

JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL

JC&EMIR

MEDICAL RESEARCH

ISSN 2309-2394
eISSN 2310-2209

ЖУРНАЛ КЛІНІЧНИХ ТА
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ
МЕДИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Том 6, №1



© СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Міністерство освіти і науки України
The Ministry of Education and Science of Ukraine
Министерство образования и науки Украины*

***Журнал клінічних та експериментальних
медичних досліджень***

Науковий журнал

Journal of Clinical and Experimental Medical Researches

Scientific Journal

***Журнал клинических и экспериментальных
медицинских исследований***

Научный журнал

Том 6 № 1' 2018

*Заснований у 1994 році
Founded in 1994
Основан в 1994*

*Суми Сумський державний університет
Sumy Sumy State University
Сумы Сумский государственный университет*

Журнал публікує статті, які розглядають актуальні питання клінічних та експериментальних медичних досліджень, випадки з медичної практики та огляд літератури, підготовлені професорсько-викладацьким складом, аспірантами, здобувачами університету та інших ВНЗ, а також вченими та спеціалістами інших наукових установ України та за її межами.

Для викладачів ВНЗ, наукових працівників, аспірантів.

Рекомендовано до друку вченою радою
Сумського державного університету
протокол № 7 від 12.04.2018 р.

Адреса редакційної колегії:

вул. Р.-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Україна

The address of the editorial board:

2, R.-Korsakova St., Sumy, 40007
Ukraine

Tel. (0542) 661-761
e-mail: JCandEMR@gmail.com
<http://ujcem.med.sumdu.edu.ua>

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 19908-9708 ПР від 04.03.2013 р.

Президією ВАК України (наказ № 455
від 15 квітня 2014 р.) журнал зареєстровано
як наукове видання з медичних наук

© Сумський державний університет, 2018

Сміян О. І. – **головний редактор**, д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Бергілевич О. М. – **заступник редактора**, д-р вет. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: o.bergylevyich@med.sumdu.edu.ua

Фадєєва Г. А. – **секретар редакційної колегії**, канд. мед. наук, Сумський державний університет, Суми, Україна

Атаман О. В., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Винниченко І. О., канд. мед. наук, Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Гарбузова В. Ю., д-р біол. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Кириленко С. Д., канд. біол. наук, Державний університет Кампінас, Кафедра структурної та функціональної біології, Кампінас, Бразилія;

Лобода А. М., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Майданник В. Г., д-р мед. наук, академік НАМН України, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна;

Москаленко Р. А., канд. мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Погорєлов М. В., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Рейлі Гвендолін, кандидат наук, науковий співробітник відділу тканинної інженерії, Шеффілдський Університет, Шеффілд, Великобританія;

Романюк А. М., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Сінгер Б. Б., канд. мед. наук, Інститут анатомії Університету Дуйсбург-Ессена, Німеччина;

Сміянов В. А., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Средкова М. П., д-р мед. наук, професор, Медичний університет м. Плевен, Плевен, Болгарія;

Суходуб Л. Ф., д-р фізико-математичних наук, професор, чл.-кор. НАН України, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Усоніс В., д-р мед. наук, професор, Медицинський інститут, Вильнюс, Латвія;

Фал А. М., д-р мед. наук, професор, Національний інститут Громадського Здоров'я, Варшава, Польща;

Циркунов В. М., д-р мед. наук, професор, Гродненський державний медичний університет, Гродно, Білорусь;

Чемич М. Д., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

V. M. Hetmanska, I.-M. S. Zakorko, Y. V. Moskalenko, R. A. Moskalenko, O. O. Diachenko

AMYLOIDOSIS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

1

ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

О. О. Чугай

ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ЗА УМОВИ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ 10

В. В. Васлович, Л. Д. Пічкур, Т. А. Малишева, С. Т. Акінола, С. А. Вербовська, О. К. Топорова, Н. С. Шувалова

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ СПИННОГО МОЗКУ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ ЕНЦЕФАЛО-МІЄЛИТОМ ПІД ВПЛИВОМ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ТА ІНТЕРЛЕЙКІНА-10 17

Л. М. Яременко, С. Є. Шепелєв, Л. П. Бідна, О. М. Грабовий

ЕКСПРЕСІЯ ТАУ-ПРОТЕЇНУ В СЕНСОМОТОРНІЙ КОРІ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ТРАНЗИТОРНОЇ ІШЕМІЇ НА ФОНІ ПОПЕРЕДНЬОЇ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ МОЗКОВИМ АНТИГЕНОМ ТА ІМУНОКОРЕКЦІЯ ВИНИКЛИХ ЗМІН 31

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

А. В. Сохань

РІВЕНЬ АЛЬБУМІНУ В ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНІЙ РІДИНІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ БАКТЕРІАЛЬНІ ТА ВІРУСНІ МЕНІНГІТИ 38

О. В. Русанов, Я. Д. Чумаченко

АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ C677T ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГІДРОФОЛАТ-РЕДУКТАЗИ (MTHFR) З РОЗВИТКОМ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ 45

О. Л. Белей, М. Ю. Гончарук-Хомин

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ВИКОРИСТАННЯ ПОХІДНИХ ПЛАЗМИ КРОВІ ПІД ЧАС ПРОЦЕДУРИ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ 52

М. Д. Чемич, В. В. Ільїна, Н. І. Ільїна, Н. Г. Малиш, Т. І. Фотіна

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ЛЕПТОСПИРОЗУ В УКРАЇНІ, ЕВОЛЮЦІЯ ЗБУДНИКІВ ТА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ 63

Tsv. Vitkova, R. Enikova, M. Stoynovska

MEDICAL EVALUATION OF HAZARD ANALYSIS AND CRITICAL CONTROL POINT SYSTEMS EFFECTIVENESS IN THE PRODUCTION OF HIGH-RISK FOODS 73

І. І. Вакалюк, Н. Г. Вірстюк

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ ТА МОДИФІКАЦІЇ СПОСОБУ ЖИТТЯ 81

І. Г. Мудренко

КЛІНІЧНІ ПРЕДИКТОРИ СУЇЦИДАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ У ХВОРИХ З ДЕМЕНЦІЯМИ РІЗНИХ ТИПІВ 89

В. Ф. Орловський, Л. Б. Винниченко, Н. В. Деміхова, О. Г. Гайворонська, Р. В. Безсмертна

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ З СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ПОДІЯМИ 97

Н. А. Маюра, М. Г. Кононенко

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: СИНДРОМ ФІТЦ-Х'Ю-КУРТІСА ЯК ПРИЧИНА ПОСТХОЛЕЦИСТЕКТОМІЧНОГО СИНДРОМУ 106

О. І. Кадикова

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВИКОРИСТАННЯ СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ 113

В. З. Нетяженко, П. П. Бідзіля, В. Г. Каджарян

КЛІНІЧНІ, ЕХОКАРДІОГРАФІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД СИРОВАТКОВОГО ВМІСТУ АДІПОНЕКТИНУ 121

О. Д. Кібар, В. О. Косовська, Т. М. Косовська, О. Р. Шило

ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО ПУЛУ ЙОДУ В ОРГАНІЗМІ ДІТЕЙ З ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЄЮ НА ТЛІ ЙОДОДЕФЦИТУ 132

М. П. Мельничук

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПРОСТАТСПЕЦИФІЧНОГО АНТИГЕНУ ПРИ ПРОСТАТИЧНІЙ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНІЙ НЕОПЛАЗІЇ 139

М. Д. Чемич, Н. Г. Малиш, Н. І. Ільїна, В. В. Ільїна

ТУЛЯРЕМІЯ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ 148

І. О. Макагонов, А. Р. Вергун, О. М. Вергун

ДОСВІД КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЕКТОПІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ НА ФОНІ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ 162

І. В. Марченко, Є. А. Гарбузова, Є. І. Дубовик, Я. Д. Чумаченко

АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ RS997509 ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ENPP1 З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ 170

В. Г. Міщук, Г. В. Григорук

ТИПИ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ ТА РІВЕНЬ СЕРОТОНІНУ У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ З ЗАКРЕПАМИ НА ФОНІ ОЖИРІННЯ 176

Ф. О. Волох, К. А. Архипова, А. І. Фісун, В. О. Малахов

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЦЕРЕБРАЛЬНІ ШЕМІЇ ГІПЕРТЕНЗИВНОГО ГЕНЕЗУ БІОФІЗИЧНИМИ МЕТОДАМИ 183

Abstract

¹Hetmanska V. M.,

¹Zakorko I.-M. S.,

²Moskalenko Y. V.,

¹Diachenko O. O.,

¹Moskalenko R. A.,

¹Department of Pathology, Sumy State University;

²Department of Surgery and Oncology, Sumy State University, 2 Rymskogo-Korsakova str., Sumy, Ukraine 40007

AMYLOIDOSIS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

In most industrialized countries with a high level of urbanization diseases of the cardiovascular system are the leading cause of morbidity and mortality. Every year about 9.4 million people die from cardiovascular diseases. One of the causes of cardiovascular disease is an amyloidosis. Its incidence in the population, according to recent data, is 1 in 50 thousand of people, there is a tendency to more frequent detection of cases.

The aim of the study is to analyze the literature to determine different proteins' role in the etiopathogenesis of amyloidosis of the cardiovascular system.

Amyloid deposition in the heart may have different anatomical allocation, including atrial, ventricles, perivascular spaces such as heart valve leaflets, and in some cases – in the cardiac conductive system. Amyloidosis of the heart is established or by the help of positive cardiac biopsy with the presence of amyloid infiltration, or by an increase of left ventricular wall > 12 mm, in the case of arterial hypertension (AH) absence or absence of other potential causes of the genuine LV hypertrophy with a positive cardiac biopsy.

Among amyloid proteins, which affect a heart, there are such types: AL-amyloidosis (amyloid of light chains), family amyloidosis (F), senile systemic amyloidosis (SSA), isolated atrial amyloidosis (IAA) and the secondary (AA) amyloidosis.

Recently amyloidosis of heart went out of the category of rare diseases; it has become possible thanks to the different methods of research, including the possibility of studying the heterogeneity of the protein composition of amyloid fibril formation. However, systemic amyloidosis and particularly amyloidosis of the heart continue to belong to diseases, which are diagnosed difficult, considering the non-specific symptoms of disease, a small suspicion among physicians with regard to amyloidosis and multiple organ destruction.

Keywords: amyloidosis, cardiovascular system, amyloid proteins, heart failure, atherosclerosis, biomineralization.

Corresponding author: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Резюме¹Гетьманська В. Н.,¹Закорко І-М. С.,²Москаленко Ю. В.,¹Дяченко О. О.,¹Москаленко Р. А.,¹Кафедра патологічної анатомії
Сумського державного університету;²Кафедра хірургії та онкології
Сумського державного університету, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007**АМІЛОЇДОЗ В СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ СИСТЕМІ**

У більшості промислово розвинених країн з високим рівнем урбанізації перше місце серед причин захворюваності та смертності населення займають хвороби серцево-судинної системи. Щорічно в світі близько 9,4 мільйонів людей вмирає від серцево-судинних захворювань. Однією з причин розвитку серцево-судинних захворювань є амілоїдоз. Частота прояву його в популяції, за останніми даними, становить 1 на 50 тис. населення, відзначається тенденція до почастищення виявлення випадків захворювання.

Метою роботи є проведення аналізу літератури для встановлення ролі різних білків в етіопатогенезі амілоїдозу серцево-судинної системи.

Відкладення амілоїду в серці може мати різний анатомічний розподіл, включаючи передсердя, шлуночки, периваскулярні простори як листків серцевих клапанів, так і в деяких випадках – провідної системи серця. Амілоїдоз серця встановлюється або за допомогою позитивної кардіальної біопсії з наявністю амілоїдної інфільтрації, або при збільшенні стінки ЛШ > 12 мм, при відсутності артеріальної гіпертензії (АГ) або інших потенційних причин істинної гіпертрофії ЛШ з позитивною кардіальною біопсією.

Серед амілоїдних білків, які впливають на серце, виділяються такі типи: AL-амілоїдоз (амілоїд легких ланцюгів), сімейний амілоїдоз (F), старечий системний амілоїдоз (SSA), ізольований атріальний амілоїдоз (IAA) і вторинний (AA) амілоїдоз.

За останній час амілоїдоз серця вийшов з ряду рідкісних захворювань, це стало можливим завдяки різним методикам дослідження, в тому числі можливості дослідження гетерогенності білкового складу амілоїдних фібрил. Однак, з огляду на неспецифічність симптомів захворювання, малу настороженість серед лікарів щодо амілоїдозу і поліорганність ураження, системний амілоїдоз і амілоїдоз серця зокрема продовжує належати до захворювань, які важко діагностуються.

Ключові слова: амілоїдоз, серцево-судинна система, амілоїдні білки, серцева недостатність, атеросклероз, біомінералізація.

Резюме¹Гетьманская В. Н.,¹Закорко И-М. С.,²Москаленко Ю. В.,¹Дяченко О. О.,¹Москаленко Р. А.,¹Кафедра патологической анатомии
Сумского государственного университета;²Кафедра хирургии и онкологии
Сумского государственного университета, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007**АМИЛОИДОЗ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ**

В большинстве промышленно развитых стран с высокой степенью урбанизации первое место среди причин заболеваемости и смертности населения занимают болезни сердечно-сосудистой системы. Ежегодно в мире около 9,4 миллионов людей умирает от сердечно-сосудистых заболеваний. Одной из причин развития сердечно-сосудистых заболеваний является амилоидоз. Частота проявления его в популяции, по последним данным, составляет 1 на 50 тыс. населения, отмечается тенденция к учащению выявления случаев заболевания.

Целью работы является проведение анализа литературы для установления роли различных белков в этиопатогенезе амилоидоза сердечно-сосудистой системы.

Отложения амилоида в сердце может иметь различное анатомическое распределение, включая предсердия, желудочки, периваску-

лярные пространства как листков сердечных клапанов, так и в некоторых случаях – проводящей системы сердца. Амилоидоз сердца устанавливается или с помощью положительной кардиальной биопсии с наличием амилоидной инфильтрации, или как увеличение стенки ЛЖ > 12 мм, при отсутствии артериальной гипертензии (АГ) или других потенциальных причин истинной гипертрофии ЛЖ с положительной кардиальной биопсией.

Среди влияющих на сердце амилоидных белков, выделяются такие типы: AL-амилоидоз (амилоид легких цепей), семейный амилоидоз (F), старческий системный амилоидоз (SSA), изолированный атриальный амилоидоз (IAA) и вторичный (AA) амилоидоз.

За последнее время амилоидоз сердца вышел из разряда редких заболеваний, это стало возможным благодаря различным методам исследования, в том числе возможности исследования гетерогенности белкового состава амилоидных фибрилл. Однако, учитывая неспецифичность симптомов заболевания, малую настороженность среди врачей в отношении амилоидоза и полиорганность поражения, системный амилоидоз и амилоидоз сердца в частности продолжает относиться к трудно диагностируемым заболеваниям.

Ключевые слова: амилоидоз, сердечно-сосудистая система, амилоидные белки, сердечная недостаточность, атеросклероз, биоминерализация.

Автор, відповідальний за листування: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Introduction

In most industrialized countries with a high level of urbanization (which include also Ukraine) diseases of the cardiovascular system are the leading cause of morbidity and mortality. Every year about 9.4 million people die from cardiovascular disease [1]. It is estimated that only in 2012 17.5 million people died from heart diseases, this amounted 31% of all death cases in the world. According to WHO estimations about 23.6 million people will die from cardiovascular disease each year till 2030 that is why the only leading cause of death will be still heart diseases [2]. Over 75% of CVD deaths occur in low- and middle-income countries, to which Ukraine belongs. Diseases of the cardiovascular system (CVD) determine 66% of the total mortality level of our country population. They remain the leading cause of death (30%) also among people in working age [3].

One of the causes of cardiovascular disease is an amyloidosis [4]. It's incidence in the population, according to recent data, is 1 in 50 thousand of people, there is a tendency to more frequent detection of cases. Detection of amyloidosis is prognostically the most serious complication in patients with various rheumatic diseases, kidney and cardiovascular system diseases, it causes the develop-

ment of a functional organ failure and patients' death. A huge number of studies have been conducted to find out the pathogenesis of the disease, but today the issue of detection and, the most important, treatment of amyloidosis remains insufficiently studied [2].

The aim of the study is to analyze the literature to determine different proteins' role in the etiopathogenesis of amyloidosis of the cardiovascular system.

Amyloidosis is a heterogeneous group of clinical disorders, which are characterized by abnormal extracellular deposition of insoluble fibrils, which are formed by the aggregation of misfolded soluble proteins [2, 5].

Amyloid is composed approximately by 95% of the fibrils, which were formed by the aggregation of incorrectly composed protein, the other 5% are P-component (pentameric protein, it is from whey pentaxin protein family) and other glycoproteins, such as proteoglycans or sulfated glycoproteins [5, 6].

Protein fibrils consist of more than 28 different unrelated proteins, which are improperly stored parallel or in other alternative physiological way [2, 5]. P-component contributes to the deposition of amyloid by fibrils' stabilizing, reducing the possibility of its dissolution. During the light microscopy amyloid appears as amorphous eosinophilic sub-



stance in preparations stained with hematoxylin-eosin. Congo red staining of amyloid and formation of green glow in the polarization light is the gold standard in amyloidosis diagnostic [7].

The study of amyloid leads to the identification of previously unknown peptides and proteins, which are involved in a large number of important metabolic processes. These proteins include amyloid A and its precursor, cytokine-regulated serum amyloid A (SAA), more than 70 transthyretin variants (TTP), cerebral amyloid β -protein, $\alpha\beta$ and their precursor A β RR (previously not identified), which is associated with diabetes, islet amyloid peptide (IAAR) and prion proteins such as causative agent of scrapie and other neurodegenerative diseases (ARrR) [4, 5, 8].

Studies of amyloidosis are based on the ability of amyloid protein staining with Congo red. Affinity (binding ability) of Congo red is caused by the special β -shaped molecular conformation of amyloid, which can be determined by X-ray crystallography [7]. Ultrastructurally accidentally orientation fibrils with diameter 7.5–10 nm can be seen with electron microscopy [9]. Thioflavin T is another molecule that can bind to amyloid, but it is used less than Congo red. Staining with Congo red and ultrastructural studies are used for routine pathohistological diagnosis, but these methods don't give possibility to differentiate the various subtypes of amyloid. The classification of amyloid is based on the immunohistological technique with an antibodies panel against amyloidogenic proteins or proteonomic technique [7]

Based on the spectrum of the affected organs by amyloidosis, the system localized forms with amyloid deposits can be identified [4]. The reasons of the diversity of organs and tissues, which are affected by amyloidosis, are unknown. Amyloid deposition in the heart may have different anatomical allocation, including atrial, ventricles, perivascular spaces such as heart valve leaflets, and in some cases – in the cardiac conductive system [2, 4, 9].

Despite the type of cardiac amyloidosis, the presence of a heavy amyloid cardiomyopathy is an important factor of influence on the patients' prognosis. According to the consensus (the 10th International Symposium about amyloidosis) heart amyloidosis is established or by the help of positive cardiac biopsy with the presence of amyloid infiltration, or by an increase of left ventricular wall > 12 mm, in the case of arterial hypertension (AH) absence or absence of other potential causes of the genuine LV hypertrophy with a positive cardiac biopsy [9, 10].

Types of amyloidosis

As amyloid fibrils can form different proteins, amyloidosis type is classified depending on the protein specificity and prevalence of amyloid deposits [12].

Among amyloid proteins, which affect the heart, there are such types: AL-amyloidosis (amyloid of light chains), family amyloidosis (F), senile systemic amyloidosis (SSA), isolated atrial amyloidosis (IAA) and the secondary (AA) amyloidosis [11–13] (Table 1).

Table 1 – Total systematization of amyloids, which affect the heart

Amyloid type	Protein	Synthesis place	Organs affected
AL	Light chains κ , λ	Bone marrow	Kidneys, heart, gastrointestinal tract, liver, nervous tissue, soft tissue
F (family)	Mutant transthyretin (TTR)	Liver	Nervous system, heart,
SSA (senile)	“Wild” type of TTP	Liver	Heart
AA (secondary)	Serum amyloid A	Liver	Kidneys, gastrointestinal tract, liver, spleen, nervous system, sometimes heart
IIA (isolated atrial)	Atrial natriuretic peptide (ANP)	Atrial	Heart

Systemic AL amyloidosis

Previously known as primary amyloidosis, systemic AL amyloidosis is the most diagnosed form of amyloid clinical disease in many countries. [5] Men and women complain of this disease at near

the same rate (with a slight prevalence of men over women). Mostly disease is diagnosed between the ages 55–60 years [13]. In primary amyloidosis abnormal plasma cells' clones of bone marrow produce amyloidogenic immunoglobulins. Some ami-

no acids in the variable regions of light chains of these immunoglobulins occupy an unusual position, this leads to their instability and causes the tendency to fibrillogenesis [14]. In patients with primary amyloidosis the content of plasma cells is increased to 5–10% in the bone marrow (normally less than 4%, in the case of myeloma – more than 12%), and they produce a particular isotype of immunoglobulin light chains, which is the predominant during immunohistochemical staining. AL fibrils are formed from the monoclonal immunoglobulin light chains and form the most amount of the variable domains (VL) [13]. Almost any B cell dyscrasia, including myeloma, macroglobulinemia and lymphoma, can be complicated by AL amyloidosis. In the case of AL amyloidosis the monoclonal population of plasma cells produces abnormal monoclonal light chains or, more often, their fragments, which are converted into amyloid in misfolding way. Free monoclonal light chains of predominant lambda or (rarely) kappa isotype are determined in blood and urine, but their content is lower than in the case of myeloma [13].

In the most cases (69%) all patient's organ systems are involved in amyloidogenesis (typical multiple organ infiltration), however, the most often heart, kidneys (approximately 74%), liver (approximately 27%), peripheral nervous (22%), and the autonomic nervous system (18%) are affected [9]. However, heart tissue can be unchanged visually [15]. In the presence of the amyloid depositions in the myocardium a variety of arrhythmias, progressive heart failure develop, which can be preceded by asymptomatic ECG changes in the form of reduced voltage peaks. Echocardiography reveals concentric wall thickening of the left and right ventricle, reducing of heart cavities volume, a moderate decrease in ejection fraction, diastolic dysfunction of the left ventricle [16].

The prognosis in the case of primary amyloidosis is worse than in other forms of this disease, life expectancy does not exceed two years. Patients die within a few months in the case of heart disease or multiple organ injury without necessary treatment. The most frequent causes of death are heart and kidney failure, sepsis, vascular complications and cachexia. Pathogenetic similarity with multiple myeloma can rely on the inhibition of disease progression during chemotherapy, which is carried out with the purpose monoclonal plasma cells' suppression [21].

