, C., & Skripuletz, T. (2017). Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), Article 90. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2112-z>
- [46] Kristoferitsch, W., Abouleine-Djamshidian, F., Jecel, J., Rauschka, H., Rainer, M., Stanek, G., & Fischer, P. (2018). Secondary dementia due to Lyme neuroborreliosis. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 130(15-16), 468-478. <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1361-9>
- [47] Miklosy, J. (2012). Chronic or Late Lyme Neuroborreliosis: Analysis of Evidence Compared to Chronic or Late Neurosyphilis. *The Open Neurology Journal*, 6(Suppl. 1), 146-157. <https://doi.org/10.2174/1874205x01206010146>
- [48] Lindland, E. S., Solheim, A. M., Andreassen, S., Quist-Paulsen, E., Eikeland, R., Ljøstad, U., Mygland, A., Elsaïs, A., Nygaard, G. O., Lorentzen, A. R., Harbo, H. F., & Beyer, M. K. (2018). Imaging in Lyme neuroborreliosis. *Insights into Imaging*, 9(5), 833-844. <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0646-x>
- [49] Halperin, J., Luft, B. J., Volkman, D. J., & Dattwyler, R. J. (1990). Lyme neuroborreliosis: Peripheral nervous system manifestations. *Brain*, 113(4), 1207-1221. <https://doi.org/10.1093/brain/113.4.1207>
- [50] Rauer, S., Kastenbauer, S., Fingerle, V., Hunfeld, K. -P., Huppertz, H. -I., & Dersch, R. (2018). Lyme neuroborreliosis. *Deutsches Arzteblatt Online*, 115(45), 751-756. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0751>

Clinical cases of atypical and severe botulism

O. L. Ivakhiv^{A,E,F}, N. U. Vyshnevskaya^{*B,C,D}

I. Horbachevsky Ternopil National 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

The aim of the work was to present two clinical cases of botulism: the atypical course and the severe course with late administration of heptavalent botulinum antitoxin, which still had a significant positive clinical effect and contributed to a faster recovery of patients.

The modern scientific literature regarding botulism was analyzed, hospital records of patients with botulism were presented.

Conclusions. Characteristic symptoms of botulism are sometimes absent, for example, the inability to read the fine print, which is a significant challenge in diagnosing the disease. Atonic tetraparesis, dysmetabolic polyneuropathy of the lower extremities may be occasionally developed as a complication of botulism. In suspected case of botulism, even with a fuzzy epidemiological anamnesis and an unusual clinical picture, a targeted, specific examination and immediate administration of antitoxins are indicated. The heptavalent botulinum antitoxin has a significant clinical effect, contributes to recovery even at the late stages of a patient hospitalization.

Key words:

botulism, ophthalmoplegia, diagnosis, antitoxins, treatment.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (2), 281-286

*E-mail:

vyshnevskaya@tdmu.edu.ua

Клінічні випадки нетипового та тяжкого перебігу ботулізму

О. Л. Івахів, Н. Ю. Вишневіська

Мета роботи – описати два випадки ботулізму: перший з атиповим перебігом недуги, другий – з тяжким перебігом і пізнім введенням гептавалентного ботулінічного антитоксину, що врешті дало помітний позитивний клінічний ефект і сприяло швидшому одужанню пацієнтів.

Здійснили аналіз та узагальнення відомостей сучасної наукової літератури про ботулізм, вивчили медичні картки стаціонарних хворих на ботулізм.

Висновки. При ботулізмі іноді відсутні характерні симптоми, наприклад, неможливість читати дрібний шрифт, що суттєво утруднює діагностику недуги. Млявий тетрапарез, дисметаболическа полінейропатія нижніх кінцівок часом можуть виникати як ускладнення ботулізму. Якщо є припущення про наявність ботулізму, навіть при нечіткому епідеміологічному анамнезі та нетиповій клінічній картині, показане цілеспрямоване специфічне обстеження та негайне введення антитоксинів. Навіть у пізні терміни надходження пацієнта у стаціонар введення гептавалентного ботулінічного антитоксину має виражену клінічну ефективність, сприяє одужанню.

Ключові слова:

ботулізм, офтальмоплегічний синдром, діагностика, антитоксин, лікування.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 281-286

Клинические случаи нетипичного и тяжелого течения ботулизма

О. Л. Ивахив, Н. Ю. Вишневская

Цель работы – представить два случая ботулизма: первый с атипичным течением болезни, второй – с тяжелым течением и поздним введением гептавалентного ботулинического антитоксина, что все же имело заметный положительный клинический эффект и способствовало более быстрому выздоровлению пациентов. Проведен анализ и обобщение данных современной научной литературы о ботулизме, изучены медицинские карты стационарных больных с ботулизмом.