The hereditary systemic amyloidosis

Hereditary systemic amyloidosis is caused by deposition of amyloid fibrils, which are derived

from genetic variants of the transthyretin (TTR), apolipoprotein AI, alpha-chains of fibrinogen and lysozyme, or other species [17, 18]. Family amyloidosis is usually associated with recurrent disease, which is transmitted in an autosomal dominant way. This variant is not rare; actually amyloidogenic TTR Val Ile 122 variant is present in 4% of all African-Americans and in 23% of African-Americans with heart amyloidosis [18]. There are nephropathic, neuropathic and cardiopathic types of hereditary amyloidosis. This amyloidosis can be the only one manifestation of the disease [19].

There are more than 80 mutations of the TTR gene, which cause diseases. Most TTR mutations are associated with damage of heart or nervous system [20]. Usually clinical symptoms don't debut earlier than 35–40 years. For transthyretin amyloidosis lesion of peripheral nerves with the development of amyloid polyneuropathy (sensory-motor or in the type of violations of autonomous vegetative functions), heart (amyloid cardiomyopathy), the gastrointestinal tract, the vitreous body, the development of carpal tunnel syndrome are typical. Prevalence of any symptoms depends on the type of gene mutations and on the type of family transthyretin amyloidosis. If the mutation is localized closer to the N-end of the protein transthyretin molecule, than the development of polyneuropathy (30Met) is more pronounced; if the mutation is located closer to the C-end, than the clinical picture of cardiomyopathy is more evident (121Met) [17].

The main manifestations of hereditary amyloidosis of the heart and cardiovascular system are the rhythm and conduction disturbances, false angina (it is caused by lesions of small coronary vessels) and progressive heart failure. During echocardiography a sharp compaction and thickening of the myocardium with a decrease of the size of the left ventricular cavity are revealed [21, 22].

Rare manifestations of a family non-TTR amyloidosis are mutations in genes, which encode fibrinogen, gelsolin, lysozyme and apolipoprotein A1 and A2 [23, 24]. Mutations of fibrinogen and apolipoprotein lead mainly to the amyloid kidney damage, progressive cardiomyopathy and severe heart failure can occur in some patients with discovered apolipoprotein A1 mutation (Ng, 2005) [20]. Gelsolin mutation, which is endemic in Finland and can be found rarely all over the world, almost always it is associated with diseases of cardiac conduction system [24].

The identification of pathological myocardial amyloid infiltration during endomyocardial biopsy



is necessary for the diagnosis of a family-type cardiac amyloidosis [25, 26].

Senile systemic amyloidosis (SSA)

SSA has been recognized as endemic in Japan (1968), Sweden (1976), and sporadic in many countries [27].

Senile systemic amyloidosis, which should be differentiated from AL-amyloidosis, is rare. Local forms of senile amyloidosis are dominant; they are presented as endocrine and not endocrine amyloidosis. Endocrine forms should include senile isolated atrial amyloidosis and senile amyloidosis of pancreatic islets, and not endocrine – senile aortic amyloidosis, senile cerebral amyloidosis, senile eye amyloidosis and senile amyloidosis of the prostate or seminal vesicles [20, 28–30].

In addition to the most frequently observed mono organ manifestations in the local senile amyloidosis, multiple organ manifestations are possible – multiple organ senile (matched) amyloidosis, which is not found in more than 5% of cases. Combinations of endocrine forms of amyloidosis with amyloidosis of aorta or pancreatic islets, with cerebral amyloidosis and associated eyes amyloidosis are the most common [20].

In the case of senile amyloidosis lesions of heart, arteries, brain and pancreatic islets are typical. These changes, as well as atherosclerosis, cause senile physical and mental degradation. Older people have a clear link between amyloidosis, atherosclerosis and diabetes, which combines age-metabolic disorders [31]. In the presence of senile amyloidosis the local forms (amyloidosis of atrial, brain, aorta, pancreatic islets) are most frequent, however a generalized senile amyloidosis can be observed with affecting mainly the heart and blood vessels, which is not much different from the generalized primary amyloidosis clinically [20].

SSA is caused by the deposition of amyloid fibrils, which were derived from normal transthyretin of "wild" type and presented always slowly progressive infiltrative amyloid cardiomyopathy. TTP is a transport protein, which is mainly produced in the liver. TTR gene is located on the 18th chromosome (18q23). The disease is transmitted in an autosomal dominant way with high penetrance [32]. Most often mutation is manifested in replace of valine into methionine at position 50 (Val50Met), firstly it was discovered in the Portuguese population. Cases of senile amyloidosis rarely occur in people younger than 60 years, but its prevalence ranges from 25% to 36% in patients older than 80 years and from 3.6 to 46.0% in patients older than

70 years. The predominance of male patients among the total number of patients is typical, also preferential cardiac lesions of SSA are noted [32].

In the presence of senile amyloidosis chest part of aorta is affected mainly, not the abdominal aorta, as in the case of atherosclerosis, which makes doubt on the role of hemodynamic factors in amyloidogenesis. But in the most cases there is a combination of amyloidosis and atherosclerosis in the same aorta parts. And this combination in different age periods has a different character: up to 80 years – a rare, from 80 to 89 years – a possible, but there are no correlations, over 90 years – frequent, and dominant amyloidosis [2, 33]. The combination of amyloidosis and atherosclerosis of aorta in old age has not univalent pathogenetic assessments and it is based on gerontological patterns [27]. The clinical manifestations of senile amyloidosis are extremely different: dysfunction of the myocardium, insulin dependent diabetes mellitus, presenile and senile dementia, cataract, glaucoma, age-related macular degeneration, etc. However, the senile amyloidosis is detected extremely rare during the life [2, 33].

Isolated atrial amyloidosis (IAA)

This is the most common variant of amyloidosis, which occurs mainly in old age – its prevalence exceeds 95% among people over 80 years and it is usually diagnosed as a random finding during autopsy. Typically, the disease has a benign course and is associated with atrial fibrillation [30, 34].

For IAA precursor protein is atrial natriuretic peptide (ANP), which forms the amyloid deposits only in the atrium. This disease is a representative of true localized forms of amyloidosis, which don't affect other organs. Thus, the IAA diagnosis can be established only during autopsy, an endomyocardial biopsy from a thin wall of the atrium is associated with an unacceptable risk of perforation. Unlike the SSA, this disease is typical for elder women [34]. According to the analysis of autopsies, increasing of IAA frequency occurs with age, reaching 95% in the 81–90 year old people [10]. Despite the high prevalence, IAA is not clinically significant type of amyloidosis, which is responsible for the occurrence ultimately heart failure. However, in some works a potential role in the development of atrial conduction disorders and atrial fibrillation in older patients is suggested [10, 34].

Besides the above information, the role of inflammatory proteins calgranulins A and B (S100A8 and S100A9) are considered in the formation of amyloid deposits in the cardiovascular system. These proteins belong to the family of S100 Ca²⁺-



binding proteins and in some studies their relation with pathology of cardiovascular system is indicated [35–39]. The presence of mRNA and S100A8 and S100A9 proteins are also expressed in the microvasculature in the areas of neovascularization. Monomeric and complex shapes of S100A9 were prevalent in the matrix vesicles, which were isolated from human aorta and carotid arteries, suggest-

Conclusions

The studies of amyloid lead to the identification of previously unknown peptides and proteins, which are involved in a large number of important metabolic processes. These proteins include amyloid A and its precursor, cytokine-regulated serum amyloid A (SAA), more than 70 variants of the transthyretin (TTR), cerebral amyloid β - protein, $\alpha\beta$ and their predecessor $A\beta$ RR, associated with diabetes islet amyloid peptide (IAAR) and prion proteins such as an agent of scrapie and other neurodegenerative diseases (ARrR).

Currently more than 29 different proteins are learned, they are identified as the causative agents of amyloid diseases. Despite the heterogeneity of

ing the role in the regulation of calcification in the case of complicated atherosclerosis [35, 36].

Co-localization of amyloidogenic protein $A\beta$ and S100A9 was also detected in the aortic valve with degenerative aortic sclerosis [37]. As S100A9 is a calcium-binding protein, it can be indicative for its critical role in the calcification and transformation of fibroblast-like mesenchymal cells into the cells of osteoblastic type [37].

the structure and functions, all proteins form amyloid fibrils, which can't be distinguished from each other.

Recently amyloidosis of heart went out of the category of rare diseases; it has become possible thanks to the different methods of research, including the possibility of studying the heterogeneity of the protein composition of amyloid fibril formation. However, systemic amyloidosis and particularly amyloidosis of the heart continue to belong to diseases, which are diagnosed difficult, considering the non-specific symptoms of disease, a small suspicion among physicians with regard to amyloidosis and multiple organ destruction.

Funding/Grants

The work was fulfilled within the framework of the research topic "The study of changes in the bones in the presence of fractures using nanomaterials for metal osteosynthesis given function muscular system" (state registration number

0116U006815), "Development of the diagnosis method of the reproductive organs tumors using cellular adhesion molecules of cancer-embryonic antigen" (state registration number 0117U003937) and "Morphogenesis of general pathological processes" (state registration number 013U003315).

References (список літератури)

1. *The European health report 2005: public health action for healthier children and populations*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2006.
2. Fikrle M, Paleceka T, Kuchynka P. et al. Cardiac amyloidosis: A comprehensive review. *Cor et vasa*. 2013; 55:e60–e75.
3. Gaidev YuO, Cornatsky VM. [Health problems and directions of its improvement in current conditions]. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2007; 5: 12–16. [In Ukrainian].
4. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005; 112(13): 2047–60.
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. (Eds.) *Diseases of immunity: amyloidosis*. Pathologic Basis of Disease, Elsevier Saunders Philadelphia, PA. 2005, pp. 258–264.
6. Sipe JD., Cohen AS. Review: history of the amyloid fibril. *J. of Structural Biology*. 2000; 130: 88–98. doi:10.1006/jsbi.2000.4221.
7. Linke RP. Highly sensitive diagnosis of amyloid and various amyloid syndromes using Congo red fluorescence. *Virchows Arch*. 2000; 436: 439–48.
8. Prusiner SB, DeArmond SJ. Prion protein amyloid and neurodegeneration. *Amyloid Int. J. Exp.Clin. Invest*. 1995; 2:39–65.
9. Gertz MA., Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis: diagnosis and management. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2005; 6 (3): 208–19.
10. Goette A, Rocken C. Atrial amyloidosis and atrial fibrillation: a gender-dependent arrhythmogenic substrate? *European Heart Journal*. 2004; 25: 1185–1186.



11. Collins A.B, Smith RN., Stone JR. Classification of amyloid deposits in diagnostic cardiac specimens by immunofluorescence. *Cardiovasc Pathol.* 2008; 18(4):205-16. doi: 10.1016/j.carpath.2008.05.004.
12. Westermarck P. Benson MD, Buxbaum JN et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid.* 2007. Vol. 14. P.179-183.
13. Dubrey SW. Cha K, Anderson J et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM.* 1998; 91: 141-157.
14. Falk RH. Ethnic disparity in intracranial hemorrhage among anticoagulated patients with atrial fibrillation: an answer in search of a question? *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(4):316-8. Epub 2007 Jul 6.
15. Mohtya D, Damyc T, Cosnayd P et al. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Archives of Cardiovascular Disease.* 2013; 106: 528-540.
16. Falk RH, Dubrey SW. Amyloid Heart Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2010; 52: 347–361.
17. Magy-Bertrand N. Transthyretin amyloidoses. *Rev Med Interne.* 2007; 28: 306-13.
18. Gillmore JD, Booth DR, Pepys MB et al. Hereditary cardiac amyloidosis associated with the transthyretin Ile122 mutation in a white man. *Heart.* 1999; e2:82.
19. Saraiva MJ. Sporadic cases of hereditary systemic amyloidosis. *N Engl J Med.* 2002; 346:1818-9.
20. Ng B, Connors LH, Davidoff R et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Archives of Internal Medicine.* 2005; 165: 1425–1429.
21. Falk RH. Cardiac amyloidosis: a treatable disease often overlooked. *Circulation.* 2011; 124 (9): 1079-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010447.
22. Glaudemans AW, Slart RH, Zeebregts CJ et al. Nuclear imaging in cardiac amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36: 702-14.
23. Andreola A. Bellotti V, Giorgetti S et al. Conformational switching and fibrillogenesis in the amyloidogenic fragment of apolipoprotein A-I. *J Biol Chem.* 2003; 278: 2444-51.
24. Tanskanen M, Kiuru-Enari S, Tienari P et al. Senile systemic amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, and dementia in a very old Finnish population. *Amyloid.* 2006; 13: 164–9.
25. Benson MD, Breall J, Cummings OW et al. Biochemical characterisation of amyloid by endomyocardial biopsy. *Amyloid.* 2009; 16: 9-14.
26. Esplin BL, Gertz MA. Current trends in diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol.* 2013; 38: 53-96.
27. Cornwell GG, Murdoch WL, Kyle RA et al. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med.* 1983; 75: 618-23.
28. Takemura G, Takatsu Y, Doyama K et al. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 754–65.
29. Mugnai G, Cicoira M, Rossi A et al. Syncope in cardiac amyloidosis and chronic ischemic heart disease: a case report. *Exp Clin Cardiol.* 2011; 16:51-3.
30. Rocken C, Tautenhahn J, Buhling F et al. Prevalence and pathology of amyloid in atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 676–7.
31. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol.* 1995; 45-59.
32. Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R et al. Variant sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in Black Americans. *The New England Journal of Medicine.* 1997; 336:466–473.
33. Kristena AV, Schnabelb PA, Winterra B et al. High prevalence of amyloid in 150 surgically removed heart valves-a comparison of histological and clinical data reveals a correlation to atheroinflammatory conditions. *Cardiovascular Pathology.* 2010; 19: 228–235.
34. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease



- profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009; 120: 1203-12.
35. Steiner I. The prevalence of isolated atrial amyloid. *J Pathol*. 1987;153(4): 395-8.
36. McCormick M, Rahimi F, Bobryshev YV et al. S100A8 and S100A9 in human arterial wall. *The journal of biological chemistry*. 2005; 280 (50): 41521–41529.
37. Howlett GJ, Moore KJ. Untangling the role of amyloid in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2006; 17: 541–7.
38. Yanamandra K, Alexeyev O, Zamotin V et al. Amyloid formation by the pro-inflammatory S100A8/A9 proteins in the ageing prostate. *Plos One*. 2009; 4(5): e5562.
39. Gharibyan AL. *Amyloids here, amyloids there...What's wrong with them?* VMC-KBC, Umeå University. 2012. 67 p.
40. Moskalenko RA. [Role of calprotectin S100a8/S100a9 in pathological biomineralization]. *J Clin Exp Med Res*. 2016. Vol. 4. (2). P. 186-194.
- (received 28.11.2017, published online 01.04.2018)**
- (одержано 28.11.2017, опубліковано 01.04.2018)**

Abstract

O. O. Chuhay,
*Danylo Halytsky Lviv National
 Medical University*

**INFLUENCE OF KORVITYN ON IMMUNE RESPONSE
 INDICES IN EXPERIMENTAL PNEUMONIA DEVELOPMENT**

Introduction. Despite all attempts of doctors, pneumonia remains a common medical and social problem in the 21st century both in developing and developed countries. According to WHO, pneumonia is an acute, usually, infectious disease predominantly of the respiratory part of the lungs / respiratory bronchioles and alveoli / with the presence of exudate with neutrophil content in the alveoli and is seen on X-ray as infiltrative darkening of the lungs. Currently, bioflavonoids are often used as an accompanying therapy to correct disturbances, induced by long-lasting inflammatory process. There are over 150 such biologically active substances with similar properties. Flavonoids possess antioxidant, membrane-protective, angioprotective, anti-inflammatory, immunomodulating properties, etc. Quercetin has the most powerful antioxidant action among flavonoid substances.

Purpose: to investigate the influence of korvityn on indices of cell-mediated and humoral immunity in experimental pneumonia development.

Materials and Methods. Experimental investigation was performed on 30 guinea pigs (males) weighing 180–220 g, distributed into 5 groups, 6 animals in each: I group – intact guinea pigs (control); II group – guinea pigs with experimental pneumonia on the 6th day; III group – guinea pigs with experimental pneumonia on the 10th day; IV group – guinea pigs with experimental pneumonia on the 20th day; V group – guinea pigs with experimental pneumonia under the action of korvityn. This antioxidant was injected in the dose 40 mg/kg intraperitoneally for 7 days (from 13 to 20 day). Experimental pneumonia was induced by intranasal introduction of *Staphylococcus aureus* culture to animals by the method of V. N. Shlyapnikov and co-authors. The animals were decapitated on the 6th, 10th and 20th day of EP development. Amount of T- and B-lymphocytes (CD3+ and CD19+) in the blood was determined by the method of E. F. Chernushenko, L. S. Kogosova. The level of circulating immune complexes was determined by the method of V. Haskova, J. Kaslik.

Discussion. Both early and late periods of EP were characterized by the disturbance of immune system functioning. Experimental pneumonia in guinea pigs was accompanied by inhibition of cell-mediated immunity, which was marked by the decrease in T-lymphocyte level in the blood. Simultaneously, activation of humoral immunity was observed, marked by increase in B-lymphocytes and CIC in the blood in early and late periods of EP. This condition may be caused by the nature of the agent itself. Since EP in guinea pigs was caused by *Staphylococcus aureus*, which is a gram-positive bacterium, activation of humoral immunity plays a significant role in combating this infection. Medication «Korvityn» prevented further development of immune

system imbalance, limiting inflammatory reaction. This effect may be caused by anti-inflammatory and immunomodulating properties of Korvityn, which may be recommended as an accompanying therapy in pneumonia.

Keywords: pneumonia, Korvityn, humoral immunity, cell-mediated immunity.

Corresponding author: olhachuhay1@gmail.com

Резюме

О. О. Чугай,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ЗА УМОВИ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

Мета. вивчення впливу Корвітину на показники клітинного та гуморального імунітету за умови розвитку експериментальної пневмонії (ЕП).

Матеріали та методи. Дослідження проводились на 30 морських свинках, поділених на 5 груп: I група – інтактні (контроль); морські свинки з експериментальною пневмонією на 6-ту добу (II група); 10-ту добу (III група) та 20-ту добу (IV група). V група – морські свинки кореговані «Корвітином», який вводили дозою 40 мг/кг внутрішньоочередово впродовж 7 діб (з 13 по 20 добу). Відтворювали ЕП шляхом інтраназального введення тваринам культури *Staphylococcus aureus*. Тварин декапітували на 6-ту, 10-ту та 20-ту доби розвитку ЕП. У крові визначали рівні Т і В лімфоцитів і циркулюючих імунних комплексів.

Результати. У морських свинок з ЕП на 6-ту та 10 доби виявили зниження рівня Т-лімфоцитів, відповідно, на 1,8 % і 11,74 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами. У вказані періоди спостерігали, вірогідне підвищення рівня В-лімфоцитів, відповідно, на 19,45 % і 25 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою. Щодо вмісту ЦІК, то на 6 добу виявили підвищення їх рівня на 13,68 % ($p < 0,05$), а на 10 добу - рівень не змінювався порівняно з контрольною групою.

На 20 добу визначили подальше зниження рівня Т-лімфоцитів на 18,6 % ($p < 0,05$), також зростання В-лімфоцитів і ЦІК, відповідно, на 43,65 % та 29,8 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю.

Введення Корвітину сприяло підвищенню рівня Т-лімфоцитів на 39,29 % ($p < 0,05$) порівняно з некорегованими тваринами. Водночас, показники гуморального імунітету знижувалися: В-лімфоцити на 17,54 % ($p < 0,05$), ЦІК на 26,34 % ($p < 0,05$) порівняно з тваринами без корегування.

Висновки. Препарат «Корвітин» попереджував розвиток дисбалансу імунної системи, обмежуючи запальну відповідь, що дозволяє рекомендувати його як терапія супроводу при пневмонії.

Ключові слова: пневмонія, Корвітин, гуморальний імунітет, клітинний імунітет.

Резюме**О. А. Чугай,***Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого***ВЛИЯНИЕ КОРВИТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ИМУННОГО ОТВЕТА ПРИ УСЛОВИИ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ**

Цель. Изучение влияния Корвитина на показатели клеточного и гуморального иммунитета при условии развития экспериментальной пневмонии (ЭП).

Материалы и методы. Исследования проводились на 30 морских свинках, разделенных на 5 групп: I группа – интактные (контроль); морские свинки с экспериментальной пневмонией на 6-е сутки (II группа); 10-е сутки (III группа) и 20-е сутки (IV группа). V группа – морские свинки под коррекцией Корвитином, который вводили в дозе 40 мг/кг внутривентриально в течение 7 суток (с 13 по 20 сутки). Воспроизводили ЭП путем интраназального введения животным культуры *Staphylococcus aureus*. Животных декапировали на 6-е, 10-е и 20-е сутки развития ЭП. В крови определяли уровни Т и В лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов.

Результаты. В морских свинок с ЭП на 6-е и 10-е сутки обнаружили снижение уровня Т-лимфоцитов, соответственно, на 1,8 % и 11,74 % ($p < 0,05$) по сравнению с интактными животными. В указанные периоды наблюдали, достоверное повышение уровня В-лимфоцитов, соответственно, на 19,45 % и 25 % ($p < 0,05$) по сравнению с интактной группой. В отношении содержания ЦИК, то на 6-е сутки наблюдали повышение их уровня на 13,68 % ($p < 0,05$), а на 10-е сутки – уровень не изменялся по сравнению с контрольной группой.

На 20 сутки определили снижение уровня Т-лимфоцитов на 18,6 % ($p < 0,05$), а также увеличение В-лимфоцитов и ЦИК, соответственно, на 43,65 % и 29,8 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля.

Введение Корвитина способствовало повышению уровня Т-лимфоцитов на 39,29 % ($p < 0,05$) по сравнению с животными без коррекции этим препаратом. В то же время, показатели гуморального иммунитета снижались: В-лимфоциты на 17,54 % ($p < 0,05$), ЦИК на 26,34 % ($p < 0,05$) по сравнению с животными без корректировки соответствующим препаратом.

Выводы. Препарат «Корвитин» предупреждал развитие дисбаланса иммунной системы, ограничивая воспалительный ответ, что позволяет рекомендовать его в качестве терапии сопровождения при пневмонии.

Ключевые слова: пневмония, Корвитин, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет.

Автор, відповідальний за листування: olhachuhay1@gmail.com

Вступ

Як відомо, незважаючи на всі старання лікарів, пневмонія у ХХІ ст. залишається значною медико-соціальною проблемою як у країнах, що розвиваються, так і в промислово розвинених країнах. За визначенням ВООЗ, пневмонія – це гостре, як правило, інфекційне за-

хворювання переважно респіраторної частини легень/респіраторні бронхіоли і альвеоли/з наявністю в альвеолах ексудату нейтрофільного вмісту і рентгенологічно проявляється інфільтративним затемненням легень [1]. Значна площа поверхні легеневого епітелію і масивна капілярна сітка для обміну газів роблять легені

вразливими до антигенів довкілля. Як наслідок, дихальні шляхи можуть служити «вхідними воротами» для багатьох інфекційних агентів. На захисті респіраторного каналу від патогенної агресії стоїть імунна система.