Выводы. При ботулизме иногда отсутствуют характерные симптомы, например, невозможность читать мелкий шрифт, что существенно затрудняет диагностику болезни. Вялый тетрапарез, дисметаболическая полинейропатия нижних конечностей иногда могут возникать как осложнение ботулизма. При подозрении на ботулизм, даже при нечетком эпидемиологическом анамнезе и нетипичной клинической картине, показано целенаправленное специфическое обследование больного и немедленное введение антитоксина. Даже в поздние сроки поступления пациента в стационар введение гептавалентного ботулинического антитоксина имеет выраженную клиническую эффективность, способствует выздоровлению.

Ключевые слова:

ботулизм, офтальмоплегический синдром, диагностика, антитоксин, лечение.

Запорожский медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 281-286

Botulism is an acute form of poisoning with a severe damage to nervous system with disturbances of vision, swallowing, speech, intestinal motility, a weakness of skeletal and smooth muscle, caused by the neurotoxin produced by *Clostridium botulinum* (serotypes A, B, C1, C2, D, E, F, G). Different serotypes of *Clostridium botulinum* are distributed in different areas. Foodborne botulism, attributed to A, B, or E toxin, is most frequently found in Ukraine. More often there is foodborne botulism, but wound (in injecting drug users

and newborns) [1–3], iatrogenic (when applying botulotoxin for cosmetic procedures, treatment of muscle contracture or endoscopic administration in achalasia) [4,5] and inhalation botulism [1] are also reported. Botulinum neurotoxins can be used as biological weapons [1,2].

Every year, tens of thousands of botulism cases are registered in the world, but the actual incidence is much higher. Botulism occurs much more often in countries where home-preserved vegetables, fruits, fish, meat and

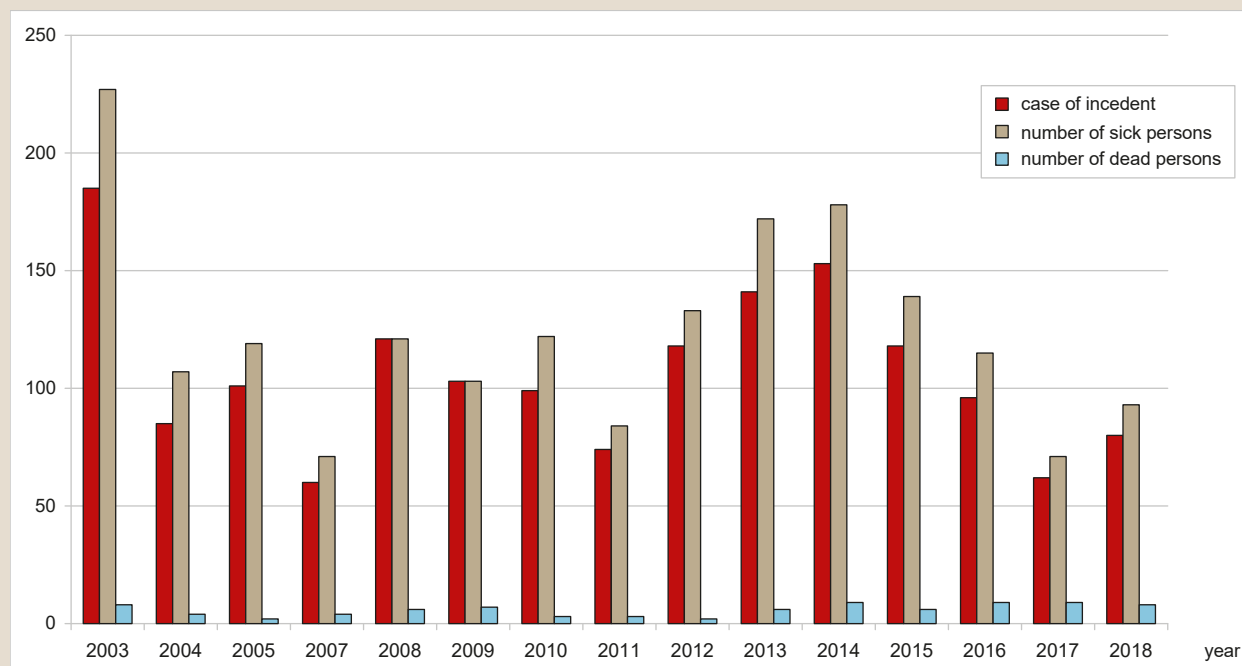


Fig. 1. A dynamic of morbidity associated with botulism in Ukraine.

cheese products are traditionally cooked [6], often with a violation of the appropriate technology. There are also known group diseases when using products manufactured by industrial enterprises (commercial and restaurant food in vacuum packaging, including products in hermetically sealed cans) [7].

In some cultures, such as among the indigenous people of Alaska, preferred food preparation practices involving fish fermentation commonly lead to botulism [8]. In China, homemade fermented beans are the leading cause [9]. Commercial foods and restaurants are still occasional sources [10]. In the US, 263 cases of foodborne botulism occurred from 1990 to 2000 (17–43 cases per year) [11]. In 2014, 15 cases of foodborne intoxication were reported in the US. [12]. Foodborne botulism is uncommon in the UK [13]. More cases are seen in Southern and Eastern Europe, where it is more common to preserve foods at home [14]. In England and Wales between 1980 and 2013, there were 36 Health Protection Agency (HPA) reported cases of foodborne botulism including 3 deaths. Of these cases, an outbreak occurred in 1989 with 26 cases and one fatality associated with the consumption of contaminated hazelnut yoghurt [15].

In Ukraine, the epidemic situation with respect to botulism remains unsatisfactory. So, from 225 (2003) to 70 (2007) cases of botulism were registered annually from 2003 to 2018. As of 1.10.2018, 93 patients with botulism were registered in Ukraine, 8 of them died. The dynamic of morbidity associated with botulism in Ukraine is shown in the diagram (Fig. 1).

Aim

The aim of the study was to present two clinical observations of botulism: the atypical course and the severe course with late administration of heptavalent botulinum antitoxin, which

still had a significant positive clinical effect and contributed to a faster recovery of patients.

Materials and methods

The modern scientific literature regarding botulism was analysed and our own clinical observations were presented.

Case presentation 1

A patient K., 36 years old (case history 1/5476), a resident of a village, a teacher, was hospitalized in the infectious department of the Berezhany Central District Hospital (CDH) on 10.17.2017 on day 3 of the illness with complaints about general weakness, severe mouth dryness, dysphonia, dysarthria, difficulty swallowing, vision impairment, dizziness, urinary retention.

She got sick on 15.10.17, about 10 p.m., with sudden-onset multiple vomiting and diarrhea. The following day, body temperature increased to 38.4 °C, followed by dizziness, dry mouth, difficulty swallowing, blurred vision and diplopia. She sought medical help and was hospitalized with a suspicion of botulism in CDH on 17.10 at 00 a.m. Due to the patient's severe condition, a consultant-infectionist was called, a magnetic resonance imaging of the head was recommended, and blood was taken on a biological test. However, focal or diffuse lesions, mass lesions, traumatic brain damage were not detected. On 18.10.17, about 5 p.m., the patient was hospitalized in the infectious department of the Ternopil City Municipal Emergency Hospital (TCMEH) with suspicion of botulism, enterovirus infection, meningoencephalitis. Heptavalent botulinum antitoxin (HBAT) was administered immediately.

According to epidemiological anamnesis, the disease occurred a few hours after a feast; meals were cooked by

the patient: smoked ham, baked fish, herring, and smoked sausages in a vacuum package. She ate food with her family. In addition, the housewife tasted the ham from the freezer, but she did not like it and nobody else ate it. Everyone around was healthy. Leftovers of food were not laboratory tested. The patient has suffered from myopia since childhood.

Upon admission to TCMEH, the general condition of the patient was severe. Skin and mucous were clean, the face was pale, herpes labialis. She had the expressed dryness of the oral cavity mucous and tongue. Dilated pupils were minimally reactive to light, anisocoria OD>OS, horizontal nystagmus and moderate bilateral ptosis were observed. There was no diplopia. Convergence was reduced, but she read the fine print. The throat reflex was decreased. There was difficulty swallowing solid food.

Pulse was 98 per 1 minute, rhythmic. Blood pressure was 120/80–80/50 mm Hg. The heart activity was rhythmic too. Breathing in the lungs was vesicular, somewhat weakened. Abdomen was soft, moderately painful on palpation, with active peristalsis. The liver was soft, elastic and tender, palpated 0.5–1.0 cm below the right costal margin. The spleen was not palpable. Meningeal signs were absent. Urination was normal. The patient had defecated last time on 16.10.17.