Імунна система дихальних шляхів складається зі спеціалізованої мережі клітин, до якої входять секреторні клітини Клара, війчасті клітини, келихоподібні клітини та субмукозні залози. Основними клітинами мієлоїдного походження у просвіті легень є альвеолярні макрофаги, які володіють високою фагоцитарною активністю. Завдяки цим клітинам у легенях ефективно знешкоджуються маловірулентні мікроорганізми. Однак, для боротьби з патогенами, які уникають цих природжених механізмів захисту, необхідна активація набутої ланки імунної відповіді [2].

Відомо, що специфічна імунна реакція є надзвичайно важливою для захисту легень від патогенів, які зазнали неповного фагоцитозу (мікобактерії, грибки, віруси) та позаклітинних організмів, які тяжко піддаються фагоцитозу (інкапсульовані бактерії). Мікробні інфекції, які уникають природжених захисних механізмів, продукують значну кількість антигенів, що, в свою чергу, активує антиген-специфічну імунну реакцію. Зокрема, сюди відносять антиген-специфічну проліферацію і диференціювання Т- та В-лімфоцитів [3].

Як відомо, Т-лімфоцити забезпечують формування клітинної ланки імунітету. Серед Т-лімфоцитів розрізняють низку типів, зокрема, Т-хелпери (Th), Т-цитотоксичні лімфоцити (CD8+), регуляторні Т-клітини, Т-лімфоцити пам'яті та $\gamma\delta$ -Т-клітини.

Т-клітини (CD4+ - хелпери) стимулюють перетворення В-лімфоцитів у плазматичні клітини, активують дендритні клітини через продукцію цитокінів і ко-стимулюючих молекул, а також ініціюють активацію CD8+ - цитотоксичних лімфоцитів [4]. Існує дві субпопуляції CD4+-хелперів – Т-хелпери 1 і 2 типів, що не мають відмінностей за антигенною структурою, але розрізняються за профілем цитокінів, які вони синтезують у відповідь на антигенну стимуляцію. Від цього залежить профіль активації основних типів імунної відповіді (клітинний або гуморальний) [5].

CD8+ – цитотоксичні лімфоцити продукують значну кількість прозапальних цитокінів, зокрема, IFN- γ , TNF- α , та IL-2, а також безпосередньо руйнують власні клітини організму,

інфіковані вірусами або іншими патогенними внутрішньоклітинними мікроорганізмами, атипові клітини. Особливістю Т-клітинного рецептору є здатність розпізнавати чужорідний антиген тільки в комплексі з власними клітинними антигенами на поверхні антиген-презентуючих клітин (дендритних або макрофагів) [2].

$\gamma\delta$ -Т-клітини та інваріантні природні кілерні Т-клітини (iNKT), аналогічно до недавно виявлених вроджених лімфоїдноподібних клітин (ILCs), також відіграють значну роль у ранній відповіді на легенеvu інфекцію [6].

В-лімфоцити забезпечують гуморальну імунну реакцію шляхом продукції антитіл. За допомогою імуноглобулінових рецепторів В-лімфоцити можуть розпізнавати не тільки пептиди, а й великі молекули білків, нуклеїнові кислоти, вуглеводи, ліпіди, полісахаридні та ліпопротеїдні розчинні антигени [5]. Однією з найбільш важливих біологічних функцій імуноглобулінів є їх зв'язування з антигеном та утворення імунного комплексу (ІК). Утворення ІК вважається складовою нормальної імунної відповіді, що перманентно проходить в організмі людини та направлена на підтримку стабільності його внутрішнього середовища [5]. Загалом утворення в організмі комплексів «антиген-антитіло» відбувається постійно, оскільки є заключним етапом звичайних імунних реакцій, що здійснюють захист від чужорідних алергенів. Проте кількість таких комплексів є незначною, а тривалість перебування у крові короткою, оскільки відбувається їх захоплення і руйнування макрофагами селезінки та іншими клітинами системи мононуклеарних фагоцитів, зокрема клітинами Купфера в печінці. Елімінація імунних комплексів відбувається завдяки їх зв'язуванню з фагоцитами через мембранні Fc- та C3b-рецептори (антитіла комплексів фіксують і активують комплемент) [7].

На сьогоднішній день для корекції порушень, викликаних тривалим запальним процесом, як терапія супроводу часто використовують біофлаваноїди. Існує більше 150 видів таких біологічних речовин зі схожими властивостями. Флаваноїди володіють антиоксидантними, мембрано-, ангіопротекторними, протизапальними, імуномодельючими властивостями тощо [8]. Серед флаваноїдних сполук найпотужнішу антиоксидантну дію має кверцетин. Через низьку біодоступність, що зумовлена низькою розчинністю у біологічних рідинах,



препарат тривалий час мав обмежене використання [9]. Для подолання цієї проблеми було створено унікальний розчинний у воді кверцетин – препарат «Корвітин» для ін'єкцій, що дало поштовх широкого використовувати його в лікувальній практиці [10].

Мета нашого дослідження: вивчення впливу «Корвітину» на показники клітинного та гуморального імунітету за умови розвитку експериментальної пневмонії (ЕП).

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження проводились на 30 морських свинках (самцях) масою 180–220 г, поділених на 5 груп по 6 тварин у кожній:

- I група – інтактні морські свинки (контроль);
- II група – морські свинки з ЕП на 6-ту добу;
- III група – морські свинки з ЕП на 10-ту добу;
- IV група – морські свинки з ЕП на 20-ту добу.
- V група – морські свинки з ЕП під дією Корвітину.

Даний антиоксидант вводили дозою 40 мг/кг внутрішньоочеревинно впродовж 7 днів (з 13 по 20 добу).

З метою раціональної інтерпретації одержаних цифрових даних умовно виділяли два періоди (ранній і пізній) розвитку ЕП. Ранній період охоплював групу тварин із ЕП на 6 та 10 добу експерименту, а пізній період – тварин на 20 добу.

Усіх тварин утримували в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1985). Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-ІVІV «Про захист тварин від жорстокого поводження», ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001).

Відтворювали експериментальну пневмонію шляхом інтраназального введення тваринам культури *Staphylococcus aureus* за методом В. Н. Шляпникова і співавт. [11].

Згодом тварин декапітували на 6-ту, 10-ту та 20-ту добу розвитку ЕП. Визначали вміст Т і В лімфоцитів (СДЗ та СД19) у крові за методом Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова [12]. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у крові за методом V. Haskova, J. Kaslik [13].

Отримані результати статистично оцінювали за t-критерієм Стюдента. Дані представлені у вигляді середнього арифметичного (М) за результатами кожного дослідження $\pm$ стандартне відхилення (m). Достовірними вважались відмінності при $p < 0,05$ (95,5 %).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати імунних досліджень показали, що в ранній період, який охоплює 6-у і 10-у доби розвитку ЕП, відбувалися помітні зміни окремих показників клітинного та гуморального імунітету.

Зокрема, у морських свинок на 6-ту добу ЕП рівень Т-лімфоцитів у крові знизився на 1,8 % порівняно з 1-ю групою. Далі, на 10 добу експерименту спостерігався подальший спад вказаних вище показників на 11,74 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами, що свідчило про пригнічення клітинної ланки імунітету.

Стан гуморального імунітету оцінювався за рахунок визначення вмісту В-лімфоцитів і ЦІК. У ранній період ЕП, на 6 добу спостерігалось підвищення рівня В-лімфоцитів на 19,45 % ($p < 0,05$) відносно 1-ї групи. Згодом, на 10-ту добу експерименту, спостерігалось подальше зростання вмісту В-лімфоцитів у крові на 25 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою тварин. Щодо вмісту ЦІК, то на 6 добу відбулося підвищення рівня ЦІК на 13,68 % ($p < 0,05$) відносно інтактних тварин. Однак на 10-ту добу експерименту ми не виявили подальшого зростання вмісту ЦІК, він був аналогічним 6 добі (зростання на 13,5 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою) (Рис.1).

Таким чином, проведені імунологічні дослідження окремих показників імунної системи на 6-у і 10-у доби експерименту показали підвищення вмісту В-лімфоцитів і ЦІК та зниження рівня Т-лімфоцитів у крові, що свідчило про порушення імунної відповіді з активацією гуморальної ланки на тлі пригнічення клітинних реакцій в ранній період формування ЕП.

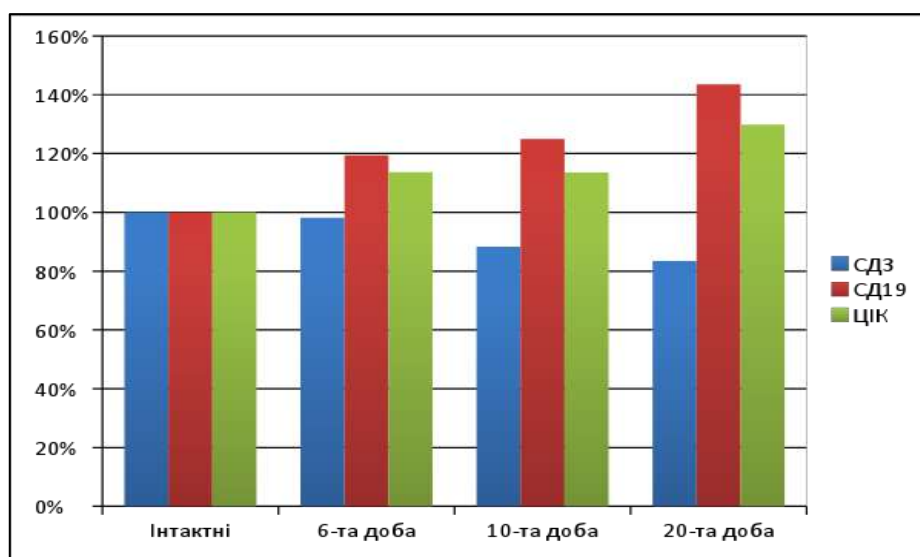


Рисунок 1 – Рівень Т-, В-лімфоцитів та ЦІК у крові морських свинок в динаміці формування ЕП (% від контролю)

У пізній період розвитку ЕП, зокрема на 20 добу, встановлено подальше зниження рівня Т-лімфоцитів на 18,6 % ($p < 0,05$) порівняно з 1-ю групою. Водночас, показники гуморального імунітету продовжували зростати. Зокрема, рівень В-лімфоцитів і ЦІК зросли на 43,65 % та на 29,8 % ($p < 0,05$), відповідно, порівняно з групою інтактних тварин (Рис.1). Таким чином, пізній період ЕП характеризувався подальшим порушенням імунної відповіді.

З метою вивчення впливу Корвітину на показники гуморального та клітинного імунітету у морських свинок з ЕП даний препарат вводили внутрішньоочеревинно у дозі 40 мг/кг протягом 7 днів (з 13-ї до 20-ї доби).

У результаті проведеної терапії виявили певні закономірності. Зокрема, спостерігалось підвищення рівня Т-лімфоцитів на 39,29 % ($p < 0,05$) на 20 добу порівняно з тваринами без корекції Корвітином. Паралельно тривало зниження показників гуморального імунітету: на 17,54 % ($p < 0,05$) знизився рівень В-лімфоцитів і на 26,34 % ($p < 0,05$) рівень ЦІК порівняно з показниками морських свинок на 20 добу без корекції Корвітином (Рис. 2).

Як ми бачимо, за допомогою препарату Корвітин вдалось попередити подальший дисбаланс імунної відповіді, що підтверджувало його протизапальний та імунокорегуючий ефект.

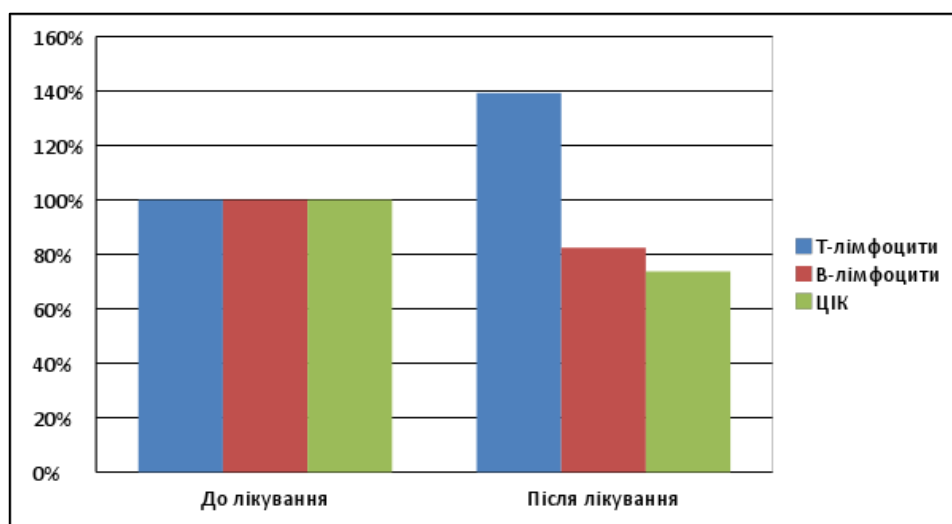


Рисунок 2 – Вплив «Корвітину» на показники гуморального та клітинного імунітету у морських свинок з ЕП (% від тварин на 20 дні життя без лікування)

Висновки

Як ранній, так і пізній період ЕП характеризувався порушенням функціонування імунної системи. Експериментальна пневмонія у морських свинок супроводжувалась пригніченням клітинної ланки імунітету, що виражалось зниженням рівня Т-лімфоцитів у крові. Паралельно спостерігалась активація гуморальної ланки імунітету, що проявлялося зростанням рівня В-лімфоцитів і ЦІК у крові в ранній і пізній періоди ЕП. Даний стан може бути зумовлений природою самого збудника. Оскільки ЕП у морських

свинок викликала Staphylococcus aureus, який є грам-позитивною бактерією, то в боротьбі з даною інфекцією основну роль відіграє активація гуморальної ланки імунітету.

Препарат Корвітин попереджував подальший розвиток дисбалансу імунної системи, обмежуючи запальну реакцію. Даний ефект може бути зумовлений протизапальними та імуномодуючими властивостями Корвітину, що дозволяє рекомендувати його як терапію супроводу при пневмонії.

References (список літератури)

1. Drannik GM. *Klinicheskaya immunologiya i alergologiya* [Clinical immunology and allergology]. K.: LCC «Poligraf plus» Publ., 2010. 552 p.
2. Chen K, Kolls K. *T cell-mediated host immune defenses in the lung*. Annu Rev Immunol. 2013;31:605–633.
3. Moore BB, Moore TA, Toews GB. *Role of T- and B-lymphocytes in pulmonary host defences*. Eur Respir J. 2001;18:846–856.
4. Marshall NB, Swain SL. *Cytotoxic CD4 T cells in antiviral immunity*. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:954602.
5. Chopyak VV, Potomkina HO, Gavrylyuk AM et al. *Posibnyk dlia provedennia praktychnykh zaniat z klinichnoi imunolohii ta alerholohii* [A guide for conducting practical classes in clinical immunology and allergology]. Lviv: Tetyuh TV Publ., 2015. 208 p.
6. Kuznetsov LV, Babadzan VD, Harchenko NV et al. *Imunolohiia: pidruchnyk* [Immunology: textbook]. Vinnitsa: TOV «Merkuri Podillya» Publ., 2013. 526 p.
7. Ataman OV. *Patofiziologiia. T.1. Zahalna patolohiia* [Pathophysiology. V1. Common pathology]. Vinnitsa: Nova knyga Publ., 2012. 592 p.
8. Chekman IS. *Klinichna fitoterapiia* [Clinical phytotherapy]. K: A.S.K. Publ., 2003. 552 p.
9. Mohort MA, Danova IV, Myslyvets OV. [Pharmacodynamics of quercetin and its pharmaceutical forms]. Ukr. Pharmacology and drug toxicology. 2009;6(13):3-7.
10. Levitskiy AP, Skydan MI, Skydan KV. [The use of quercetin in dentistry]. Rus. Herald of dentistry. 2010;1:81–87.
11. Shlapnykov VI, Solodova TL, Stepanova SA et al. *Eksperimentalnyye modeli ostryykh pnevmoniy. vyzvannykh uslovno-patologicheskimi bakteriyami i ikh assotsiatsiyey: metod. ukazaniya* [Experimental models of acute pneumonia caused by opportunistic bacteria and their association: methodical guidelines]. Saratov. 1988. 30 p.
12. Chernushenko EF, Kogosova LS. *Immunologiya i immunopatologiya zabolevaniy legkikh* [Immunology and immunopathology of lungs diseases]. K.: Zdorovya Publ., 1981. 208 p.
13. Haskova V, Kaslik J, Matejckava M. *Novy zpusob stanoveni circulujicich imunokomplexy w lidskych serech*. Cas. Lek. Ces. 1977;116(14):436–437.

(received 27.12.2017, published online 01.04.2018)

(одержано 27.12.2017, опубліковано 01.04.2018)



Abstract

V. V. Vaslovych¹,
 L. D. Pichkur¹,
 T. A. Malysheva¹,
 S. T. Akinola¹,
 S. A. Verbovska¹,
 O. K. Toporova^{2,3},
 N. S. Shuvalova²,

¹State Institution "Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine", 32 Platon Mayboroda str., Kyiv, Ukraine, 04050;

²State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of NAMS of Ukraine, 67 Vyshgorodskaya str., Kyiv, Ukraine, 04114;

³Institute of Molecular Biology and Genetics of NAS of Ukraine, 150 Zabolotnogo str., Kyiv, Ukraine, 03680

ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE SPINAL CORD OF RATS WITH EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS IN THE BACKGROUND OF MESENCHYMAL STEM CELLS AND INTERLEUKIN-10

Introduction. Human umbilical cord derived mesenchymal stem cells (UCd-MSC) are multipotent. They are able to migrate to the sites of central nervous system damage, contribute to the restoration of the number of endogenous oligodendrocytes, produce immunomodulatory effects and are able to synthesize antiinflammatory cytokines (IL-10).

Purpose. To investigate the effect of UCd-MSC and IL-10 on the processes of de- and remyelination of nerve fibers of the spinal cord of rats with experimental allergic encephalomyelitis at the ultrastructural level.

Materials and methods. The study was performed on 23 white female rats, weighting 210 g. The relapsing course of EAE was obtained by inserting Freund's adjuvant into the rat's hind limb pads. Six groups of animals were formed. 18 rats from EAE were intravenously or sub-occipitally administered in different combinations of IL-10 (0.1 µg) and MSC no transfected (1 million) and MSC (1 million) transfected with the IL-10 gene. Electron microscopy was used to investigate the ultrastructural changes in the lumbar spinal cord of experimental animals at the 35th and 60th day of the experiment. Also, the ratio of the width of the myelin sheath (MS) to the diameter of the axial cylinder (AC) was determined on the semi-thin sections. Statistical analysis of the results was performed using non-parametric rank discriminant Kruskal-Wallis analysis followed by application of the U-Mann-Whitney criterion using STATISTICA 6.1 statistical software package.

Results. In animals of all experimental groups, the peak of EAE was observed for 19–20 days and developed a chronic remitting flow. In the comparison group (EAE), part of the oligodendrocytes already in the early stages are in a para apoptotic state, the degree of which increases over time. Reactive modified swollen forms of oligodendroglia, along with destructive, are more often represented in the study group III EAE + IL-10. Hypertrophic oligodendrocytes are more likely to be detected after the introduction of MSCs. Oligodendrocytes of group V (EAE + MSC transfected with IL-10 gene) for 60 days of study have signs of functional tension (swollen mitochondria with crystals fragmentation). In all experimental animal groups, with the exception of the comparison group, a reduced degree and demyelination area with a simultaneous partial reduction of the intralaminar and almost complete – periaxonal edema. In the study group III (EAE + IL), none of the terms of the study showed normalization of the structure of myelin membranes. Figures of remyelination of nerve fibers in all experimental groups were detected already on the 35th day of the study. The ratio of the thickness of the myelin sheath to the diameter of the axial cylinder is statistically signifi-

cantly reduced relative to the comparison group in all treated groups except for the III (EAE + IL) for 35 days and III (EAE + IL) and V (EAE + MSC (T) at 60 days of the experiment.

Conclusions

- MSCs help reduce interlamellar, periaxonal edema and demyelination in animals with EAE.
- Suboccipital introduced into CSF IL-10 does not produce statistically significant effects, however, to some extent, strengthens the effect of MSC.
- In all animal groups and in all terms, MSCs promote stimulation of remyelination processes.

Keywords: experimental allergic encephalomyelitis, mesenchymal stem cells, morphological changes, interleukin-10.

Corresponding author: verbovskaya-svetlana@ukr.net

Резюме

В. В. Васлович¹,
Л. Д. Пічкур¹,
Т. А. Малишева¹,
С. Т. Акінола¹,
С. А. Вербовська¹,
О. К. Топорова^{2,3},
Н. С. Шувалова²,

¹ДУ «Інститут нейрохірургії
ім. акад. А. П.Ромоданова НАМН
України», вул. Платона Майбо-
роди, 32, м.Київ, Україна, 04050;

²Інститут генетичної та реге-
неративної медицини НАМН
України, вул. Вишгородська, 67,
м. Київ, Україна, 04114;

³Інститут молекулярної біології
і генетики НАН України,
вул. Заболотного, 150, м. Київ,
Україна, 03680

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ СПИННОГО МОЗКУ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ ЕНЦЕФАЛО- МІЄЛИТОМ ПІД ВПЛИВОМ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ТА ІНТЕРЛЕЙКІНА-10

Мета: дослідити зміни процесу де- і ремієлінізації в спинному мозку на ультраструктурному рівні у щурів з експериментальним алергічним енцефаломієлітом (ЕАЕ) під дією мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10).

Матеріали і методи. Дослідження проведено на 23 білих щурах-самцях, вагою 210 г, яким індукували ЕАЕ з рецидивуючим перебігом. Тваринам внутрішньовенно чи субокципітально вводили у різних поєднаннях ІЛ-10 (0,1 мкг) та МСК нетрансфіковані (1 млн.) та МСК (1 млн), трансфіковані геном ІЛ-10. Досліджували ультраструктурні зміни спинного мозку щурів на 35 і 60 добу експерименту. На напівтонких зрізах визначали коефіцієнт співвідношення ширини мієлінової оболонки (МО) до діаметра осевого циліндра (ОЦ) волокон спинного мозку (СМ). Статистичний аналіз результатів здійснювали з використанням непараметричного рангового дискримінантного аналізу Краскела–Уолліса з подальшим застосуванням критерію U-Манна–Уїтні за допомогою пакета статистичних програм STATISTICA 6.1

Результати. В усіх експериментальних групах, порівняно з контролем виявлено зменшення ступеня та площі зон демієлінізації зі зниженням виразності інтрамієлярного і периаксонального набряку. Коефіцієнт співвідношення товщини мієлінової оболонки до діаметра осевого циліндра статистично значуще зменшується у всіх групах, порівняно з контролем.