At 8 p.m., the patient started developing signs of respiratory distress (tachypnoe up to 24 per 1 min) and she was transferred to the department of intensive care. On arrival, there were such symptoms as abdominal and lower back pain, nausea, diplopia, moderate bloating, decreased intestinal peristalsis. Intravenous infusion therapy was adjusted, nasogastric tube, urinary catheter were inserted. The treatment was administered: denicef, reosorbilact, glycosteryl, Hartmann solution, enterosgel through the tube, dexamethasone, nexium, L-lysine escinate, lasix, purified sodium bicarbonate enema.

Hepatosplenomegaly and signs of pancreatitis were detected in ultrasonographic examination of the abdominal cavity. The results of the other instrumental and laboratory methods of investigation were without peculiarities.

On 19.10.17 at 9.30 a.m., the Consilium formulated the diagnosis: a suspicion of botulism, a severe course with pronounced ophthalmoplegic and nasoglossopharyngeal syndromes. Meningoencephalitis of unclear genesis. Metabolic cardiomyopathy. On the examination: weakness of neck flexor muscles, the Kernig's sign was negative.

Around 11 a.m., a lumbar puncture was performed with diagnostic purpose, liquor was taken for examination (indicators of liquor were in the normal range). Later, from 12.30 to 2 p.m., HBAT (A, B, C, D, E, F, G) was administered intravenously according to the manufacturer's instructions via infusomat, slowly (it had only been received on the 5th day of illness!).

On the same day, the patient was examined by an ophthalmologist: reduced pupillary light response, initial cataract, angiospasm of the retina of both eyes, and by an ENT specialist: dryness and hyperemia of the mucous of the mouth and tongue, decreased mobility of the soft palate. Diagnosis: Botulism? Acute pharyngitis, right-sided lymphadenitis. She was examined by a neurologist: dysmetabolic polyneuropathy of the lower extremities, indolent ataxia.

On 20.10.17, a positive result of the biological test was obtained (Botulinum toxin neutralization reaction in white mice) – botulinum toxin type B was revealed, that confirmed the clinical diagnosis of botulism.

Despite the administration of HBAT, intermittent diplopia, anisocoria, mydriasis, ptosis, decreased photoreaction, snuffing voice, and other neurological symptoms remained.

On 24.10.17, with some improvements in the general condition of the patient, severe pharyngitis and right-sided submandibular lymphadenitis were revealed. According to the ultrasound, both parotid salivary glands were without pathological changes, homogeneous, not enlarged; an enlarged hypoechogenic lymph node of 14 × 30 mm in the right area of the lower jaw angle was seen; single unchanged neck lymph nodes up to 12 mm in size were visualized bilaterally.

On 25.10.17 the patient was transferred to the infectious department. General condition was moderately severe. On 24.10–1.11, the examination revealed a sore throat, moderate general weakness, elevated body temperature (37.4–38.2 °C within 5 days), purulent pharyngitis, candidiasis, painful submandibular lymph nodes up to 3 cm in diameter. Liver +2 cm, soft, elastic, non-tender. Defecation was normal. On 30.10, a gynecologist diagnosed candidal colitis. Candida fungi were identified in the oropharynx.

With the expansion of the regimen (from 7.11), the lower extremities weakness, a tingling of the left leg, a walking spasm worsened. Ataxic gait was noted. Strength was preserved in all groups of limb muscles. Tendon and periosteal reflexes of the lower extremities were D=S, tone in the limbs was reduced. The arm strength was 3.5–4.0 points, the footsteps strength – 3 points. There was a hypoalgesia in the distal parts of the extremities, slurred speech. The diagnosis was made: botulism (type B), complicated by flaccid tetraparesis (upper and lower extremity moderate weakness), dysmetabolic polyneuropathy of the lower extremities.

The patient received treatment: bed regime, dietary menu number 4, 1 dose HBAT (A, B, C, D, E, F, G); detoxification therapy – glucose, cytoflavin, reosorbilact, dexamethasone 8 mg, glycosteryl, Hartmann solution; antibiotics (ceftriaxone, levofloxacin, azithromycin, diflucan); MaxiSorb, B vitamins, proserin, berlilon, proxyum, tyvortin, thiotriazoline, valargin, neuromidine, ATP, lacium, denizef, enterosgel (through a tube), nexium, lasix, L-lysine escinate.