Висновки. Введений у ліквор субокципітально ІЛ-10 не справляє впливу, ознаки якого мають статистичну значущість, однак демонструє підсилення і потенціювання дії МСК. МСК сприяють зменшенню міжламінарного, периаксонального набряку та процесу демієлінізації у тварин з ЕАЕ. В усіх групах тварин в усі терміни дослідження МСК сприяють активації процесів ремієлінізації.

Ключові слова: експериментальний алергічний енцефаломієліт, мезенхімальні стовбурові клітини, морфологічні зміни, інтерлейкін-10.



Резюме

**В. В. Васлович¹,
Л. Д. Пічкур¹,
Т. А. Малышева¹,
С. Т. Акинола¹,
С. А. Вербовская¹,
Е. К. Топорова^{2,3},
Н. С. Шувалова²,**

¹ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П.Ромоданова НАМН Украины», ул. Платона Майборода, 32, г. Киев, Украина, 04050;

²Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины, ул. Вышгородская, 67, г. Киев, Украина, 04114;

³Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, ул. Заболотного, 150, г. Киев, Украина, 03680

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10

Цель: изучить изменения процессов де- и ремиелинизации в спинном мозге на ультраструктурном уровне у крыс с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом (ЭАЭ) под действием мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и интерлейкина-10 (ИЛ-10).

Материалы и методы. Исследования проведены на 23 белых крысах – самках, весом 210 г, которым индуцировали ЭАЭ с рецидивирующим течением. Животным внутривенно или субокципитально вводили в разных комбинациях ИЛ-10 (0,1 мкг) и МСК не-трансфицированные (1 млн.) и МСК (1 млн.), трансфицированные геном ИЛ-10. Исследовали ультраструктурные изменения спинного мозга крыс на 35 и 60 сутки эксперимента. На полутонких срезах определяли коэффициент соотношения ширины миелиновой оболочки (МО) к диаметру осевого цилиндра (ОЦ) волокон спинного мозга (СМ). Статистический анализ результатов выполняли с использованием непараметрического рангового дискриминантного анализа Краскела–Уоллиса с последующим применением критерия U-Манна–Уитни при помощи пакета статистических программ STATISTICA 6.1.

Результаты. Во всех экспериментальных группах, по сравнению с контролем, выявлено уменьшение степени и площади зон демиелинизации со снижением выраженности интраламиллярного и периаксонального набухания. Коэффициент соотношения толщины миелиновой оболочки к диаметру осевого цилиндра статистически значимо уменьшается во всех группах, по сравнению с контролем.

Выводы. Введённый в ликвор субокципитально ИЛ-10 не оказывает влияния, признаки которого были бы статистически значимы, однако ИЛ-10 демонстрирует усиление и потенцирование действия МСК. МСК способствуют уменьшению интраламиллярного, периаксонального набухания и процесса демиелинизации у животных с ЭАЭ. Во всех группах животных во все сроки исследования МСК способствуют активации процессов ремиелинизации.

Ключевые слова: экспериментальный аллергический энцефаломиелит, мезенхимальные стволовые клетки, морфологические изменения, интерлейкин-10.

Автор, відповідальний за листування: verbovska-svetlana@ukr.net

Вступ

Експериментальний алергічний енцефаломієліт (ЕАЕ) вважається моделлю розсіяного склерозу (РС). В основі розвитку цього захворювання лежать явища демієлінізації. Розвиток ЕАЕ супроводжується порушенням генетичної недоторканості імунної системи, що за деяких ситуацій призводить до розвитку різноспрямованих аутоімунних реакцій, за інших – до толерантності [1].

При енцефаломієліті надзвичайно важливу роль відіграє розвиток аутоімунних реакцій, які, в тому числі і за типом мімікрії, сприяють руйнуванню структур нервової системи.

Поглиблені знання про механізми розвитку демієлінізуючих захворювань на субклітинному і молекулярному рівнях стимулюють розробку нових сучасних методів патогенетичного лікування цих захворювань з використанням клітинної терапії [2].

Останнім часом в обґрунтуванні лікувальних схем демієлінізуючих захворювань ЦНС досліджується вплив і ефекти мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) різного походження [3].

Обґрунтуванням цьому служать результати експериментальних досліджень, в яких доведена здатність МСК до тривалого виживання, міграції у різні відділи ЦНС і позитивний вплив на клінічний перебіг ЕАЕ [4, 5].

Показано, що трансплантовані МСК при ЕАЕ у мишей сприяють відновленню кількості олігодендроцитів, відповідальних за ремієлінізацію ушкоджених нервових волокон [6].

МСК можуть диференціюватися в остеогенному, хондрогенному, адипогенному та нейрогенному напрямках і приймати активну участь у репарації пошкоджених тканин різних органів, серед яких – центральна нервова система (ЦНС) [7].

Стовбурові клітини здатні поповнювати кількісний склад клітин-попередників, забезпечуючи, тим самим, умови для ремієлінізації аксонів, відновлення будови нервової тканини і зменшення моторного дефіциту при запально-дегенеративних ураженнях ЦНС.

Доведено, що мультипотентні МСК сприяють активації ендогенних механізмів репарації за рахунок секреції розчинних трофічних факторів. Ефекти МСК, які виникають після трансплантації, можуть бути відтворені введенням кондиціонованого цими клітинами середовища [8].

Доведено, що МСК при демієлінізуючих захворюваннях справляють імуномодуючий вплив без застосування імуносупресивної терапії [9].

Важливу роль в патогенезі демієлінізуючих уражень відіграють цитокіни [10]. Встановлено, що фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-6 стимулюють продукцію прозапальних цитокінів, які приймають участь в ушкодженні ЦНС [10, 11].

Протизапальний інтерлейкін-10 (IL-10), продукується МСК, Т-хелперами 2-го типу, активує моноцити-макрофаги і регулює Т-клітини. Окрім цього, IL-10 інгібує продукцію Т-хелперів 1-го типу і прозапальних цитокінів [12]. Це стало підставою для клінічного застосування IL-10 при аутоімунних захворюваннях [13, 14].

Основною ланкою дії патогенних факторів (віруси, аутоантитіла) при демієлінізуючих ураженнях центральної нервової системи є мієлінова оболонка відростків нервових клітин. Новим підходом до активації відновлення повноцінної

мієлінової оболонки аксонів є застосування трофічних факторів, клітин, які їх продукують та клітин-попередників олігодендроцитів [14].

Нейрохірургічні способи лікування ЕАЕ розширюють можливості застосування МСК та протизапальних цитокінів, оскільки трофічні фактори не проникають через гемато-енцефалічний бар'єр, а адресна доставка МСК безпосередньо у зону руйнування мієліну найдоцільніша [4].

У зв'язку з цим, **метою** даної роботи було дослідження впливу МСК і IL-10 на процеси де-і ремієлінізації нервових волокон спинного мозку на ультраструктурному рівні.

Матеріали і методи. Дослідження виконано на 23 самицях нелінійних білих щурів вагою 200–220 г розводки віварію ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМНУ» у відповідності з міжнародними правилами і нормами European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/EEC та згідно принципів «Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) і Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» от 21.20.2006.

ЕАЕ моделювали згідно методики, описаної в роботі [5], із хронічним рецидивуючим перебігом середнього ступеня тяжкості. Саме хронічна рецидивуюча форма ЕАЕ дозволяє більш детально вивчити вплив різних факторів на перебіг демієлінізуючого процесу та запобігти летальності експериментальних тварин.

Для моделювання ЕАЕ використовували ад'ювант Фрейнда фірми Difco laboratories (Detroit, USA), який містить 2 мг мікобактерій туберкульозу на 1 мл ад'юванта. Кількість мікобактерій туберкульозу в енцефалітогенній суміші (ЕС) складала $1,33 \pm 0,06$ мг на 1 тварину, а кількість мозкової тканини – 160 ± 10 мг. ЕС вводили в подушечки задніх кінцівок. Для стандартизації клінічного перебігу та вираженості трофічних розладів у щурів ЕАЕ моделювали з ретельним контролем кількості введеної ЕС та однаковим місцем інюкуляції в обидві задні кінцівки.

Сформовано 6 груп тварин (табл. 1). 18 щурів з ЕАЕ внутрішньовенно чи субокципітально вводили у різних поєднаннях IL-10 та МСК, трансфіковані геном IL-10 згідно [4] та нетрансфіковані. Кожній тварині вводили 1 млн. ксенонегенних МСК у 100 мкл фізіологічного розчи-

ну. При лікуванні ІЛ-10 кожній тварині вводили 0.1 мкг ІЛ-10 у фосфатному буфері загальною кількістю 100 мкл (Табл.1). У групі щурів №4 для субокипітального введення МСК разом з

інтерлейкіном 10, цитокін добавляли до 1 млн. клітин безпосередньо перед їх введенням у концентрації 1 мкг/мл, при цьому об'єм суміші залишався незмінним – 100 мкл.

Таблиця 1 – Розподіл тварин у експерименті

Група, №	Кількість тварин	Лікування
1	5	Група порівняння, ЕАЕ без лікування
2	4	Лікування ЕАЕ МСК (в кількості 1 млн в 100 мкл фіз.розчину) субокипітально на 17 добу
3	4	Лікування ЕАЕ ІЛ-10 (в кількості 1 мкг/мл) внутрішньовенно на 10 добу, ІЛ-10 субокипітально на 17 добу
4	5	Лікування ЕАЕ ІЛ-10 внутрішньовенно на 10 добу, ІЛ-10 та МСК субокипітально на 17 добу
5	5	Лікування ЕАЕ трансфікованими МСК (в кількості 1 млн в 100 мкл фіз.розчину) субокипітально на 17 добу

Для внутрішньовенного введення ІЛ-10 на 11 добу після індукції ЕАЕ тварину розташовували у фіксаторі, тильну поверхню основи хвоста обробляли толуолом, що дозволяло отримати набряк поверхневих вен, який суттєво полегшує внутрішньовенне введення суспензії.

Для субокипітального введення суспензії на 17 добу після індукції ЕАЕ щурів наркотизували (початкова доза 2% розчину тіопенталу складала 0,5 мл внутрішньочеревно, з поступовим титруванням по 0,1 мл). Задню поверхню шиї та потилицю тварин вистригали ножицями та тричі обробляли спиртовим розчином йоду. В положенні максимального згинання шиї пунктували велику потиличну цистерну і за допомогою інсулінового шприца вводили 0,1 мл суспензії МСК (1 млн. нативних клітин).

Отримання ІЛ-10, МСК з Вартонових драглів пуповини людини, визначення їх проліферативної активності, життєздатності і вивчення фенотипових характеристик проводили співробітники Інституту молекулярної біології НАН України у відповідності до [15].

Клінічні спостереження за тваринами проводили до 65 доби. Для кожної тварини окремо визначали ступінь тяжкості в балах з урахуванням зовнішніх ознак та клінічного стану.

Для вивчення процесів де- і ремієлінізації нервових волокон з допомогою електронної мікроскопії проводили дослідження ультраструктурних змін поперекових відділів спинного мозку експериментальних тварин на 35 і 60 добу експерименту. Після введення токсичної дози

тіопенталу натрію внутрішньочеревно, відразу після забою тварин проводили забір фрагментів тканини поперекових відділів спинного мозку розміром 1–2 мм³, фіксували в суміші 4% парформальдегіда, 2,5% глутаральдегіда і 4% сахарози на 0,1 молярному фосфатному буфері рН = 7,4 з наступною дофіксацією в 1% розчині чотирьохокису осмію [16] [Palladi, 1957], зневоднювали в зростаючих концентраціях етанолу і оксіпропілена і заливали в суміш епоксидних смол (епон-аралдит) за стандартними методиками електронної мікроскопії [17]. Ультратонкі зрізи товщиною 70 нм виготовлялись на ультратомі LKB [Швеція]. Для підвищення контрасту забарвлювались за [18] і продивлялись в електронному мікроскопі ПЕМ 100-1 фірми „SELMI” (Україна) за прискорювальної напруги 75 кВ. Для прицільного ультратомування і поглибленішої оцінки одержаних даних з епоксидних блоків виготовлялись напівтонкі зрізи товщиною 100–150 нм, забарвлювались метиленовим синім-піронином і продивлялись в світлооптичному мікроскопі AxioPhot фірми «OPTON» [Німеччина].

Оцінка ступеня демієлінізації, що спостерігалась в мієлінізованих нервових волокнах поперекового відділу спинного мозку, проводилась із застосуванням розробленого нами морфометричного критерію – коефіцієнта відношення товщини мієлінової оболонки до діаметра осевого циліндра [19] за допомогою морфометричної обробки поперечних напівтонких зрізів на комп'ютерному аналізаторі зображень

CAI-01ABH фірми „SELMI” [Україна] з використанням програмного забезпечення «Kappa opto-electronics GmbH» [Німеччина] при однаковому збільшенні (окуляр х 40, перехідник х 2, об'єктив х 10). Коефіцієнт відношення ширини мієлінової оболонки (МО) до діаметра осевого циліндра (ОЦ) визначався з розрахунку довільно взятих 30 мієлінізованих аксонів на 1 випадок за формулою: $МО/ОЦ$.

Для статистичної обробки отриманих даних застосовували методи варіаційної статистики. Нормальність розподілу даних перевіряли за критерієм Шапіро–Уїлкі. Оскільки перевірка не підтвердила, що закон розподілу нормальний, для множинного міжгрупового порівняння середніх значень використовували непараметричний ранговий дискримінантний аналіз Краскела–Уолліса з подальшим застосуванням попарних порівнянь груп у діалозі тесту Краскела–Уолліса в STATISTICA 6.1, що еквівалентно множинним порівнянням за допомогою критерію U-Манна–Уїтні [20,21]. При цьому урахували поправку Хольма–Бонферроні [22]. Реалізація процедури Хольма–Бонферроні виконана засобами MS Excel 2007.

Усереднені величини представляли у вигляді $M (25\%; 75\%) (n)$, де M – медіана; $(.)$ – інтерквартильний діапазон.

Статистичний аналіз і графічне представлення результатів виконували з використанням пакета програм STATISTICA 6.1.

Результати дослідження.

ЕАЕ (в подальшому – група порівняння) характеризується на електронно-мікроскопічному рівні деструктивними змінами клітин олігодендроцитів та поширеною демієлінізацією, що є основною морфологічною ознакою енцефаломієліту і, за даними світової літератури та попередніх досліджень лабораторії електронної мікроскопії [1997–2011] є найвираженішою в спинному мозку експериментальних тварин на рівні поперекового відділу.

Олігодендроцити. На 35 добу в групі I ЕАЕ, в ділянках ураження найчастіше спостерігаються дегенеративні і деструктивні форми олігодендроцитів, що характеризуються різкою загальною осміюфілією клітини, де ледве вирізняються контури ядра. На тлі осміюфільної цитоплазми набухлі мітохондрії з втратою крист і різко розширений ЕПР виглядають просвітленими. Такі зміни відносяться до передапоптичних. Деструктивно змінений олігодендроцит, як прави-

ло, оточений фрагментами дегенеруючих мієлінових волокон. Такі форми олігодендроцитів часто зустрічаються в групі порівняння аж до 60 доби експерименту (рис.1.а). Зміни з боку клітин олігодендроцитів експериментальних груп тварин у всі терміни дослідження носять поліморфний характер. Найчастіше зустрічаються реактивно змінені, і гіпертрофовані олігодендроцити. Цитоплазма олігодендроцитів як правило, огортає кілька аксонів, окремі – новоутворені аксональні колатералі. Реактивно змінені форми олігодендроцитів, поряд з деструктивними, частіше представлені в групі дослідження III ЕАЕ + ІІ-10, і характеризуються порівняно електронно-світлою цитоплазмою з розширеними каналцями і цистернами ЕПР і нечисленними набухлими мітохондріями і темним округлим або овальним ядром, заповненим як еу-, так глибокими гетерохроматину (Рис.1.в.). Гіпертрофовані олігодендроцити в більшій мірі представлені в лікованих групах дослідження з використанням МСК. Ядро такої клітини овально-округлої форми, хроматин представлений як еу-, так і гетерохроматином, нерівномірно розподіленим по каріоплазмі. В окремих ядрах зустрічаються по 2 ядерця високоактивних типів – щільних або нуклеолонемних. Ядерно-цитоплазматичний індекс візуально зміщений у сторону цитоплазми. Канальці ЕПР дещо розширені. В цитоплазмі та на каналцях гранулярного ЕПР розташовані численні рибосоми. В цитоплазмі подекуди зустрічаються лізосоми. Великі порівняно осміюфільні округлі або довгасті мітохондрії характеризуються дещо набухлими кристами (рис.1.б,г).

Олігодендроцити групи V ЕАЕ + МСК(Т) на 60 добу дослідження вирізняються численними набухлими мітохондріями з фрагментацією крист, аж до часткової вакуолізації органел. Це все дозволяє оцінювати стан таких олігодендроцитів як компенсаторне функціональне напруження [23]. Звертає на себе увагу і той факт, що кількість контактів окремих олігодендроцитів з мієліновими волокнами в площині зрізу в лікованих групах досягає 5 і більше (Рис.1.б, в, г, д). Наявність таких клітин засвідчує можливість здійснення ними нормальної мієлінізації. Встановлені нами зміни будови олігодендроцитів можуть відображати зміни їх метаболізму і перебудову їх білок-синтезуючого апарату, зокрема, ядра та ядерця, ЕПР, апарату Гольджі, а також мітохондрій.

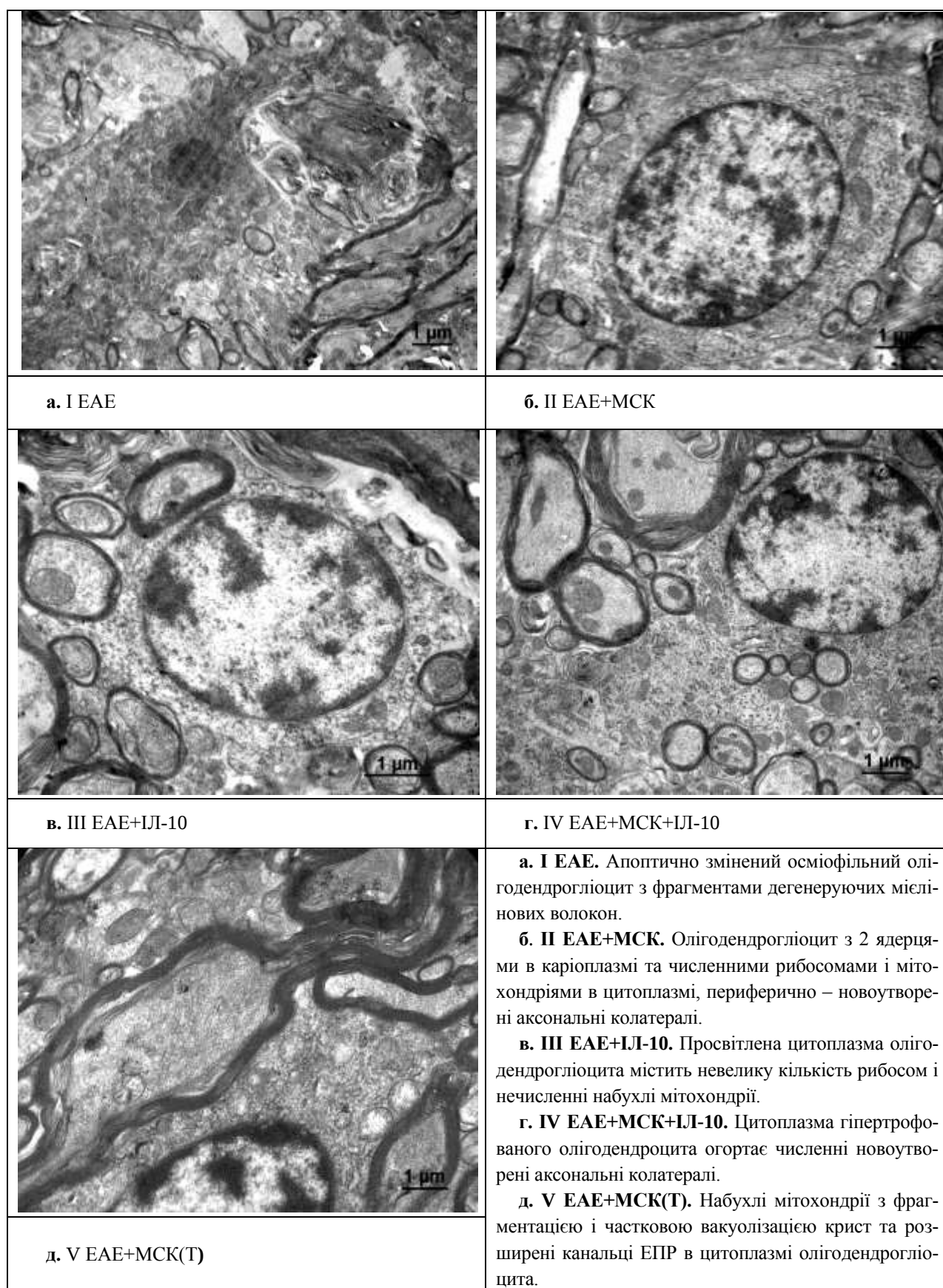


Рисунок 1 – Олігодендроглія. 60 доба. Електронні мікрофотографії

Демієлінізація. Електронно-мікроскопічне дослідження тканини спинного мозку щурів з ЕАЕ засвідчило поширену демієлінізацію осьових циліндрів на тлі помірного або значного периаксонального набряку. Внаслідок втрати частини цитоскелетних ультраструктур – мікротрубочок і нейрофіламентів, аксоплазма набуває часткового просвітлення. В той же час визначається різна ступінь набухання аксональних мітохондрій аж до повної їх вакуолізації. При цьому ушкодження мієлінової оболонки в даному експерименті характеризувалося вогнищевим розволокненням ламел, аж до часткового оголення осьового циліндру на тлі поширеного міжламелярного набряку; вогнищевим злипанням або частковим розщепленням і відшаруванням ламел з утворенням хвилястих або везикулярних форм. Периаксонально відмічена наявність великих вакуолей і фрагменти мієліноподібних структур (рис.2.а.).

Дослідження поперекового відділу спинного мозку тварин з індукованим ЕАЕ без лікування засвідчили, що і на 60 добу даного експерименту наростання ступеня виразності демієлінізації не виявили. Значним залишалося розволокнення мієлінових оболонок. Зберігалося порушення аксональних цитоскелетних структур, повна вакуолізація мітохондрій та помірний периаксональний набряк (рис.3.а.).

Результати досліджень в лікованих групах відносно групи порівняння на 35 добу засвідчують зменшення ступеню та площі демієлінізації з одночасним частковим зниженням інтрамієлярного і майже повним – периаксонального набряку. Відмінності ультраструктури осьових циліндрів в лікованих групах в основному були зумовлені зниженням ступеня набухання аксонів і нормалізацією стану внутрішньоаксональних мітохондрій. Так в аксоплазмі груп дослідження II ЕАЕ + МСК і IV ЕАЕ + МСК + ІЛ-10 поряд з набухлими мітохондріями з частковою фрагментацією та вакуолізацією крист, характерна поява новоутворених невеликих осміофільних органел зі щільними кристами (рис.2,3.б,г.). В групі V ЕАЕ + МСК(Т) на 60 добу дослідження крім вищеописаних змін ультраструктури мітохондрій ми виявили мітохондрії, кристи яких були закручені в спіралеподібну структуру при збереженні утворюючих її подвійних мем-

бран (рис.3.д). Деякі автори розглядали такі структури як гіпертрофовані регенеруючі мітохондрії, інші дослідники вважали наявність таких структур доказом дистрофічних змін клітин, зокрема, в м'язах і нирках, де їх присутність корелювала зі зниженою активністю цитохромом-сидазу [3, 4, 24]. Зниження активності цього ключового для мітохондрій ферменту, у свою чергу, може свідчити про те, що поява концентричних крист є морфологічною ознакою зниження енергетичних можливостей цих органел і клітини в цілому.

Периаксональний набряк більшості мієлінізованих волокон груп дослідження II ЕАЕ + МСК і IV ЕАЕ + МСК + ІЛ-10, виявлявся на 35 добу дослідження і, в основному, зникав до 60 доби після початку експерименту. До 60 доби відмічалася і нормалізація ультраструктур цитоскелету значної кількості аксонів стосовно всіх лікованих груп, що ультраструктурно проявлялась у відновленні числа мікротрубочок і нейрофіламентів. Осібно стоїть група дослідження III ЕАЕ + ІЛ, де в жоден з термінів дослідження не було відмічено нормалізації структури мієлінових оболонок, а також група V ЕАЕ + МСК(Т) на 60 добу дослідження. При цьому мієлінові оболонки характеризувались ознаками суттєвого міжламелярного набряку з частковим порушенням впорядкованості ламел (рис.2.в,е; рис.3.в). Гістоархітектоніка мієлінізованих нервових волокон білої речовини поперекових відділів спинного мозку в залежності від групи і терміну дослідження представлена на рис.2 і 3.

Структурні ознаки ремієлінізації нервових волокон у всіх групах дослідження починали з'являтися вже на 35 добу дослідження, при цьому новоутворена мієлінова оболонка вирізнялася наявністю тоншого, чим в контролі шару мієліну, що можна трактувати як ознаку ремієлінізації. Ремієлінізація нервових волокон здійснювалась своєрідними відростками олігодендрогліоцитів в основному за рахунок утворення внутрішніх витків мієліну (рис.2.д,е.). Аксони в зоні ремієлінізації містили щільні, можливо, новоутворені, округлі мітохондрії з дещо набухлими кристами. Збільшення площі, зайнятої ремієлінізованими аксонами, відносно групи порівняння в більшій чи меншій мірі виявлялися на 60 добу в усіх лікованих групах дослідження.

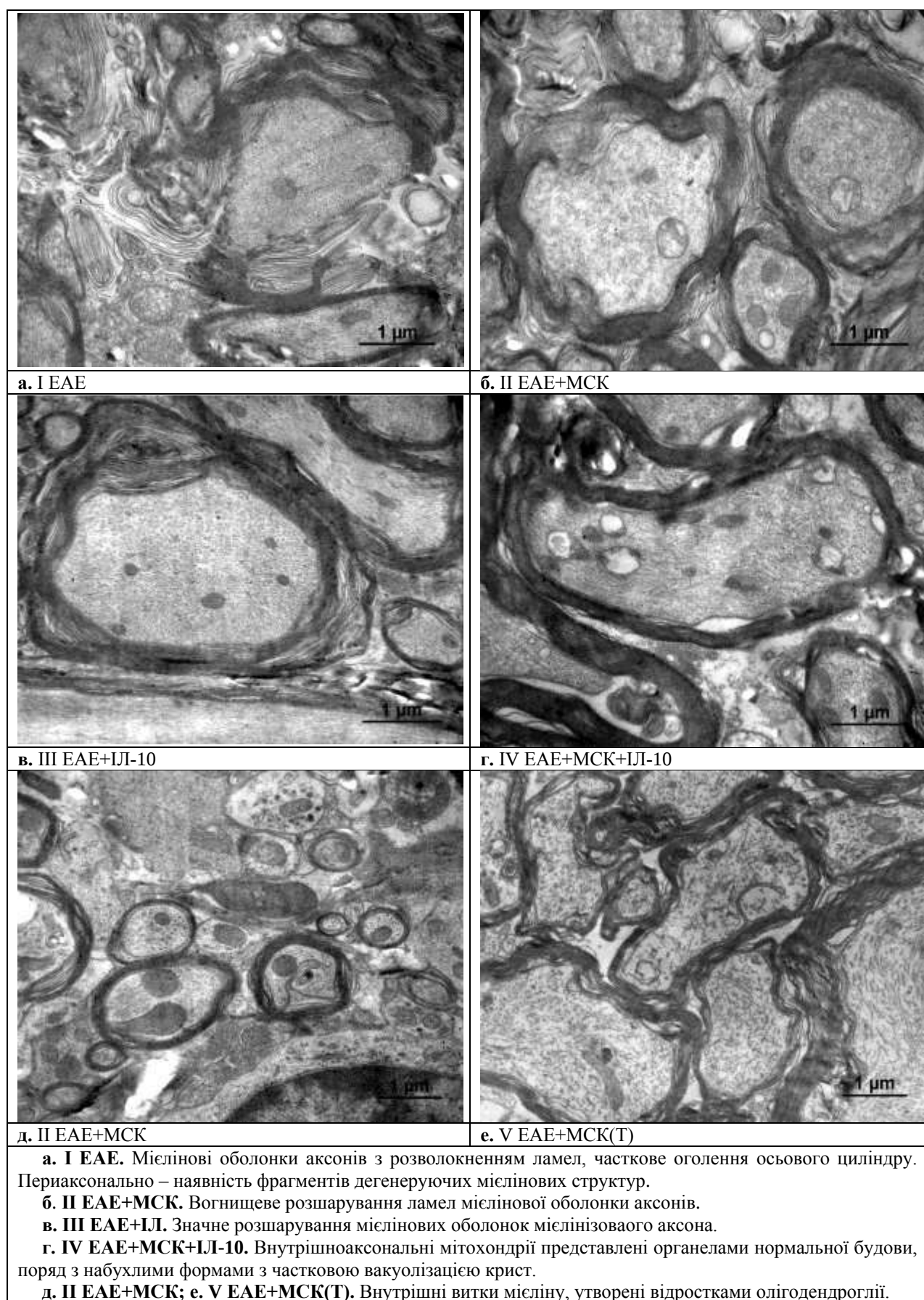


Рисунок 2 – Де- і ремієлінізація. 35 доба. Електронні мікрофотографії

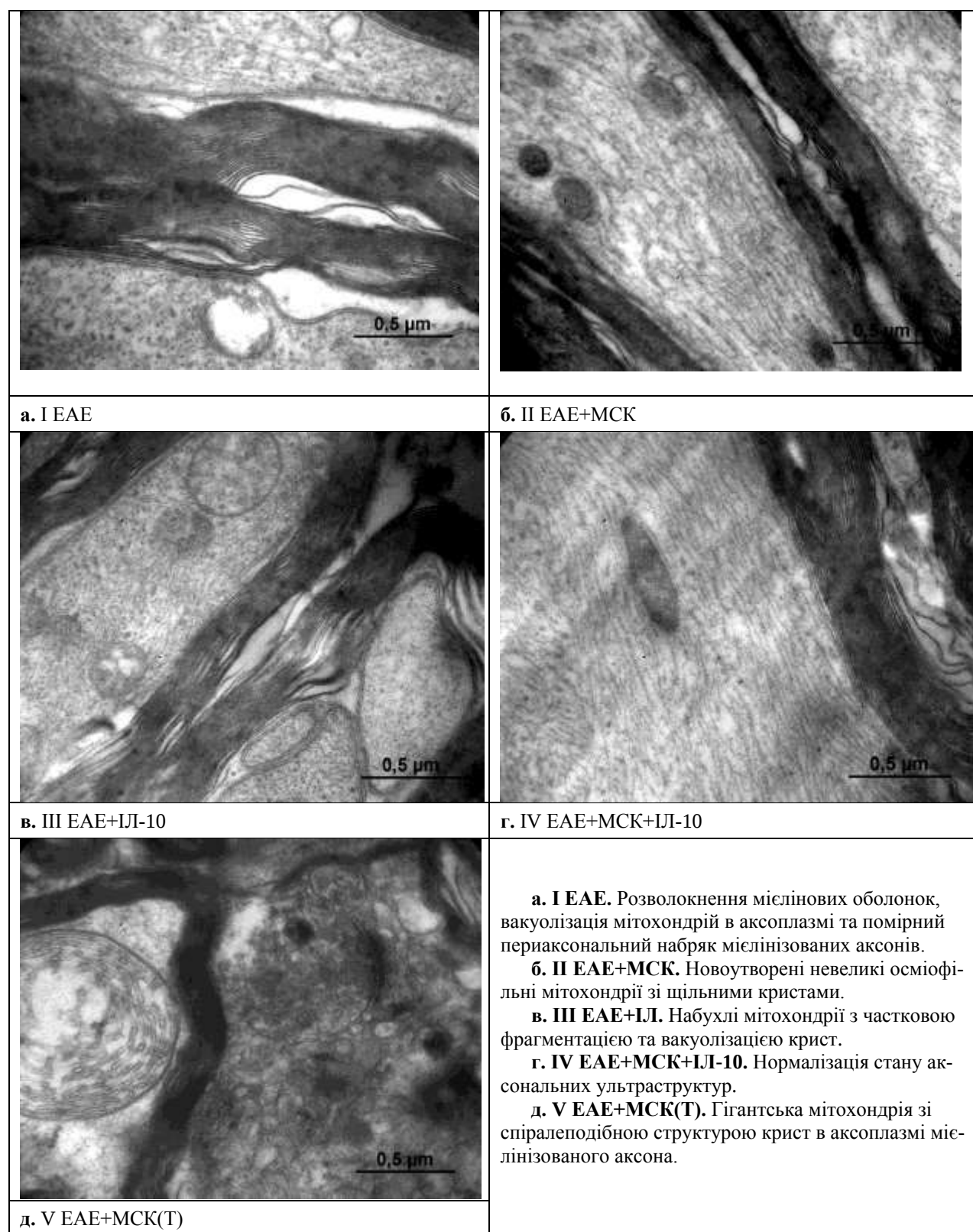
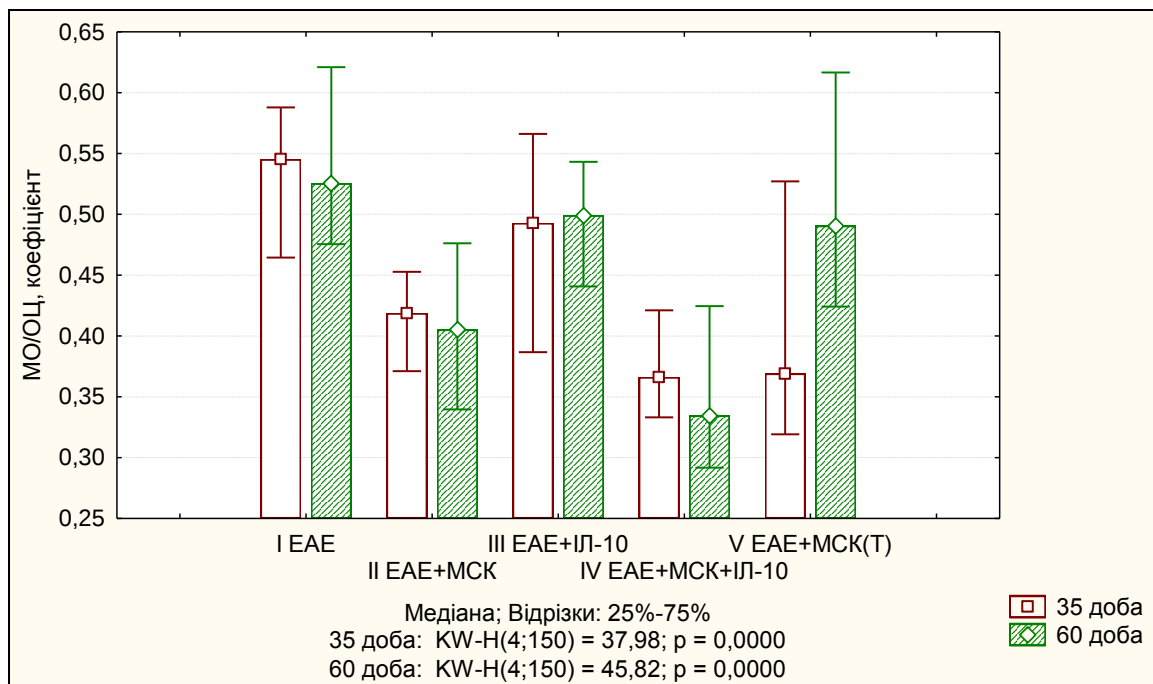


Рисунок 3 – Де- і ремієлінізація. Мітохондрії. 60 доба. Електронні мікрофотографії

Морфометрія. Для статистичного аналізу впливу різних схем клітинної терапії на морфофункціональний стан мієлінових оболонок нервових волокон білої речовини спинного мозку поперекових відділів щурів з модельованим ЕАЕ використовували ДА Краскела–Уолліса, згідно з яким для показника МО/ОЦ на 35 добу експерименту – $H(4, N = 150) = 37,98$, $p = 0,0000$; і, оскільки $p < 0,05$, то групи досліджен-

ня статистично високозначуще різняться між собою. При цьому за даними міжгрупового порівняльного аналізу, ураховуючи поправку Холма–Бонферроні, відносно групи з ЕАЕ на 35 добу спостерігається статистично значуща різниця між цією групою та всіма лікованими групами, за винятком групи дослідження III ЕАЕ + ІЛ-10 (графік 1).



Графік 1 – Динаміка змін коефіцієнту відношення товщини мієлінової оболонки до діаметра осевого циліндра у білій речовині спинного мозку щурів з ЕАЕ під впливом різних схем введення МСК та ІЛ-10

Так, в лікованих групах спостерігалось статистично значуще зниження показника МО/ОЦ відносно групи з модельованим ЕАЕ для групи II ЕАЕ + МСК в 1,3 разу (з 0,55 (0,46;0,59) до 0,42 (0,37;0,45), критерій U-Манна–Уїтні; $p = 0,002$), і для груп IV ЕАЕ + МСК + ІЛ та V ЕАЕ + МСК(Т) – в 1,5 разу (відповідно до 0,37 (0,33;0,42) і до 0,37 (0,32; 0,52), критерій U-Манна–Уїтні; $p = 0,0000$). При цьому для групи III ЕАЕ + ІЛ-10 числовий показник МО/ОЦ виглядає дещо гіршим – 0,49 (0,39; 0,57), і є статистично незначущим за рахунок значного посилення ступеня розсіювання інтерквартильного розмаху. В групах II, IV і V прослідковується зв'язок між зниженням показника МО/ОЦ та зменшенням периаksonального і міжламелярного набряку та зниженням кількості патологічно змінених мієлінових оболонок в мієлінізованих аксонах на ультраструктурному рівні. В цей термін спостерігається статистично значуща

різниця між лікованими групами дослідження: IV ЕАЕ + МСК + ІЛ-10 і V ЕАЕ + МСК(Т) відносно III ЕАЕ + ІЛ-10 (критерій U-Манна–Уїтні; відповідно $p = 0,005$; $p = 0,05$), при цьому між самими вищевказаними групами статистично значущих відмінностей немає.

На 60 добу, на відміну від попереднього терміну дослідження, суттєве посилення ступеня розсіювання показника МО/ОЦ відмічене у всіх групах, що вивчалися, морфологічним еквівалентом чого була поліморфність ультраструктурних змін мієлінізованих оболонок аксонів, що характеризуються як частковим розволокненням, гомогенізацією і порушенням впорядкованості ламел – ознаками демієлінізації, так і підвищенням впорядкованості останніх та наявністю численних нервових волокон з тоншим, чим в контролі, шаром мієліну – проявами ремієлінізації.

Згідно з ДА Краскела–Уолліса для показника МО/ОЦ на 60 добу експерименту – Н (4, N = 150) = 45,8; $p = 0,0000$; тобто групи дослідження, як і в попередній термін, статистично високозначуще різняться між собою. При цьому заданими міжгрупового порівняльного аналізу, зберігається статистично значуща різниця між групою порівняння I EAE та лікованими групами. Так показник МО/ОЦ для групи II EAE + МСК відносно I EAE знижувався в 1,3 разу (з 0,53 (0,48;0,62) до 0,41 (0,34;0,48); критерій U-Манна–Уїтні, $p = 0,0001$), а для групи IV EAE + МСК + ІЛ-10 – в 1,6 разу (до 0,33 (0,29;0,42); критерій U-Манна–Уїтні, $p = 0,0000$). Між групою порівняння та групами III EAE + ІЛ і V EAE + МСК(Т) показник МО/ОЦ знижувався всього в 1,1 разу (відповідно до 0,50 (0,44; 0,54) і до 0,49 (0,42; 0,62)), і статистично значущої різниці не виявляв. В цей термін дослідження, як і в попередній, наявні статистично значущі відмінності між групою III EAE + ІЛ-10 та ін-

шими лікованими групами (критерій U-Манна–Уїтні, для II EAE + МСК і IV EAE + МСК + ІЛ-10 відповідно $p = 0,02$, і $p = 0,0001$), крім групи V EAE + МСК(Т), що до 60 доби показала досить значне статистично значуще зростання показника МО/ОЦ відносно 35 доби – в 1,3 разу (критерій U-Манна–Уїтні, $p = 0,001$).

Загалом, в цьому експерименті в групах з модельованим EAE в терміни дослідження 35 і 60 діб числові значення коефіцієнта МО/ОЦ майже не відрізнялися і між ними немає статистично значущих відмінностей. Так само, серед лікованих груп, за винятком групи V EAE + МСК(Т), в різні терміни дослідження зниження коефіцієнта МО/ОЦ відносно групи порівняння було несуттєвим і статистично незначущим.

Таким чином, найвагомішим фактом, встановленим нами, є значне зменшення коефіцієнта МО/ОЦ в лікованих групах відносно групи порівняння в усі терміни експерименту.

Висновки

Отже, вивчення структурних ознак демієлінізації за умов лікування тварин з EAE різними схемами введення МСК та ІЛ-10 дозволяє узагальнити дані і припустити, що:

- МСК демонструють позитивний вплив вже у ранні терміни дослідження, морфологічним проявом чого є зниження ступеня міжламлярного і периаksonального набряку та сприяють активації процесу ремієлінізації.

- В лікованих групах процес демієлінізації припиняється за деяким винятком групи EAE + ІЛ-10, відносно групи порівняння, почи-

наючи з терміну дослідження 35 діб.

- Введений у ліквор субокипітально ІЛ-10 не справляє впливу, ознаки якого мають статистичну значущість, однак при комплексному застосуванні демонструє підсилення й потенціювання дії МСК

Слід зауважити, що навіть у віддалені терміни від початку експерименту морфологічні дослідження засвідчили не повну нормалізацію ультраструктурної організації мієлінізованих аксонів і клітинних елементів речовини спинного мозку в лікованих групах.

References (список літератури)

1. Starzl TE. Chimerism and tolerance in transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Oct 5;101 Suppl 2:14607-14. doi: 10.1073/pnas.0404829101. PMID: 15319473. PMCID: PMC521985.
2. Pichkur LD, Verbovskaya SA, Akinola ST, Chitaeva GE. [The main pathogenetic mechanisms of the demyelination process in the central nervous system and the possibility of its correction.] *Ukr. neurological journal*. 2017;(2):12–19. Ukrainian. http://www.ukrneuroj.com.ua/svishij_nomer.php?nid=43.
3. Constantin G, Marconi S, Rossi B, Angiari S, [et al] Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Chronic Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Stem Cells*. 2009 Oct;27(10):2624-35. doi: 10.1002/stem.194. PubMed PMID: 19676124.
4. Kovalchuk MV, Deryabina OG, Pichkur LD, Verbovskaya SA et al. Distribution of transplanted human mesenchymal stem cells from Wharton's Jelly in the central nervous systems of the EAE rats. *Biopolymers and Cell*. 2015;31(5):371 – 378. doi: 10.7124/bc.0008F9.
5. Tsymbaliuk VI, Velychko OM, Pichkur OL, Verbovska SA et al. Effects of human Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells and interleukin-10 on behavioral responses of rats with experimental allergic

- encephalomyelitis. *Cell and organ transplantology*. 2015; 3(1): 40-45. <http://transplantology.org/2015-3-1-uk/article-4>.
6. Theotokis P, Kleopa KA, Touloumi O, Lagoudaki R et al. Connexin43 and connexin47 alterations after neural precursor cells transplantation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glia*. 2015 Oct;63(10):1772-83. doi: 10.1002/glia.22843. Epub 2015 Apr 27. DOI: 10.1002/glia.22843. PMID: 25914045.
7. Muja N, Cohen M, Zhang J, Kim H et al. Neural precursors exhibit distinctly different patterns of cell migration upon transplantation during either the acute or chronic phase of EAE: A serial MR imaging study. *Magn Reson Med*. 2011 Jun;65(6):1738-49. doi: 10.1002/mrm.22757. Epub 2011 Feb 8. PMID: 21305597 PMCID: PMC3190231.
8. Bai L, Lennon DP, Eaton V, Maier K et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cell induce Th2 polarized immune response and promote endogenous repair in animal models of multiple sclerosis. *Glia*. 2009 Aug 15;57(11):1192-203. doi: 10.1002/glia.20841. PMID: 19191336 PMCID: PMC2706928.
9. Barhum Y, Gai-Castro S, Bahat-Stromza M, Barzilay R et al. Intracerebroventricular transplantation of human mesenchymal stem cells induced neurotrophic factors attenuates clinical symptoms in a mouse model of multiple sclerosis. *J Mol Neurosci*. 2010 May;41(1):129-37. doi: 10.1007/s12031-009-9302-8. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19902385.
10. Fedulov AS, Borisov AV, Moskovskikh YV, Zafranskaya MM. et al. [Autologichnaya transplantatsiya mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok kak metod modifikatsii klinicheskogo techeniya rasseyannogo skleroza] *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Yevropa*. 2016;4:516-22. ISSN 2226-0838.
11. Zheleznikova GF, Scripchenko NV, Ivanova GP, Surovzeva AV et al. [Faktory immunopatogeneza rasseyannogo skleroza] *Ros. Immunolog. zhurn*. 2015;9(3):261-82. ISSN: 1028-7221. <https://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1554991&selid=25474994>.
12. Zafranskaya MM, Nizheharodava DB, Ivanchyk HI, Borisov AV et al. [Dinamika tsitokinov u patsiyentov s rasseyannym sklerozom do i posle kletochnoy terapii.] *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2014; 3:82-91. ISSN: 2412-320X. DOI: 10.14427/jipai.2014.3.82. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22860604>.
13. Shchokina EG, Shtrygol SY, Drogovoz SM. Achievements and Prospects of Cytokine and Anti-Cytokine Therapy. *Scientific Journal of the Ministry of Health of Ukraine*. 2013;1(2): 121-29. http://irbis-nbuv.gov.ua/.../cgiirbis_64.exe?..
14. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci*. 2015 Dec 10;11(6):1164-78. doi: 10.5114/aoms.2015.56342. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26788077 PMCID: PMC4697050.
15. Tsymbaliuk V, Deriabina E, Shuvalova N, Maslova O. et al. [Phenotypical changes and proliferative potential of mesenchymal stem cells from humans Wharton's jelly in the cultivation conditions.] *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2015;(2):17-24. Ukrainian. doi: 10.25305/unj.45290.
16. Palade GE. A study of fixation for electron microscopy. *J Exp Med*. 1952 Mar;95(3):285-98. PMID: 14927794 PMCID: PMC2212069.
17. Gayyer G. *Elektronnaya gistokhimiya*. Per. s nem. M.: Mir, 1974. 488 p. http://www.studmed.ru/gayer-g-elektronnaya-gistohimiya_362a532de03.html.
18. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol*. 1963 Apr;17:208-12. PMID: 13986422 PMCID: PMC2106263.
19. Tsymbalyuk VI, Markova OV, Pichkur LD, Vaslovych VV et al., vynakhidnyky; Natsionalnyy medychnyy universytet, patentovlasnyk. [Sposib otsinky stupenya demiyelinizatsiyi aksoniv pry eksperymentalnomu alerhichnomu entsefalomiyeliti] Patent Ukrayiny 17499. 2006. Ver 15.
20. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of the