On 20.11.17, the patient was transferred to the neurological department for further rehabilitation, where she was until 7.12.17. During her being there, she had weakness in the arms and legs, walking difficulty, numbness of the left foot, pain in all trunk and extremity muscles, headache, dizziness, grey-out, general weakness, rapid fatigability, and intermittent fever. In the neurological status she had: palpebral fissure and pupils D=S, active pupillary reaction to light, eye movements were in all cardinal directions, slightly sensitive trigeminal points bilaterally, nasolabial folds D=S, the tongue was in midline. She had mild dysphagia, dysarthria, dysphonia. Throat reflexes were saved. The uvula was turned to the right. Upper extremity deep tendon and periosteal reflexes were hypoactive, D=S; abdominal – moderately active, D=S; knee and Achilles tendon reflexes – poor, D=S; brisk sole reflex, D=S. Mild foot hyperesthesia. The arm muscular strength was reduced to 4 points,

the proximal lower extremity strength was 3.0–3.5 points. The legs were tender to palpation. The Strumpell's sign was (+) bilaterally. Vibration sensation in limbs was 10–12 sec. She did coordinate tests well. Treatment was prescribed: neurobion, actovegin, mediator, keltikan, tiocetam. The dynamics of neurological symptomatology was insignificant; the condition was considered as a complication of botulism. In total, she spent in the hospital 50 bed-days.

Case presentation 2

Patient Ch., 62 years old (case history 2/343), inhabitant of city, was hospitalized in the infectious department of TCCEH on March 4 2019, on the 5th day of the illness with complaints of general weakness, severe mouth dryness, dysphonia, dysarthria, difficulty swallowing, vision impairment – diplopia and cloudy vision, constipation.

He became ill suddenly at night on 28.02.19 with nausea and multiple vomiting followed by diarrhea a few hours later. On the next day, he presented a general weakness, dizziness, the body temperature was normal. Only on 3.03.2019, the patient developed severe mouth dryness, difficulty swallowing and voice changes (hoarse, nasal), there was diplopia, blurred vision. He sought medical help only on 4.03.2019, as he could not swallow. The patient was admitted to the infectious department with the suspicion of botulism. On admission, the blood was taken for a biological test and a stomach tube lavage was done. HBAT was ordered.

According to the epidemiological anamnesis, the disease occurred in a few hours after home-made pork pate consumption. As its taste appeared strange to him, he ate only half the canned food and throw out the rest in the garbage. He was the only one eating the meal.

The patient was admitted with extremely severe general condition. Skin and mucous membranes were clean without rash, skin sloughing of the shoulders and back, the face was pale. There was a severe dryness of the oral mucous membrane and tongue. Dilated pupils were minimally reactive to light, anisocoria OD>OS, strabismus were observed. Corneal reflex was absent. Nystagmus and ptosis were absent (these symptoms occurred only a day after hospitalization). Convergence and accommodation were reduced; he could not read the fine newspaper print and had diplopia.

Pharynx reflex was absent. He could swallow neither liquid nor solid food. Pulse was 98 per 1 minute. Blood pressure was 130/80 mm Hg. The activity of the heart was rhythmic. Breathing in the lungs was weak vesicular. The abdomen was soft, not painful to palpation, without peristalsis. The liver was soft, elastic and tender, palpated 1.0 cm below the right costal margin. The spleen was not palpated. Meningeal signs were absent. Urination was normal. The patient had defecated three days ago.

The diagnosis was made: Botulism, foodborne, ophthalmoplegic, phono-laryngoplegic syndromes, and severe course.

He was examined by the following specialists: neurologist, ophthalmologist and ENT, the latter diagnosed paralysis of the epiglottis, soft palate and vocal cords. Due to the severity of the patient's condition, he was transferred to an intensive care department. Intravenous detoxification infusion therapy was adjusted, nasogastric tube, urinary

catheter were inserted. Hepatosplenomegaly and signs of pancreatitis were detected in an ultrasonographic examination of the abdominal cavity. The results of the other instrumental and laboratory methods of examination were without peculiarities.

On 9.03.19, a positive result of the biological test (a reaction of botulinum toxin neutralization in white mice) was obtained – a toxin type B was revealed, that confirmed the clinical diagnosis of botulism. There were not significant deviations from the norm in the results of generally accepted laboratory studies.

On 5.03.2019, from 5 a.m. to 7 a.m. (on the 6th day of the illness), HBAT (A, B, C, D, E, F, G) was injected (according to the manufacturer's instruction). In 3–4 hours after the administration of HBAT, the patient's general state was improved, although the ophthalmic and neurological symptoms remained. In 2 days, the patient was transferred to the infectious department. The general condition was stable. Nasogastric tube feeding was discontinued a week after moving to a hospital. There was moderate general weakness and a little decrease in dryness of the oropharyngeal mucous, pupil reaction to light was better. Urination was unassisted, diuresis was normal, defecation was after cleansing enema.

The treatment was administered: bed regime, dietary menu number 4, loraxon (ceftriaxone), reosorbilact, Hartmann solution, glucose solution, enterosgel through the tube, dexamethasone, neuramidine, ATP, neurobion (group B vitamins), cleansing enema, HBAT (1 dose).