- application package STATISTICA.] М .: Media Sphere; 2002. http://www.studmed.ru/rebrova-oyu-statisticheskij-analiz-medicinskih-dannyh_0149fe87d1d.html. Russian.
21. Shabanov DA. [Onlayn-konspekt kursa "Biometricheskaya obrabotka dannykh v zoologii i ekologii"]. 2011. adres dostupa: <https://batrachos.com/biometria>.
22. Mastitskiy SE, Shitikov VK. [Statisticheskij analiz i vizualizatsiya dannykh s pomoshch'yu R.] 2014. Elektronnaya kniga, adres dostupa:<http://r-analytics.blogspot.com>. http://www.soc.univ.kiev.ua/sites/default/files/library/elopen/mastitsky_and_shitikov_2014_r_tutorials.pdf.
23. Polenov AL, Onishchenko IL, Krasnovskaya IA. [Morfofunktsional'nyy analiz yadernogo apparata nonapeptidergicheskikh neyrosekretornykh kletok gipotalamusa pozvonochnykh] *Tsitologiya*. 1996;38(1):28-38.
24. Schröder JM, Sommer C. Mitochondrial abnormalities in human sural nerves: fine structural evaluation of cases with mitochondrial myopathy, hereditary and non-hereditary neuropathies and review of the literature. *Acta Neuropathol*. 1991;82(6):471-82. PMID: 1785260.
- (received 19.02.2018, published online 01.04.2018)**
- (одержано 19.02.2018, опубліковано 01.04.2018)**

Abstract

L. M. Yaremenko,

S. E. Shepelev,

L. P. Bidna,

A. N. Grabovoi,

Bogomolets National Medical University, 34, Peremohy prospect, Kyiv, Ukraine, 03057;

Research Department of Cytopathology and Anatomical Pathology Ukrainian, National Cancer Institute, Lomonosova str., 33/43, Kyiv, Ukraine, 03022

EXPRESSION OF TAU-PROTEIN IN THE SENSORIMOTOR CORTEX OF THE CEREBRAL HEMISPHERES IN THE MODELING OF TRANSIENT ISCHEMIA AGAINST THE BACKGROUND OF PREVIOUS SENSITIZATION BY THE BRAIN ANTIGEN AND IMMUNOCORRECTION OF THE CHANGES

Introduction. Ischemic brain damage may be caused by a violation of synaptic transmission after primary thromboembolism. One of the proteins, synaptic pulse transfer and axonal transport is tau-protein. The scientific literature has extensively studied the detection of tau protein in Alzheimer's disease, and is practically was not described in cases of ischemic brain damage in conditions influencing the body of immunomodulator of the new generation. Therefore, **the purpose** of the work was to study the peculiarity of the expression of tau protein in the sensorimotor cortex in the modeling of transient ischemia against the background of the prior sensitization of the brain antigen and immunocorrection of their effects.

Materials and Methods. Studies performed were on 135 male Wistar rats. Histological, immunohistochemical, densitometric and statistical methods of investigation were used. Immunohistochemical reaction performed was according to the manufacturer's protocol with a polyclonal rabbit antibody against tau protein 1: 200 (Thermo, USA). EnVision™ FLEX Detection System (Dako, Denmark) used was to visualize reaction products. Sections contrasted with Gyll Hematoxylin.

Discussion. It has been established that sensitization with the brain antigen leads to diffuse degenerative changes in the cerebral cortex accompanied by an increase in the expression of the tau protein. Previous sensitization by the brain antigen leads to an increase in the severity of brain damage and the potentiation of the expression of the tau protein in acute circulatory disturbance. The use of immunophan provides a reduction in the expression of tau protein in the sensorimotor cortex caused by both sensitization of the brain antigen and its combination with transient disturbance of cerebral blood flow.

Keywords: brain, sensitization by brain antigen, brain ischemia, tau-protein, immunophan.

Corresponding author: *l.yaremenko03@gmail.com*

Резюме**Л. М. Яременко,****С. Є. Шепелев,****Л. П. Бідна,****О. М. Грабовий,***Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, проспект Перемоги 34, м. Київ, 03057;**Національний інститут раку, відділ патологічної анатомії, вул. Ломоносова 33/34, м. Київ, 03022***ЕКСПРЕСІЯ ТАУ-ПРОТЕЇНУ В СЕНСОМОТОРНІЙ КОРІ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ТРАНЗИТОРНОЇ ІШЕМІЇ НА ФОНІ ПОПЕРЕДНЬОЇ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ МОЗКОВИМ АНТИГЕНОМ ТА ІМУНОКОРЕКЦІЯ ВИНИКЛИХ ЗМІН**

З метою вивчення особливості експресії tau-протеїну в сенсомоторній корі головного мозку при моделюванні транзиторної ішемії на фоні попередньої сенсibilізації мозковим антигеном та імунокорекції їх наслідків, був проведений експеримент на 185 білих статевозрілих щурах-самцях масою 260–290 г. Були застосовані гістологічні, імуногістохімічний, денсіометричний та статистичний методи дослідження.

Встановлено, що сенсibilізація мозковим антигеном призводить до дифузних дегенеративних змін у корі головного мозку, які супроводжуються підвищенням експресії tau-білку. Попередня сенсibilізація мозковим антигеном призводить до посилення виразності ураження мозку та потенціювання експресії tau-білку при гострому порушенні кровообігу. Застосування імунофану забезпечує зменшення виразності експресії tau-білку в нейропілі та цитоплазмі нейронів 5 шару сенсомоторної кори викликаних як сенсibilізацією мозковим антигеном, так і при її комбінації з транзиторним порушенням мозкового кровотоку.

Ключові слова: головний мозок, сенсibilізація мозковим антигеном, ішемія мозку, tau-протеїн, імунофан.

Резюме**Л. М. Яременко,****С. Є. Шепелев,****Л. П. Бідна,****А. Н. Грабовой,***Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, проспект Победы 34, г. Киев, 03057;**Национальный институт рака, отдел патологической анатомии, ул. Ломоносова 33/34, г. Киев, 03022***ЭКСПРЕССИЯ ТАУ-ПРОТЕИНА В СЕНСОМОТОРНОЙ КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ НА ФОНЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ МОЗГОВЫМ АНТИГЕНОМ И ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ВОЗНИКШИХ ИЗМЕНЕНИЙ**

С целью изучения особенности экспрессии tau-протеина в сенсомоторной коре головного мозга при моделировании транзиторной ишемии на фоне предшествующей сенсibilізації мозговим антигеном и иммунокоррекции их последствий, был проведен эксперимент на 185 белых половозрелых крысах-самцах массой 260–290 г. Были применены гистологические, иммуногистохимический, денсіометричний и статистический методы исследования.

Установлено, что сенсibilізація мозговим антигеном приводит к диффузным дегенеративным изменениям в коре головного мозга, сопровождающимся повышением экспрессии tau-белка. Предыдущая сенсibilізація мозговим антигеном приводит к усилению выраженности поражения мозга и потенцирование экспрессии tau-белка при остром нарушении кровообращения. Применение иммунофана обеспечивает уменьшение выраженности экспрессии tau-белка в нейропиле и цитоплазме нейроцитов 5 слоя сенсомоторной коры, вызванной как сенсibilізацією мозговим антигеном, так и при ее сочетании с преходящим нарушением мозгового кровотока.

Ключевые слова: головной мозг, сенсibilізація мозговим антигеном, ишемия мозга, tau-белок, иммунофан.

Автор, відповідальний за листування: l.yaremenko03@gmail.com

Вступ

Ішемічне ушкодження головного мозку виникає в результаті оклюзії певної артерії, а вторинне ураження мозку може буди викликане порушенням синаптичних зв'язків після первинної тромбоемболії [1]. Одним із білків, що відіграє роль в підтриманні синаптичної передачі імпульсу та аксонального транспорту є tau-білок [2], що асоціюється з мікротрубочками цитоскелету нейрону та, забезпечує зборку й модуляцію стабільності мікротрубочок за рахунок фосфорилування [3, 4, 5].

При ушкодженні гематоенцефалічного бар'єру виникають аутоімунні процеси, які є додатковим фактором пошкодження мозку та перешкоджають відновлювальним процесам [1]. З цих позицій привертає до себе увагу синтетичне похідне тимопоетину імунофан (аргініл-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргінін), який проявляє імунорегулюючі та детоксикаційні властивості, блокує вільнорадикальні процеси перекисного окиснення ліпідів [6].

В науковій літературі широко висвітлено виявлення tau-білку при хворобі Альцгеймера, та практично не описаний при ішемічних ушкодженнях головного мозку [7]. В багаточисленних дослідженнях впливу імунотропних препаратів на організм при патологічних станах в основному використовувались клінічні та імунологічні методи дослідження. В науковій літературі практично відсутні роботи, в яких би вивчали експресію tau-білку в умовах дії на організм імуномодулятору нового покоління. Крім того, в умовах клініки вивчення тканин головного мозку є вкрай обмеженим для морфологічного та імуногістохімічного дослідження. Тому, метою роботи було вивчення особливості експресії tau-білку в сенсомоторній корі при моделюванні транзиторної ішемії на фоні попередньої сенсibilізації мозковим антигеном та імунокорекції їх наслідків.

Матеріали і методи

Дослідження виконані на 185 статевозрілих самцях білих щурів лінії Вістар вагою 260–290 г, які утримувалися у віварії на стандартному раціоні по 5 тварини у клітці з вільним доступом до харчування та води та постійним світло-затемненим режимом згідно «Принципам ухода за лабораторними животними». Досліди проводились згідно з положеннями міжнародних принципів гуманного поводження з тваринами, викладених в «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (NIH publ. No. 93 23,

revised 1985). У роботі використовували самців, для виключення впливу коливань рівня естрогенів на перебіг ішемічного ушкодження головного мозку [8]. Тварин було поділено на 6 груп. Щури групи К (умовно інтактні контроль; $n = 10$) не зазнавали жодних втручань. Тварини всіх інших груп за 12 діб до відтворення моделі ішемії були сенсibilізовані 20 % водно-сольовим екстрактом (антигеном) гомологічної тканини мозку (вміст білку 0,33–0,5 мг/мл за Лоурі), який був отриманий за загальноприйнятою методикою Щурам підшкірно вводили: у 1-й день – 0,5 мл; 2-й день – 1 мл; 3-й день – 1,5 мл екстракту. При цьому тварини групи Кс (контроль, сенсibilізовані; $n = 35$) не зазнавали жодних інших втручань. Тваринам групи ПОс (псевдооперовані, сенсibilізовані; $n = 35$) здійснювали оперативний доступ до лівої загальної сонної артерії та її мобілізацію, після чого рану зашивали. Щурам групи ПСАС (перев'язка сонної артерії, сенсibilізовані; $n = 35$) здійснювали аналогічний доступ до лівої загальної сонної артерії та її мобілізацію, після чого в зазначену артерію вводили 0,2 мл фізіологічного розчину та накладали лігатуру. Тваринам груп МЕАС (з мікроемболізацією басейну сонної артерії, сенсibilізовані; $n = 35$) та МЕАС + і (МЕАС + імунофан; $n = 35$) моделювали гостре порушення мозкового кровообігу шляхом введення у ліву загальну сонну артерію 0,2 мл розчину, базовий склад якого містив 20 мл відмитих ізольованих адипоцитів, 2,8 мл 10 % CaCl_2 , 10 г твіну та 0,9 % NaCl до загального об'єму 100 мл [9], після чого на артерію накладали лігатуру. При цьому щури МЕАС + і отримували підшкірно по 0,5 мкг імунофану (НВП «Бионокс», Росія) на 1 – 10, 21 – 23, 30 – 32 та 50 – 51 дні експерименту. Тваринам груп ПОс та ПСАС підшкірно вводили фізіологічний розчин за аналогічною схемою. Оперативні втручання були виконані з використанням тіопенталового наркозу (50 мг/кг) [10].

Головний мозок для досліджень отримували від тварин через 1, 3, 10, 30 та 90 діб після оперативного втручання, тобто, відповідно, через 13, 15, 22, 42 та 102 доби після сенсibilізації мозковим антигеном, після надмірного введення тваринам тіопенталу натрію (200 мг/кг) [10] На протязі до 1 хв. проводили розтин черепа, виймали мозок, який фронтально розрізали на три частини, і середню зі сенсомоторною ділянкою кори занурювали у 10 % забуферений формалін (pH 7,4, 40C) на 24 години. Матеріал ущільню-

вали в парафін і виготовляли зрізи товщиною 4 мкм, які забарвлювалися азур II-еозином.

Імуногістохімічну (ІГХ) реакцію проводили у відповідності з протоколом виробника з поліклональним кролячим антитілом проти tau-білку 1:200 (Thermo, USA, Lot: SF2406015, отримано 04.2015, придатний 12.2016). Для візуалізації продуктів реакції використовувалася система детекції EnVision™ FLEX, (Dako, Denmark). Зрізи контрастували гематоксиліном Gill. У якості позитивного контролю використані зразки мозку щурів з визначеною позитивною реактивністю, а негативного контролю проводили без застосування первинних антитіл.

Гістологічні препарати вивчали та фотографували за допомогою мікроскопа Olympus BX51, цифрової камери Olympus C3040ZOOM, комп'ютера із програмним забезпеченням Olympus DP-Soft 3.2. за стандартизованих умов. На мікрофото зрізів мозку кожної тварини (збільшення мікроскопа $\times 400$, 1280×960 пікселів RGB) в 7 ділянках сенсомоторної кори в нейропілі денсіметрично визначали інтенсивність експресії tau-білку за допомогою системи аналізу зображення ImageJ 1.46: (Wayne Rasband (NIH), USA). Для цього трансформували зображення у 8-бітні та вимірювали оптичну щільність симетричних ділянок гангліонарного шару кори великих півкуль (лівої та правої). Отримані цифрові дані обробляли стандартними статистичними методами з розрахунком середнього арифметичного (M), стандартного відхилення, помилки середнього, довірчих інтервалів (ДІ). Для оцінки вірогідності відмінностей середніх значень експресії tau-білку між групами, а також між ураженою та контралатеральною півкулями мозку використовували t-критерій Стюдента. Статистично значимим вважали похибку середнього та відмінності між середніми значеннями при $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. У щурів контрольної групи сенсомоторна кора мала звичайну цитоархітектуру. Зрідка в ній можна було виявити нейрони з гіперхромною цитоплазмою, нерівними контурами та пікноморфним ядром [11]. Експресія tau-білку визначалася візуально у нейропілі як нерівномірно розповсюджена, дуже дрібна слабо забарвлена зернистість та не спостерігалася в нейронах та тілах клітин глії. Лише, в дегенеруючих нейронах, що виявлялися спорадично, можна було бачити у

цитоплазмі скупчення дрібних маркованих гранул.

У тварин Кс через 12, 15, і 22 дні після початку сенсibilізації в корі великих півкуль виявлявся помірний периваскулярний набряк. Виявлялися поодинокі, а іноді й групи, дегенеруючих гіперхромних та, зрідка, некротично змінених нейронів. Типовим для цієї дослідної групи було розповсюджені в корі мозку явища дрібногубчастої дегенерації з дуже дрібними (пиловидними) порожнинами, яка місцями переходила у більш виразну. З часом ці явища ставали менш виразними і через 42 доби після сенсibilізації вже не виявлялися. Разом з тим, зростала кількість гліоцитів у корі мозку, які наприкінці досліду (102 доби після сенсibilізації) могли утворювати невеличкі скупчення [12].

Експресія tau-білку виявлялася достовірно підвищеною в нейропілі вже через 12 діб після початку сенсibilізації, й у подальшому поступово зростала до 42 доби (**Рис.1.**). Це іноді приводило до контрастування апікальних дендритів нейронів, які виглядали світлими смужками на фоні дифузного розташування дрібних гранул у нейропілі. Іноді навколо апікальних дендритів спостерігалася збільшення кількості таких гранул. Також більш висока присутність tau-білку виявлялася у стінці порожнин у нейропілі, які виникали при губчастій дегенерації і, інколи, навколо кровоносних судин. В дегенеруючих нейронах та, іноді, в тих що не мали таких ознак спостерігалася незначна експресія tau-білку. Через 12, 15 і 22 доби після початку досліду даний протеїн виявлявся в цитоплазмі частини гліоцитів. Статистично вірогідних відмінностей рівня експресії tau-білку в правій та лівій півкулях у тварин цієї групи виявлено не було ($p > 0,05$).

У щурів з ПОс характер змін як морфологічних так й імуногістохімічних показників достовірно не відрізнялася від характерних для вище описаної групи Кс ($p < 0,05$). У експериментальних тварин з ПСАс у сенсомоторній корі з боку ураження, у порівнянні з Кс, незважаючи на відсутність помітного посилення нейродегенеративних процесів, відмічалася незначна, але вже статистично достовірне зростання у порівнянні з Кс експресії tau-білку в нейропілі (**Рис.1.**). При чому виявлялися ділянки в яких вона була більш високою, ніж у цілому в корі. Частіше ніж при ПОс у цих тварин виявлявся tau-білок у цитоплазмі нейронів.

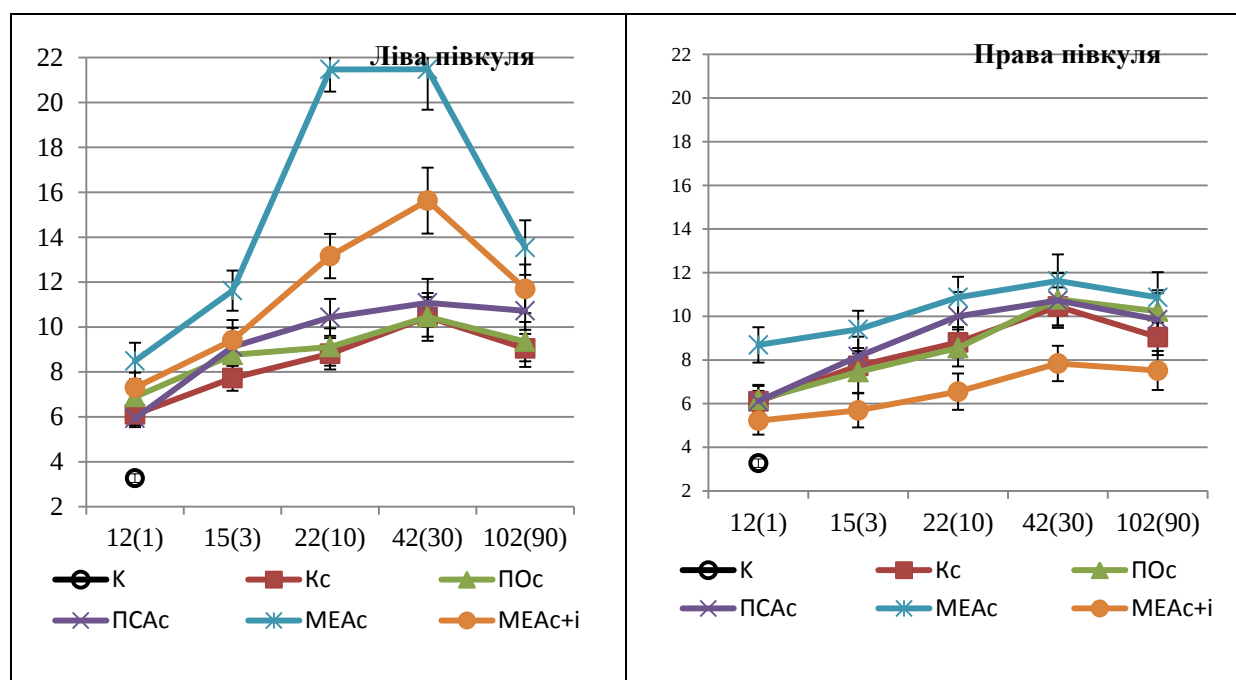


Рисунок 1 – Динаміка зміни експресії tau-білку (денсіометричне визначення, у.о.) в сенсомоторній корі великих півкуль, при моделюванні транзиторної ішемії на фоні попередньої сенсibilізації мозковим антигеном та імуноткорекції. К – інтактний контроль; Кс – контроль, сенсibilізований; ПОс – псевдооперований, сенсibilізований; ПСАС – перев'язування лівої загальної сонної артерії, сенсibilізований; МЕАс – мікроемболія адипоцитами судин у басейні лівої загальної сонної артерії, сенсibilізований; МЕАс + і – тварини МЕАс + і, які отримували імунотфан. По осі ординат – питома оптична щільність, умовні одиниці/мкм², по осі абсцис – час після введення мозкового антигену 12 (1) – 102 (90) (перша цифра) та оперативного втручання (друга цифра). Дані подані у вигляді М ± ДІ.