In 14 days after the treatment initiation, a significant positive dynamics of neurological and eyes changes was evident: palpebral fissure and pupils D=S, active pupillary reaction to light, eye movements were in all cardinal directions, nasolabial folds D=S, the moist tongue was in midline. He had mild dysphagia, dysarthria, dysphonia. Throat reflexes were saved. The uvula was slightly turned to the right. He was discharged in a satisfactory condition to the home under the supervision of a family doctor.

Discussion

The incubation period in foodborne botulism may be from several hours to 10 days, on average lasts 51.01 ± 4.78 hours [11], and in the wound – somewhat longer, 5–14 days. Most commonly, if the incubation period is shorter, the disease course is more severe. The incubation period was very short in both our patients – several (6–8) hours, so the disease was severe. However, for botulotoxin serotype E, this pattern is not always observed – the onset is usually gradual due to the need for pre-activation of protoxin by gastric enzymes.

Clinical manifestations of botulism are quite diverse, especially in the first hours and days of the disease, even in individuals with a group outbreak, which is largely caused by both the total infective dose and the type of toxin. The most common symptoms are dysphagia (48–66 %), proximal muscle weakness of upper and lower extremities (60–73 %), neck flexor muscle weakness (33 %), ophthalmoplegia (mydriasis, anisocoria, absence or sluggish reaction to light, convergence insufficiency) (53 %), bilateral ptosis (46 %), dysarthria (53–76 %), diplopia (32–40 %), blurred vision (33–40 %), and mouth dryness (20 %). In patients

with documented wound botulism, the pupils were reactive in 46 % [2,13,14]. Dizziness, rapid fatigability, nausea are also common for foodborne botulism [11]. Due to the polymorphism of symptoms, botulism is often diagnosed late.

The same clinical symptoms (described above) were present in our patients. The first examined patient complained of general weakness, severe mouth dryness, dysphonia, dysarthria, difficulty swallowing, vision impairment, dizziness. Thus, atypical variant of this botulism case was in the dissociation of ophthalmoplegic syndrome: in the presence of moderate ptosis, diplopia, mydriasis, anisocoria, accommodation insufficiency, the patient could read even the fine print and write.

The clinical symptoms of botulism in the second patient were typical too (general weakness, severe mouth dryness, dysphonia, dysarthria, difficulty swallowing, and constipation). But later on, there was a period of relative well-being, when only general weakness was observed, so the patient did not seek medical help, and such characteristic signs of botulism as vision impairment – diplopia and cloudy vision, mouth dryness and difficulty swallowing developed on the 4th day of the disease. Severe course of botulism resulted from a delay in seeking care and hospital admission only on the 5th day of the disease.

All patients with botulism and with suspicion of it, regardless of the condition severity, are the objects to immediate hospitalization, as the disease course and complications are fleeting and unpredictable, and the mortality rate is quite high now in case of delayed provision of medical aid.

Supportive care is the mainstay of therapy for botulism. Patients with suspected or confirmed botulism should undergo serial vital capacity assessments in the ICU. In addition, patients should be assessed for the adequacy of gag and cough reflexes, oropharyngeal secretions, oxygen saturation, and inspiratory force should be monitored. Mechanical ventilation should be considered for any patient with upper airway compromise (due to pharyngeal muscle paralysis) or a decline in vital capacity.

Gastric lavage may be attempted in adults regardless of the sick day. In the absence of an ileus, enemas or cathartic agents may be used to eliminate unabsorbed toxin from the gastrointestinal tract. Gastric lavage and/or enemas are not recommended in infants, as well as enterosorbent treatment to remove the toxin that has not yet been absorbed. These manipulations were also performed for our patients.

The only specific treatment for botulism is the administration of botulinum antitoxin. Antitoxin can arrest the progression of paralysis and reduce the duration of paralysis and requirement of mechanical ventilation. Antitoxin should be given early in the course of illness, ideally <24 h after onset of symptoms [16–18], because antitoxin neutralizes only toxin molecules that are yet unbound to nerve endings.

The potential for anaphylaxis, delayed allergic reactions (serum sickness), and lifelong sensitization to equine proteins, in addition to short half-lives, limits the use of antitoxins derived from equine plasma (such as HBAT) in the infant (<1 year) population [19].

Different countries may have different types available [13–15]. Infants <1 year of age should receive the intravenous botulinum immunoglobulin (human), also known as BabyBIG™. Human-derived botulinum immunoglobulin is preferred in the infant (<1 year) population because anti-

toxins derived from equine plasma (such as HBAT) have shorter half-life, and have been associated with anaphylaxis, delayed allergic reactions (serum sickness), and lifelong sensitization to equine proteins [19].