У групи тварин після відтворення мікроемболії на фоні сенсibilізації (МЕАс) в сенсомоторній корі спостерігалось виразне поступове зростання рівня експресії tau-білку в нейропілі з 12 (1) до 22 (10) доби після сенсibilізації (ішемічної атаки). Після чого він практично не змінювався до 42 (30) доби, а потім спадав, але навіть через 3 місяці залишався у чотири рази вищим за контрольні значення (Рис.1.) Вже через 1 і 3 доби після відтворення мікроемболії виявлялися численні нейрони, як правило дегенеруючі, з експресією tau-білку в цитоплазмі. Ці явища продовжували виявлятися і через 42 (30) і 102 (90) днів дослідження переважно в нейронах без ознак дегенерації. Доволі часто в цей ж період tau-білок виявлявся в гліоцитах. Особливо виразним це явище виявилось в стінці псевдокісти, яка утворилася через 10 днів після мікроемболії у одного щура. У контрлатеральній (правій) півкулі при МЕАс спостерігалось достовірне зростання в нейропілі експресії tau-білку в динаміці протягом всього експерименту ($p < 0,05$).

Дія імунотфану при МЕАс призвела до суттєвого зменшення зростання експресії tau-білку в нейропілі сенсомоторної кори. (Рис.1.). Причому

динаміка її була уповільненою, а максимум накопичення цього протеїну сягав лише на 42 (30) добу дослідження. При цьому також відмічалось менше дегенеруючих нейронів з експресією tau-білку в гострий період після ішемічної атаки, а також менше його накопичення у цитоплазмі нейронів у відновлювальний період. Це супроводжувалося меншим накопиченням tau-білку в гліоцитах. Навіть в осередку некрозу, який спостерігався через 12 (1) добу дослідження в однієї тварини, виявлялися лише поодинокі мічені клітини глії. У контрлатеральній (правій) півкулі при МЕАс імунотфан також призводив до зменшення експресії tau-білку, яка була достовірно меншою не тільки у порівнянні з МЕАс, а й ПОс ($p < 0,05$).

Таким чином, проведені спостереження показали, що сенсibilізація мозковим антигеном, призводячи до дифузних дегенеративних змін у корі головного мозку, веде до значного поступового, на протязі понад місяць, підвищення в ній експресії tau-білку. Остання не знижується до контрольних значень навіть через 3 місяці спостережень. На фоні сенсibilізації ішемічна атака призводить до посилення виразності ура-

ження мозку, у порівнянні з тим, коли попередньо вона не проводилася [13].

Накопичення tau-білку в нейропілі перш за все можна пов'язати з дестабілізацією мікротрубочок в аксонах [2], яку викликає імунне та/або ішемічне ураження. Поява експресії tau-білку в перикаріонах дегенеруючих нейронів в гостру фазу після ішемічної атаки також, можна вважати, пов'язано з деструкцією цитоскелету. Наявність ж цього протеїну в цитоплазмі нейронів у відновлювальний період перш за все може бути пов'язане з порушенням його транспорту аксонами [7]. Появу експресії tau-білку в цитоплазмі гліоцитів ми схильні розглядати як його фагоцитоз мікроглією, що підтверджується значною кількістю таких клітин в осередках інфарктів і в стінці псевдокисти. Відповідно накопичення tau-білку може виступати як вторинний фактор ушкодження мозку, та як патогенетичний чинник розвитку нейродегенеративних розладів у хворих, що перенесли інсульт [14]. Од-

ним з принципово важливих елементів цих процесів є порушення синаптичних функцій [4, 15].

Застосування імунофану за умов моделювання імунного та комбінованого імунно-судинного ураження мозку виявило його протекторні властивості. Зменшення виразності зростання експресії tau-білку після ішемічної атаки з попередньою сенсibiliзацією мозковим антигеном, так і без останньої [13], особливо у гострий період, під впливом імунофану може бути зумовлено як його детоксикаційною дією та блокуванням вільнорадикальних процесів перекисного окиснення [16, 6]. Крім того це можна пов'язати й зі зменшенням інтенсивності патогенетичних факторів імунної агресії [17].

Отже, tau-білок виступає як важливий посередник несприятливих наслідків імунного та/або ішемічного ураження мозку та, відповідно, може виступати терапевтичною мішенню при ішемічному інсульті [18] та дисциркуляторних порушеннях.

Висновки

1. Сенсibiliзація мозковим антигеном призводить до дифузних дегенеративних змін у корі головного мозку, які супроводжуються підвищенням експресії tau-білку.
2. Попередня сенсibiliзація мозковим антигеном призводить до посилення виразності ура-

ження мозку та потенціювання експресії tau-білку при гострому порушенні кровообігу.

3. Застосування імунофану забезпечує зменшення експресії tau-білку в сенсомоторній корі викликаних як сенсibiliзацією мозковим антигеном, так і при її комбінації з транзиторним порушенням мозкового кровотоку.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у поглибленні уявлень

про морфофункціональні зміни у мозку при порушеннях кровообігу та розробці критеріїв оцінки ступеню важкості ішемічного ураження.

References (список літератури)

1. Mishchenko TS, Darius VI, Baranova KV. [Interconnection of inflammatory and anti-inflammatory markers in patients with acute period of cerebral stroke]. *Ukr. Journal of Psychoneurology*. 2014;22(79):16-18.
2. Scholz T, Mandelkow E. Transport and diffusion of Tau protein in neurons. *Cellular and molecular life sciences*. 2014;71(16):3139-3150.
3. Kadavath H, Jaremkov M, Jaremkov L, Biernat J, Mandelkow E, Zweckstetter M. Folding of the tau protein on microtubules. *Angewandte Chemie International Edition*. 2015;54(35), 10347-10351.
4. Ren X, Hu H, Lewis SE, Hunsberger H, Reed M, Simpkins JW. Human Tau Protects Ischemic Brain Injury. *Stroke*. 2016;47(Suppl 1):A128-A128.
5. Bielewicz J, Kurzepa J, Czekańska-Chehab E, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H. Does serum tau protein predict the outcome of patients with ischemic stroke? *Journal of Molecular Neuroscience*, 2011;43(3): 241-245.
6. Lebedev VV, Pokrovskii VI. *Vestn. Ros. Akad. Med. Nauk*, 1999;4:56–61.
7. Fujii H, Takahashi T, Mukai T, Tanaka S, Hosomi N, Maruyama H, Sakai N, Matsumoto M: Modifications of tau protein after cerebral ischemia and reperfusion in rats are similar to those occurring in Alzheimer's disease hyperphosphorylation and cleavage of 4- and 3-repeat tau. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37: 2441–2457.



8. Hurn PD, Macrae IM. Estrogen as a neuroprotectant in stroke. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2000;20:631-652.
9. Grabovoy OM, Yaremenko LM. *Sposib modeliuvannia kombinovanoho sudinno-immunoho poshkodzhennia mozku* [Method of modeling of combined vascular-immune brain damage]. Ukrainian patent, no 36843, 2008.
10. Zapadnyuk IP, Zapadnyuk VI, Zakhariya EA, Zapadnyuk BV. *Laboratornii zhivotnii. Razvedenie, sodержanse I ispolzovaniia v eksperimente* [Laboratory animals. Breeding, content and use in the experiment]. Kiev: Vishcha school., 1983. 383 p.
11. Grabovoy AN, Yaremenko LM. [The condition of brain hemisphere cortex at circulation problems modulation and at the correction of accompanying changes in immune system in rats]. *Naukoviy visnik of Bohomolets National medical university.* 2009;4(26):28–33.
12. Yaremenko LM, Garboviy OM. Influence of sensitization with brain antigen sensitization on the condition of cerebral cortex sensorimotor neuroglial elements of their immunohistochemical detection. *Deutscher Wissenschaftsberold.* 2016;2:6-9.
13. Yaremenko LM, Graboviy OM, Slichna GM, Chukhray SN, Slichniy IV. [Expression of tau protein in the sensorimotor cortex of large hemispheres of the brain during modeling and transient ischemia under conditions of immunocorrection]. *Prikladni asperti morfolodiy: materialy naukovopraktychnoi konferencii* [Applied Aspects of Morphology (Collection of Materials of the Scientific and Practical Conference, October 20 – 21). Ternopil: TDMU, 2016, pp. 210-212 (In Ukrainian)
14. Wen Yi, Shaohua Ya, Liu R, James W. Simpkins Transient cerebral ischemia induces site-specific hyperphosphorylation of tau protein. *Brain Research.* 2004;1022:30–38.
15. Lopes S, Vaz-Silva J, Pinto V, Dalla Chr, Kokras N, Bedenk B, Mack N, Czisch M, Osborne F, Almeida X, Sousa N, Sotiropoulos I. Tau protein is essential for stress-induced brain pathology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016 Jun 28; 113(26): 3755–3763.
16. Karaulov AV. [Molecular-biological substantiation of the use of imunofan in clinical practice]. *The attending physician.* 2000;4:46-47.
17. Yaremenko LM, Grabovoy OM. [State of titers of autoantibodies to tissue antigens of the brain and circulating immune complexes in the modeling of disorders of blood supply to the brain of varying degrees of severity and its correction] *Immunology and Allergology.* 2009;2-3:55-59.
18. Mukaetova-Ladinska EB, Li M, Kalaria RN. Tau protein, ischemic injury and vascular dementia. *Future Neurology.* 2015;10(6):559-575.

(received 18.01.2018, published online 01.04.2018)

(одержано 18.01.2018, опубліковано 01.04.2018)



Abstract

A. V. Sokhan,
Kharkiv National Medical University, 4 Nauky ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

ALBUMIN LEVEL IN CEREBROSPINAL FLUID IN PATIENTS WITH ACUTE BACTERIAL AND VIRUS MENINGITIS

Introduction. Due to neuroinfections there is a violation of the barrier function of blood-brain barrier (BBB), accompanied by the penetration of various substances into the tissues of the central nervous system that change the metabolism and may have a toxic effect on the central nervous system. Determination of the level of permeability of the BBB in patients with meningitis is not sufficiently studied and promising direction of diagnosis.

Purpose. Determine the diagnostic value and predictive significance of albumin levels in CSF of patients with acute neuroinfections.

Materials and Methods. For the purpose of the study, 164 patients with a confirmed etiology of neuroinfection were examined. We observed patients with meningococcal, pneumococcal, HSV 1, 2, EBV, VZV, HHV-6, and enteroviral meningitis. As a control group, we used data from 15 ARI patients with meningism. In addition to analyzing the clinical course of the disease, cerebrospinal fluid (CSF) level of albumin upon admission to the hospital and on the 10th–12th day of treatment was determined.

Results. The level of albumin in the CSF depend both on the severity of the patient's condition and on the etiology of neuroinfection. In patients with severe course on the first day of treatment, the content of albumin in the CSF was higher compared with patients of moderate severity in both viral and bacterial neuroinfections ($P < 0,001$). Among the viral meningitis, high rates of albumin were found in patients with VZV of meningitis ($P < 0.0001$). There was no significant difference in CSF albumin levels of survivors and non-survived patients. On the 10th–12th day of treatment, the albumin level decreased in patients of all groups ($P < 0.05$), but remained high in bacterial neuroinfections compared with viral meningitis ($P < 0.001$).

Conclusions. The level of albumin in the CSF of patients with acute neuroinfections depends both on the severity and etiology of the disease. The highest levels of albumin are observed in patients with bacterial meningitis on the first day of hospitalization. The level of albumin in the CSF of meningitis patients does not matter in the prognosis of the lethal outcome of the disease.

Keywords: meningitis, cerebrospinal fluid, albumin, blood-brain barrier.

Corresponding author: antonsokhan@gmail.com

Резюме**А. В. Сохань,***Харківський національний медичний університет, проспект Науки 4, м. Харків, Україна, 61022***РІВЕНЬ АЛЬБУМІНУ В ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНІЙ РІДИНІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ БАКТЕРІАЛЬНІ ТА ВІРУСНІ МЕНІНГІТИ**

Мета роботи. Визначити діагностичну і прогностичну значимість рівнів альбуміну у цереброспінальній рідині пацієнтів з гострими нейроінфекціями різної етіології.

Матеріали та методи. З метою дослідження здійснено комплексне обстеження 164 хворих з підтвердженою етіологією нейроінфекції. Під нашим спостереженням були хворі на менингококовий, пневмококовий, вірусу простого герпесу 1, 2 типів, Епштейна–Барр вірусний, вірусу Варицела Зостер, вірусу герпесу людини 6 типу та ентеровірусні менінгіти. Як групу контролю ми обрали 15 хворих на ГРВІ з менінгізмом. Окрім аналізу клінічного перебігу хвороби були виконані дослідження цереброспінальної рідини (ЦСР) хворих для визначення рівню альбуміну при надходженні до стаціонару та на 10–12 добу лікування.

Результати. Рівень альбуміну у ЦСР залежав як від тяжкості стану хворого, так і від етіології нейроінфекції. У пацієнтів з тяжким перебігом на 1 день лікування, вміст альбуміну в ЦСР був вище в порівнянні з пацієнтами середньої тяжкості як при вірусних, так і при бактеріальних нейроінфекціях ($P < 0,001$). Серед вірусних менінгітів найвищі показники виявлено у хворих на ВЗВ менінгіти ($P < 0,0001$). Достовірної різниці рівню альбуміну в ЦСР хворих, що вижили та померли, нами не виявлено. На 10–12 день лікування рівень альбуміну знижувався у пацієнтів всіх груп ($P < 0,05$), однак при бактеріальних нейроінфекціях зберігався високим порівняно з вірусними менінгітами ($P < 0,001$).

Висновки. Рівень альбуміну в ЦСР пацієнтів з гострими нейроінфекціями залежить як від тяжкості, так і від етіології захворювання. Найвищі рівні альбуміну спостерігаються у хворих з бактеріальними менінгітами на першу добу госпіталізації. Рівень альбуміну у ЦСР хворих на нейроінфекції не має значення у прогнозі летальних випадків.

Ключові слова: менінгіт, цереброспінальна рідина, альбумін, гематоенцефалічний бар'єр.

Резюме**А. В. Сохань,***Харьковский национальный медицинский университет, проспект Науки 4, г. Харьков, Украина, 61022***УРОВЕНЬ АЛЬБУМИНА В ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ И ВИРУСНЫМИ МЕНИНГИТАМИ**

Цель работы. Определить диагностическую и прогностическую значимость уровней альбумина в цереброспинальной жидкости пациентов с острыми нейроинфекциями различной этиологии.

Материалы и методы. С целью исследования осуществлено комплексное обследование 164 больных с подтвержденной этиологией нейроинфекции. Под нашим наблюдением находились больные с менингококковой, пневмококковой, вируса простого герпеса 1, 2 типов, Эпштейна–Барр вирусный, Варицела Зостер вирусный, вируса герпеса человека 6 типа и энтеровирусный менингиты. Как группу контроля мы использовали данные 15 больных ОРВИ с менингизмом. Кроме анализа клинического течения болезни были выполнены исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных для

определения уровня альбумина при поступлении в стационар и на 10–12 сутки лечения.

Результаты. Уровень альбумина в ЦСЖ зависел как от тяжести состояния больного, так и от этиологии нейроинфекции. У пациентов с тяжелым течением на 1 день лечения, содержание альбумина в ЦСЖ был выше по сравнению с пациентами средней тяжести как при вирусных, так и при бактериальных нейроинфекциях ($P < 0,001$). Среди вирусных менингитов высокие показатели выявлены у больных ВЗВ менингитом ($P < 0,0001$). Достоверной разницы уровня альбумина в СМЖ выживших и не выживших пациентов нами не выявлено. На 10–12 день лечения уровень альбумина снижался у пациентов всех групп ($P < 0,05$), однако при бактериальных нейроинфекциях сохранялся высоким по сравнению с вирусными менингитами ($P < 0,001$).

Выводы. Уровень альбумина в ЦСЖ пациентов с острыми нейроинфекциями зависит как от тяжести, так и от этиологии заболевания. Самые высокие уровни альбумина наблюдаются у больных с бактериальными менингитами в первые сутки госпитализации. Уровень альбумина в ЦСЖ больных менингитом не имеет значения в прогнозе летального исхода заболевания.

Ключевые слова: менингит, цереброспинальная жидкость, альбумин, гематоэнцефалический барьер.

Автор, відповідальний за листування: antonsokhan@gmail.com

Вступ

Актуальність проблеми гострих нейроінфекцій обумовлена високою частотою тяжкого перебігу захворювання, високою летальністю, труднощами диференціальної діагностики. Дослідження в цій області в основному присвячені вивченню менингітів у дітей. Разом з тим, до 35–40 % менингітів припадає на дорослих, у яких залишаються недостатньо вивченими питання патогенезу, діагностики та оцінки ступеня тяжкості уражень тканин ЦНС [1]. Розвиток нейроінфекції супроводжується небезпечними для життя патофізіологічними реакціями, такими як набряк головного мозку, порушеннями функції гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) та розвитком ішемічного і метаболічного ураження головного мозку [2]. Порушення бар'єрної функції ГЕБ супроводжується проникненням до тканин ЦНС різноманітних речовин, що змінюють метаболізм та можуть мати токсичний вплив на клітини ЦНС [3]. На теперішній час, найбільш розповсюдженим методом оцінки бар'єрної функції ГЕБ у напрямку кров→ЦСР є визначення рівню альбуміну у ЦСР. Сироватковий альбумін це білок з високою молекулярною масою ~ 66,4 кДа, відноситься до макромолекул. У нормі проникність сироваткового альбуміну до ЦСР контролюється ГЕБ, і рівні його у ЦСР складають 70–350 мг/л, що у

сотні разів нижче ніж у крові – 40–47 г/л [4]. Зважаючи на високу концентрацію альбуміну в плазмі крові та його високу молекулярну масу, доведено, що кількість альбуміну у ЦСР підвищується виключно після підвищення проникності ГЕБ під впливом патологічного процесу [5].

Сироватковий альбумін володіє антиоксидантними властивостями, зокрема, розщеплює вільні радикали, а шість метіонінових залишків можуть окислюватися [6–8]. Крім окиснення, сироватковий альбумін людини є одержувачем реакцій нітрування та нітрозилування [4, 6–9], а S-нітрозилований сироватковий альбумін людини може служити транспортним механізмом для оксиду азоту [10]. Окрім участі у метаболічних процесах, альбумін є транспортним протеїном для великої кількості гормонів, біологічно активних речовин та метаболітів, що можуть впливати на метаболізм та мати токсичні властивості для клітин ЦНС [11]. Підвищення рівню альбуміну у тканинах ЦНС сприяє підвищенню онкотичного тиску, затримці води та розвитку набряку тканин і клітин мозку [5]. У деяких дослідженнях були отримані результати, які свідчать про те, що альбумін може погіршити активність захворювання в ЦНС. Наприклад, ін'єкція альбуміну в одну півкулю призвела до більшого об'єму ураження в порівнянні з ін'єкцією соляного розчину в іншу



півкулю у шурів [11]. Доведена несприятлива дія альбуміну у хворих на хронічні нейродегенеративні захворювання [12].

Наведені дані свідчать про те, що під час нейроінфекційного процесу, альбумін є не лише зручним показником для оцінки проникності ГЕБ, але й здатний впливати на перебіг захворювання. Однак, на теперішній час обмаль даних, щодо діагностичної та прогностичної ролі рівню альбуміну у ЦСР дорослих хворих на гострі нейроінфекції.

Мета роботи. Визначити діагностичну і прогностичну значимість рівнів альбуміну у ЦСР пацієнтів з гострими нейроінфекціями різної етіології.

Матеріали та методи. З метою дослідження здійснено комплексне обстеження 435 хворих на гострі нейроінфекції, які перебували на лікуванні у Харківській обласній клінічній інфекційній лікарні (м. Харків, Україна). Дослідження було затверджено місцевим комітетом з біоетики Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна. Включення пацієнтів у дослідження здійснювалось відповідно до критеріїв відбору. Критерії включення: клінічні симптоми, характерні для гострого менінгіту, етіологічне підтвердження етіології захворювання, вік пацієнтів від 18 до 70 років, добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні. Пацієнти були включені в наступних випадках: наявність захворювань гіпофізарно-надниркової системи в анамнезі, ВІЛ-інфекція, новоутворення. Пацієнти були розділені на групи залежно від етіології та тяжкості захворювання. У дослідження були відібрані 164 хворих з підтвердженою етіологією нейроінфекції, серед яких у 36 хворих визначено менінгококову інфекцією, у 45 хворих – пневмококову інфекцією, 20 пацієнтів з вірусом простого герпесу 1, 2 типів (ВПГ 1,2), у 19 – виділено Епштейна–Барр вірус (ЕБВ), у 15 хворих – вірус Варіцела Зостер (ВЗВ), у 14 хворих – вірус герпесу людини 6 типу (ВГЛ-6) та у 15 випадках у ЦСР визначено ентеровіруси. Як групу контролю ми обрали 15 хворих на ГРВІ з менінгізмом. Забір ЦСЖ у хворих контрольної групи виконувався лише на першу добу лікування з метою виключення гострої нейроінфекції.

Цереброспінальна рідина (ЦСР) отримувалась за допомогою люмбальної пункції. Виконання люмбальної пункції проводилося у відповідності зі звичайними протоколами діагностики та лікування хворих з ознаками нейроінфекції. Пацієн-

ти, які брали участь у дослідженні, не піддавались додатковим інвазивним процедурам. Окрім аналізу клінічного перебігу хвороби нами були виконані дослідження ЦСР хворих для визначення рівню альбуміну при надходженні до стаціонару та на 10–12 добу лікування. Аналіз концентрації альбуміну проводився імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів фірми «DRG Diagnostics» (Федеративна Республіка Німеччина). Дослідження виконувалось в Центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету. Результати статистично опрацьовані за допомогою 6 версії програми BiostatPro, AnalystSoft Inc. Перевірку нормальності розподілу показників у вибірках здійснювали за допомогою критерію Колмогорова–Смірнова. Відповідно до розміру вибірки та розподілу значень використовувались методи непараметричної статистики (U-критерій Манна–Уїтні). Взаємозв'язки параметрів аналізувались із використанням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Показники наведені у вигляді Me (25, 75 %) (Медіана (25;75 перцентиль)) та абсолютне значення (відсоток) (n (%)). Різниця вважалась вірогідною при значеннях $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. За час дослідження у Обласній клінічній інфекційній лікарні було шпиталізовано 386 хворих з гострими інфекційними ураженнями ЦНС. Середній вік пацієнтів із бактеріальними нейроінфекціями був достовірно вищим, ніж у групах з вірусними нейроінфекціями ($P < 0,01$). Найбільший середній вік спостерігався у групі пневмококового менінгіту – $47,82 \pm 14,15$ років, наймолодшими були пацієнти з ентеровірусними менінгітами – $24,05 \pm 5,72$ та ГРВІ – $23,32 \pm 4,69$ ($P < 0,001$).

Практично у всіх групах хворих кількість жінок та чоловіків була однакова, проте у пацієнтів з ВПГ 1,2 значно переважали жінки – 16 (80 %) випадків з 20. Найбільша кількість хворих з тяжким перебігом визначалась у хворих з бактеріальною етіологією процесу. У всіх пацієнтів з бактеріальним менінгітом тяжкість стану була обумовлена розвитком набряку головного мозку з порушенням свідомості і осередкової неврологічної симптоматики. При важких вірусних менінгітах частіше спостерігалися симптоми вогнищового уражень головного мозку у вигляді парезів, паралічів і порушень когнітивних функцій. Найбільша летальність спостерігалась у пацієнтів з пневмококовою (17,78 %) і менінгококовою (8,33 %) нейроінфекцією (таблиця 1).