However, American clinicians negatively report on HBAT derived from the plasma of immune horses and administer it exceedingly rare; some authors point out that the use of these drugs in no serious case of the disease did not lead to rapid reversal of the process [20], therefore has limited therapeutic potential in the presence of sufficiently pronounced side effects. In addition, heterogeneous serums can also cause other dangerous complications that may outweigh their use [21], which suggests that glucocorticoids should be administered simultaneously with it. More promising and safe is the administration of human specific immunoglobulin or native homologous plasma [22]. Data from the Ministry of Health of Ukraine for the last 10 years show that when there was an intermittent availability of HBAT, the mortality rate from botulism was increased significantly – from 1.50 (2005) to 9.25 % (2017).

The late hospital admission of the patient (on the 3rd of the illness), the absence of HBAT (was administered only on the 5th day of the illness) may have contributed to the development of such rare complications as atonic tetraparesis (hand weakness, moderate weakness of the lower extremities), dysmetabolic polyneuropathy of the lower limbs that lasted more than 2 months in the first patient. A similar case of developing tetanus tetraparesis and respiratory paralysis in botulism was described by S. Wendt et al. (2017) [15].

Hence, the administration of HBAT should be as early as possible, but the cases described have demonstrated that even the late administration of specific antitoxin on the 5th day of the disease in the first case and on the 6th day of the disease in the second case had a significant positive therapeutic effect and contributed to the clinical recovery of the patients. Therefore, HBAT should be administered immediately upon the hospitalization to the clinic, regardless of the day of illness.

Standard therapy should also include antibiotics to inhibit the pathogen activity and toxin formation, especially with wound and infant botulism. It is advisable to use anticholinesterase drugs to improve neuromuscular conductivity, but it does not always produce the desired effect. The average cost of treatment for a patient with botulism in the US is estimated at 10 thousand dollars [23].

Conclusions

1. Characteristic symptoms of botulism are sometimes absent, for example, the inability to read the fine print, which is a significant challenge in diagnosing the disease.
2. Atonic tetraparesis, dysmetabolic polyneuropathy of the lower extremities may be occasionally developed as a complication of botulism.
3. In case of suspicion of botulism, even with a fuzzy epidemiological anamnesis and an unusual clinical picture, a targeted, specific examination and immediate administration of antitoxins are indicated.
4. The heptavalent botulinum antitoxin has a significant clinical effect, contributes to recovery even at the late stages of a patient hospitalization.

Prospects for further research. Knowledge about botulism and administration of the heptavalent botulinum antitoxin will allow practitioners to use up-to-date diagnostic and treatment methods in a timely manner for preventing complications and rapid elimination of toxins.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.05.2019
Після доопрацювання / Revised: 16.08.2019
Прийнято до друку / Accepted: 05.09.2019

Information about authors:

Ivakhiv O. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine.
Vyshnevskaya N. Yu., MD, PhD, Assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Івахів О. Л., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна.
Вишневська Н. Ю., канд. мед. наук, асистент каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна.

Сведения об авторах:

Ивахив О. Л., канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, кожными и венерическими болезнями, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина.
Вишневская Н. Ю., канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, кожными и венерическими болезнями, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина.

References

- [1] Jeffery, I. A., & Karim, S. (2017). *Botulism*. StatPearls. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459273/>
- [2] Schulte, M., Hamsen, U., Schildhauer, T. A., & Ramczykowski, T. (2017). Effective and rapid treatment of wound botulism, a case report. *BMC Surgery*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0300-4>
- [3] Jackson, L., Madan-Khetarpal, S., Naik, M., Michaels, M., & Riley, M. (2017). Infant Botulism in the Very Young Neonate: A Case Series. *American Journal of Perinatology Reports*, 7(3), e163-e166. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604407>
- [4] Kopcha, V. S., & Borak, V. T. (2014). Vypadok iniektuinohu botulizmu. [Case of injection botulism]. *Infektsiini khvoroby*, (4), 88-90. [In Ukrainian].
- [5] You, G., Khan, A., Shor, J., & Forester, G. P. (2016). Rapidly Progressive Muscle Paralysis and Acute Respiratory Failure Following Endoscopic Botulinum Toxin Injection. *ACG Case Reports Journal*, 3(1), Article e166. <https://doi.org/10.14309/crj.2016.139>
- [6] Rafie, S., Salamanzadeh, S., Mehrmiri, A., & Nejati, A. (2017). Botulism Outbreak in a Family after Ingestion of Locally Produced Cheese. *Iran Journal of Medical Sciences*, 42(2), 201-204.
- [7] Mezencev, R., & Klement, C. (2017). Foodborne botulism – a re-emerging public health challenge. *Epidemiologie, Mikrobiologie, Immunologie*, 66(1), 39-48. [In Czech].
- [8] Shaffer, N., Wainwright, R. B., Middaugh, J. P., & Tauxe, R. V. (1990). Botulism among Alaska Natives. The role of changing food preparation and consumption practices. *Western Journal of Medicine*, 153(4), 390-393.
- [9] Gao, Q. Y., Huang, Y. F., Wu, J. G., Liu, H. D., & Xia, H. Q. (1990). A review of botulism in China. *Biomedical and Environmental Sciences*, 3(3), 326-336.

- [10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2007). Botulism associated with commercially canned chili sauce – Texas and Indiana, July 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 56(30), 767-769.
- [11] Sobel, J., Tucker, N., Sulka, A., McLaughlin, J., & Maslanka, S. (2004). Foodborne Botulism in the United States, 1990-2000. *Emerging Infectious Diseases*, 10(9), 1606-1611. <https://doi.org/10.3201/eid1009.030745>
- [12] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2019). *Botulism Annual Summary, 2017*. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, CDC. Reviewed January 15, 2020. <https://www.cdc.gov/botulism/surv/2017/index.html>
- [13] McLaughlin, J., Grant, K. A., & Little, C. L. (2006). Food-borne botulism in the United Kingdom. *Journal of Public Health*, 28(4), 337-342. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdl053>
- [14] HPA Centre for Infections. (2009, March 31). *Guidelines for Action in the Event of a Deliberate Release: Botulism, Version 4.5.1*. https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714110822/http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947315628
- [15] Public Health England. (2014, January 31). *Foodborne Botulism Laboratory reported cases of Clostridium botulinum intoxication reported to Public Health England, England and Wales 1980 – 2013*. <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714110800/http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Botulism/EpidemiologicalData/botu010FoodborneBotulismLaboratoryreportedcases/>
- [16] Drivenes, B., Krause, T. G., Andersson, M., Müller, L., Fuursted, K., Pedersen, T., Hansen, A. K., & Børresen, M. L. (2017). Infant botulism in Denmark from 1995 to 2015. *Danish Medical Journal*, 64(9), Article A5404.
- [17] Gutmann, L., Bodenstener, J., & Gutierrez, A. (1992). Electrodiagnosis of botulism. *The Journal of Pediatrics*, 121(5), Article 835. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81936-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81936-5)
- [18] Roman, M. G., Humber, J. Y., Hall, P. A., Reddy, N. R., Solomon, H. M., Triscott, M. X., Beard, G. A., Bottoms, J. D., Cheng, T., & Doellgast, G. J. (1994). Amplified Immunoassay ELISA-ELCA for Measuring Clostridium botulinum Type E Neurotoxin in Fish Fillets. *Journal of Food Protection*, 57(11), 985-990. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-57.11.985>
- [19] Arnon, S. S., Schechter, R., Maslanka, S. E., Jewell, N. P., & Hatheway, C. L. (2006). Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism. *New England Journal of Medicine*, 354(5), 462-471. <https://doi.org/10.1056/nejmoa051926>
- [20] Nikiforov, V. V., Tomilin, Yu. N., Chernobrovkina, T. Ya., Yankovskaya, Y. D., & Burova, S. V. (2019). Trudnosti rannei diagnostiki i lecheniya botulizma [The difficulties of early diagnosis and treatment of botulism]. *Arhiv vnutrennej mediciny*, (4), 253-259. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259> [in Russian].
- [21] Kyrychenko, P. D., Voinalovych, O. O., & Kostur, M. Y. (2001). Profilaktyka uskladnen seroterapii pry botulizmi. [Neuroinfections. Other infectious diseases]. *Neiroinfektsii. Inshi infektsiini khvoroby*. Proceedings of the Scientific and Practical Conference and Plenum of Ukrainian Association of Infectionists (pp. 70-71). Ukrmedknyha. [In Ukrainian].
- [22] Pak, S. G., Kokoreva, L. N., & Shuba, L. I. (2005). Botulizm [Botulism]. *Meditinskaya pomoshch'*, (1), 43-45. [In Russian].
- [23] Maliy, V. P. (2012). Pishchevoi botulizm. [Food botulism]. *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*, (3), 15-25. [In Russian]. <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-727/Pishchevoy-botulizm>