Таблиця 1 – Загальна характеристика пацієнтів в залежності від етіології хвороби

Етіологія менінгіту	Вік хворих (Mean ± SD)	Чоловіки, n/%	Жінки, n/%	Хвороба середньої тяжкості, n/%	Тяжкий перебіг, n/%	Летальні випадки, n/%
Менінгококова (n=36)	40,28 ± 14,78	19/52,78	17/47,22	11/30,56	25/69,44	3/8,33
Пневмококова (n=45)	47,82 ± 14,15	21/46,67	24/53,33	10/22,22	35/77,78	8/17,78
ВПГ 1,2 (n=20)	35,47 ± 14,71	4/20,00	16/80,00	15/75,00	5/25,00	1/5,00
ЕБВ (n=19)	36,43 ± 16,09	7/36,84	12/63,16	10/52,63	9/47,37	2/10,53
ВЗВ (n=15)	38,27 ± 18,24	9/60,00	6/40,00	11/73,33	4/26,67	1/6,67
ВГЛ-6 (n=14)	31,69 ± 13,03	8/57,14	6/42,86	9/64,29	5/35,71	1/7,14
Ентеровіруси (n=15)	24,05 ± 5,72	20/51,28	19/48,72	39/100	0/	0/
ГРВІ (n=15)	23,32 ± 4,69	5/41,67	7/58,33	12/100	0/	0/

Пацієнти з бактеріальним захворюванням помирали на 1–8 день лікування, при вірусних нейроінфекціях – на 5–14 день лікування.

Відповідно до даних, що наведені у таблиці 2, рівень альбуміну залежав як від тяжкості стану хворого, так і від етіології захворювання. У пацієнтів з тяжким перебігом нейроінфекції на 1 день лікування вміст альбуміну а ЦСР був достовірно вище в порівнянні з пацієнтами середньої тяжкості як при вірусних так і при бактеріальних нейроінфекціях ($P < 0,001$). Лише у хворих на ВПГ 1,2 менінгіт рівень альбуміну у ЦСР не мав достеменної різниці в залежності від тяжкості хвороби (таблиця 2). Найвищі рівні альбуміну спостерігались у хворих на бактеріальні менінгіти, особливо при тяжкому перебігу нейроінфекції ($P < 0,001$). Достеменної різниці між показниками хворих на менінгококовий та пневмококовий менінгіт нами не виявлено. Найвищі показники виявлено у хворих на ВЗВ менінгіти, що були навіть вище за рівні альбуміну у тяжких хворих на герпесвірусні нейроінфекції ($P < 0,0001$). Найнижчі рівні альбуміну виявлено у хворих на ентеровірусний та ЕБВ менінгіти ($P < 0,001$), в яких рівень альбуміну не відрізнявся від показників контрольної групи. У пацієнтів, що померли, рівень альбуміну ЦСР не мав достеменної різниці з показниками тяжких хворих, що одужали. У хворих на тяжкий менінго-

коковий менінгіт рівень альбуміну був навіть вищий у порівнянні з летальними випадками ($P < 0,05$). У хворих на бактеріальні менінгіти ми виявили наявність прямого корелятивного зв'язку між рівнем альбуміну та тривалістю симптомів загально мозкового синдрому ($r = +0,63$), та зворотній зв'язок зі ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО ($r = -0,78$). У хворих з вірусними нейроінфекціями рівень альбуміну мав прямий корелятивний зв'язок ($r = +0,61$) з тривалістю вогнищевих симптомів ураження ЦНС.

На 10–12 день лікування рівень альбуміну знижувався у пацієнтів всіх груп ($P < 0,05$). Однак у хворих з бактеріальними та ВЗВ нейроінфекціями рівень альбуміну зберігався високим у порівнянні з хворими на вірусні менінгіти ($P < 0,001$). У групі пневмококового менінгіту рівень альбуміну був достеменно вищим у тяжких хворих у порівнянні з хворими середньої тяжкості, що корелювало з тривалістю симптомів загально мозкового синдрому та явищ набряку головного мозку ($r = + 0,57$). Аналізуючи динаміку зниження рівню альбуміну на тлі лікування, слід сказати, що більш високі рівні спостерігались у хворих, що на 10–12 добу лікування все ще мали симптоми загально мозкового синдрому або вогнищеву неврологічну симптоматику.

Таблиця 2 – Рівень альбуміну в ЦСР хворих на 1 та 10–12 день лікування, в залежності від етіології та тяжкості менінгіту, Me (Q25:Q75)

Етіологія та ступінь тяжкості нейроінфекції	Альбумін ЦСР на 1 добу лікування мкг/мл	Альбумін ЦСР на 10–12 добу лікування мкг/мл
Менінгококовий менінгіт середньої тяжкості (n=11) тяжкий перебіг (n=25)	343,03 (161,43:744,46) ¹ 875,35 (618,02:1484,33)	187,02 (179,82:195,42) 181,79 (153,33:284,25)
Пневмококовий менінгіт середньої тяжкості (n=10) тяжкий перебіг (n=35)	418,60 (204,95:670,28) ¹ 773,00 (551,59:985,80)	228,04 (145,34:317,04) ¹ 288,94 (235,22:374,63)
ВПП 1,2 менінгіт середньої тяжкості (n=15) тяжкий перебіг (n=5)	175,16 (66,92:247,67) 140,14 (124,77:145,99)	31,05 (25,33:65,58) ¹ 61,00 (25,04:82,55)
ЕБВ менінгіт середньої тяжкості (n=10) тяжкий перебіг (n=9)	39,54 (36,74:46,69) ¹ 103,40 (38,33:209,40)	33,55 (21,37:97,88) ¹ 39,43 (35,70:195,62)
ВГЛ-6 середньої тяжкості (n=9) тяжкий перебіг (n=5)	89,32 (61,92:128,43) ¹ 123,54 (71,63:183,96)	40,46 (38,88:71,91) 40,59 (35,56:47,91)
ВЗВ менінгіт середньої тяжкості (n=11)	306,80 (246,24:407,70)	254,46 (211,57:345,20)
Ентеровірусний менінгіт середньої тяжкості (n=14)	38,28 (38,18:39,12)	35,21 (33,55:35,65)
ГРВІ з менінгізмом (n=15)	36,28 (33,13:37,80)	
Летальні випадки (n=12)	634,52 (342,24:910,27)	

Примітка: ¹ – статистично значуща різниця між хворими середньої тяжкості та тяжкого перебігу відповідної етіології хвороби ($p < 0,05$)

В цілому залежність рівню альбуміну у ЦСР на 1 добу лікування відображає особливості патогенезу нейроінфекцій в залежності від етіології процесу. Під час бактеріальних менінгітів мікроорганізм в першу чергу уражає дрібні судини, що сприяє підвищенню проникності ГЕБ та спричиняє складний патогенетичний механізм ураження ЦНС [1]. При вірусних нейроінфекціях проникнення збудника до клітин ЦНС часто відбувається періневральним шляхом, без значного ураження функції ГЕБ у хворих з не-тяжким перебігом [1, 13]. Тому очікуваними є

отримані нами низькі рівні альбуміну у хворих на вірусні нейроінфекції у порівнянні з бактеріальними. Виключенням є група хворих на ВЗВ менінгіт з достеменно ($P < 0,001$) вищими рівнями альбуміну у порівнянні з іншими вірусними нейроінфекціями. Таки зміни можуть бути пов'язані з високим тропізмом ВЗВ до судин ЦНС, що супроводжується явищами васкуліту [13, 14].

Отримані дані демонструють діагностичну цінність визначення рівню альбуміну в ЦСР хворих на гострі нейроінфекції.

Висновки

1. Рівень альбуміну в ЦСР пацієнтів з гострими нейроінфекціями залежить як від тяжкості, так і від етіології захворювання.
2. Найвищі рівні альбуміну спостерігаються у хворих з бактеріальними менінгітами на першу добу госпіталізації.
3. Рівень альбуміну у ЦСР хворих на нейроінфекції може бути використаний для оцінки ступеня тяжкості хвороби, однак не має значення у прогнозі летальних випадків.
4. У хворих на бактеріальні менінгіти рівень альбуміну у ЦСР хворих має прямий корелятив-

ний зв'язок між рівнем альбуміну та тривалістю симптомів загально мозкового синдрому ($r = + 0,63$), та зворотній зв'язок зі ступенем порушення свідомості за шкалою ГЛАЗГО ($r = -0,78$).

5. У хворих з вірусними нейроінфекціями рівень альбуміну має прямий корелятивний зв'язок ($r = + 0,61$) з тривалістю вогнищевих симптомів ураження ЦНС.

6. На першу добу шпиталізації найменші ($P < 0,05$) рівні альбуміну спостерігаються у ЦСР хворих на ЕБВ та ентеровірусні менінгіти.

7. На 10–12 день лікування, рівень альбуміну знижується, однак у тяжких хворих на бакте-

ріальні менінгіти та ВЗВ залишається достеменно вищими ніж у хворих контрольної групи ($P < 0,05$).

8. Рівень альбуміну у ЦСР можуть бути використані не лише для оцінки порушень проник-

ності ГЕБ у напрямку кров→ЦСР, але й як маркер тяжкості захворювання і при диференціальній діагностиці бактеріальних і вірусних нейроінфекцій.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні терапевтичних можливостей та ефективності медикаментозного впливу на проникність гематоенцефалічного бар'єру в напрямку кров→ЦСР у гострому періоді нейроін-

фекцій. Також є доцільним дослідити зв'язок між ступенем порушень функції гематоенцефалічного бар'єру в гострому періоді захворювання та тяжкістю резидуальних явищ в періоді реконвалесценції.

References (список літератури)

- Hillary R. Mount, Sean D. Boyle, DO. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention. *Am Fam Physician*. 2017;96(5):314–322.
- Hladky SB, Barrand MA. Fluid and ion transfer across the blood–brain and blood–cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2016;13:19. doi:10.1186/s12987-016-0040-3.
- Saunders NR, Dziegielewska KM, Møllgård K, Habgood MD. Markers for blood-brain barrier integrity: how appropriate is Evans blue in the twenty-first century and what are the alternatives? *Frontiers in Neuroscience*. 2015;9:385. doi:10.3389/fnins.2015.00385.
15. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med*. 2012;33:209–90. doi: 10.1016/j.mam.2011.12.002.
- Hladky SB, Barrand MA. Fluid and ion transfer across the blood–brain and blood–cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2016;13:19. doi:10.1186/s12987-016-0040-3.
- Colombo G, Clerici M, Giustarini D, Rossi R, Milzani A, Dalle-Donne I. Redox albuminomics: oxidized albumin in human diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2012;17:1515–27. doi: 10.1089/ars.2012.4702.
- Taverna M, Marie AL, Mira JP, Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care*. 2013;3:4. doi: 10.1186/2110-5820-3-4.
- Jiao K, Mandapati S, Skipper PL, Tannenbaum SR, Wishnok JS. Site-selective nitration of tyrosine in human serum albumin by peroxy-
- trite. *Anal Biochem*. 2001;293:43–52. doi: 10.1006/abio.2001.5118.
- Carballal S, Radi R, Kirk MC, Barnes S, Freeman BA, Alvarez B. Sulfenic acid formation in human serum albumin by hydrogen peroxide and peroxy-nitrite. *Biochemistry*. 2003;42:9906–14. doi: 10.1021/bi027434m.
- Ghasemi M, Fatemi A. Pathologic role of glial nitric oxide in adult and pediatric neuroinflammatory diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;45:168–82. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.06.002.
- Hassel B, Iversen EG, Fonnum F. Neurotoxicity of albumin in vivo. *Neurosci Lett*. 1994;167:29–32. doi: 10.1016/0304-3940(94)91020-0.
- Byun K, Bayarsaikhan E, Kim D, et al. Induction of Neuronal Death by Microglial AGE-Albumin: Implications for Alzheimer's Disease. Iijima KM, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37917. doi:10.1371/journal.pone.0037917.
- Takeshima S, Shiga Y, Himeno T. et al. Clinical, epidemiological and etiological studies of adult aseptic meningitis: Report of 11 cases with varicella zoster virus meningitis. *Clinical Neurology*. 2017;57(9):492–498. doi: 10.5692/clinicalneuro.14-001054.
- Arruti M., Piñero L., Salicio Y. et al. Incidence of varicella zoster virus infections of the central nervous system in the elderly: a large tertiary hospital-based series (2007–2014). *J. Neurovirol*. 2017;23:451–459. doi: 10.1007/s13365-017-0519-y.

(received 03.12.2017, published online 01.04.2018)

(одержано 03.12.2017, опубліковано 01.04.2018)



Abstract

O. V. Rusanov,
Y. D. Chumachenko,
*MI "Sumy City Clinical Hospital
 №5", 2 Marco Vovchok str., Sumy,
 Ukraine 40000*

**ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF THE C677T
 POLYMORPHISM IN THE METHYLENETETRAHYDRO-
 FOLATE REDUCTASE (MTHFR) GENE IN PATIENTS WITH
 TYPE 2 DIABETES MELLITUS COMPLICATED BY DIABETIC
 FOOT SYNDROME**

Introduction. Diabetic foot syndrome complicates the course of diabetes mellitus in 4–25 % of patients. The identification of the genetic components of type 2 diabetes is the most important part of research in diabetes, since the identification of candidate genes for diabetes will influence all efforts to understand the pathogenesis of the disease, its complications, diagnosis, treatment and prevention.

Purpose. The purpose of the study was to investigate the possible connection of the C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene with the development of diabetic foot syndrome.

Materials and Methods. The subject of the study was 154 patients with type 2 diabetes, complicated by diabetic foot syndrome, and 124 practically healthy individuals. To determine the polymorphism of the C677T gene, a polymerase chain reaction method was used, followed by an analysis of the length of the restriction fragments. The static analysis was performed using the SPSS 17.0 software package

Results. The distribution of homozygotes by the main allele (C/C), heterozygote (C/T) and homozygote in the minor allele (T/T) among patients with DFS was 39.0 %, 46.8 % and 14.3 %, respectively, in practically healthy people – 46 %, 48.4 %, 5.6 % respectively ($P = 0.056$ for χ^2 -Pearson criteria). In homozygote T / T, the risk of developing DFS is greater than that of carriers of the main allele (C/C and C/T) (OR = 2.79; $P = 0.02$).

Conclusion. The MTHFR gene of the C677T-polymorphism is associated with the development of diabetic foot syndrome in the Ukrainian population. In the homozygote for the minor allele T / T, the risk of developing VDS is greater than that of the carriers of the minor allele.

Keywords: diabetic foot syndrome, diabetes mellitus, endothelial dysfunction, gene polymorphism, methylene tetrafolate reductase.

Corresponding author: doctor_olek@ukr.net

Резюме

О. В. Русанов,
Я. Д. Чумаченко,
*Комунальна установа «Сумська
 міська клінічна лікарня №5»,
 вул. Марко Вовчок, 2, м. Суми,
 Україна, 40000*

**АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ C677T ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА
 МЕТИЛЕНТЕТРАГІДРОФОЛАТРЕДУКТАЗИ (MTHFR)
 З РОЗВИТКОМ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ
 У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

У роботі представлено результати визначення C677T поліморфізму гена MTHFR у 154 хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений синдромом діабетичної стопи (СДС) та 67 осіб контрольної групи. Розподіл гомозигот за основним алелем (C/C), гетерозигот (C/T) та гомозигот за мінорним алелем (T/T) у хворих на СДС ста-

новив – 39,0 %, 46,8 % та 14,3 %, а серед практично здорових осіб – 46 %, 48,4 %, 5,6 % відповідно ($P = 0,056$ за χ^2 -критерієм Пірсона). У гомозигот Т/Т ризик виникнення СДС більший, ніж у носіїв основного алеля (С/С і С/Т) ($OR = 2,79$; $P = 0,02$).

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, цукровий діабет, ендотеліальна дисфункція, поліморфізм генів, метилентетрафолатредуктаза.

Резюме

А. В. Русанов,

Я. Д. Чумаченко,

Коммунальное учреждение
«Сумская городская клиническая
больница №5», ул. Марко Вовчок,
2, г. Сумы, Украина

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ С677Т ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ (МТНFR) С РАЗВИТИЕМ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

В работе представлены результаты определения С677Т полиморфизма гена МТНFR у 154 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложнённым синдромом диабетической стопы (СДС) и 67 лиц контрольной группы. Распределение гомозигот по основному аллелю (С/С), гетерозигот (С/Т) и гомозигот по минорному аллелю (Т/Т) у пациентов с СДС составлял 39,0 %, 46,8 % и 14,3 %, а среди практически здоровых лиц – 46 %, 48,4 %, 5,6 % соответственно ($P = 0,056$ по χ^2 -критерию Пирсона). У гомозигот Т/Т риск возникновения СДС выше, чем у носителей основного аллеля (С/С и С/Т) ($OR = 2,79$; $P = 0,02$).

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, полиморфизм генов, метилентетрафолатредуктаза.

Автор, відповідальний за листування: doctor_olek@ukr.net

Вступ

Цукровий діабет, ускладнений синдромом діабетичної стопи (СДС), набув останнім часом значної актуальності у високорозвинених країнах світу, у тому числі й в Україні, про що свідчить високий рівень фатальних наслідків, ампутацій нижніх кінцівок та місце, яке посідає синдром діабетичної стопи серед складних медично-соціальних проблем, що вимагають значних інтелектуальних, організаційних і економічних ресурсів для їх розв'язання [1–3].

Дослідницькою групою ВООЗ з цукрового діабету в Женеві у 1987 році СДС вперше був відокремлений як самостійне захворювання. Даний синдром ускладнює перебіг цукрового діабету у 4–25 % пацієнтів. Ризик виникнення гангрени нижніх кінцівок у хворих в 20 разів вищий, ніж в загальній популяції. В Україні щорічно реєструється більше 7 тисяч гангрен нижніх кінцівок, серед яких 70 % гангрен відмічається у пацієнтів із цукровим діабетом другого типу (ЦД 2 типу). Практично кожен хвилину у світі виконується ампутація з приводу СДС. Відсоток післяопераційних усклад-

нень у таких хворих сягає 37 %, а післяопераційна летальність становить 9–26 % [1] Різні аспекти цієї проблеми інтенсивно вивчаються ендокринологами, судинними та гнійними хірургами, неврологами, ортопедами, патофізіологами, генетиками практично у всіх розвинених країнах світу [1].

Ідентифікація генетичних компонентів ЦД 2 типу є найбільш важливою частиною досліджень у вивченні хвороби, оскільки з'ясування генів-кандидатів розвитку діабету буде впливати на всі зусилля до розуміння патогенезу хвороби, її ускладнень, діагностики, лікування та профілактики [4].

У патогенезі СДС важливу роль відіграє порушення функцій ендотелію. Розвиток макро- та мікроангіопатій при СДС напряму пов'язаний із підвищенням рівня гомоцистеїну у плазмі крові [5]. Доведено, що основною причиною збільшення концентрації гомоцистеїну є генетична схильність, а саме точкові мутації у гені метилентетрагідролатредуктази (МТНFR). Описано біля 700 однонуклеотидних поліморфізмів гена МТНFR, 20 з яких призво-

дять до суттєвих порушень функції ферменту. Найбільш вивченим є поліморфізм 4-го екзону C677T (Ala222Val, rs1801133) – заміна амінокислоти аланін на валін у сайті зв'язування фолату. У різних популяціях світу доведено, що поліморфізм C677T асоційований з розвитком ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу – діабетичною ретинопатією, нефропатією та діабетичною стопою [5; 6; 7; 8, 9].

Тому, **метою нашого дослідження** було вивчення асоціації C677T поліморфізму гена MTHFR з розвитком СДС у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу у осіб північно-східного регіону України.

Подану роботу виконано в рамках науково-дослідної теми «Роль алельного поліморфізму генів у розвитку патологічних процесів і хвороб» (№ держреєстрації 0110 U 005038).

Матеріал і методи. У дослідженні використано кров 154 хворих на цукровий діабет 2-го типу, ускладнений на синдром діабетичної стопи, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в КУ Сумської міської ради «Сумська міська клінічна лікарня №5» у відділеннях судинної хірургії та відділенні хірургії №3 протягом 2011–2013 років. Діагноз СДС виставлявся на основі наказу МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу». Оцінка стану кінцівок включала виявлення виразок або ампутації стопи в анамнезі, симптомів захворювання периферичних артерій, труднощів, які долаються пацієнтом при догляді за ногами внаслідок порушень зору або фізичного стану; виявлення зміни кольору шкіри на нижніх кінцівках; виявлення деформацій стопи (молоткоподібні або кігтеподібні пальці, кісткові виступи) і огляд взуття, виявлення видимих ознак нейропатії (суха шкіра, мозолі, розширені вени), початкових стадій ішемії, деформації або ураження нігтів. Неврологічний статус оцінювався згідно оцінки діабетичної нейропатії. Визначалися порушення чутливості стопи (вібраційна, больова, температурна, тактильна). Оцінка стану артеріального кровотоку включала пальпаторне визначення його рівня та оцінку симетричності пульсації на судинах нижніх кінцівок. Недостатність артеріального кровотоку нижніх кінцівок оцінювалася за класифікацією Фонштейна–Лериша–Покровського. З інструментальних методів дослідження використовувалися дуп-

лексне ультразвукове сканування артерій нижніх кінцівок, реовазографія та ангиографічне дослідження. Дуплексне ультразвукове сканування артерій нижніх кінцівок виконувалося за допомогою багатоцільового ультразвукового сканеру з кольоровим доплером Kontron Imagic Maestro виробництва Франції. Реовазографія проводилася на комп'ютерному діагностичному комплексі «Сфера 4» виробництва України. Ангіографічне дослідження на рентгендіагностичному комплексі Chiralux-2 виробництва Чехословаччини. Частині пацієнтів (за наявності показань) виконувалося рентгенологічне дослідження стоп та гомілковостопних суглобів та визначалися ознаки діабетичної остеоартропатії, деструкції кісток внаслідок гнійно-некротичних уражень, кальцифікація медіального шару артеріальної стінки. Також проводилось бактеріологічне дослідження виразкового ексудату для визначення мікрофлори та її чутливості до антибактеріальних препаратів. Лабораторні дослідження включали клінічний аналіз крові та сечі, визначення глюкози крові, глікемічного профіля, глікозильованого гемоглобіну.

Контрольна група представлена 124 особами віком від 40 до 83 років без цукрового діабету та порушень толерантності до глюкози. Відсутність інших мультифакторіальних хвороб підтверджувалася шляхом збирання анамнестичних даних, зняття електрокардіограми, вимірювання артеріального тиску, проведення біохімічних досліджень.

Дослідження проводилось з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, Хельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964 р., з наступними доповненнями, включаючи версію 2000 р.) і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженнях з наступним забором венозної крові на генетичний аналіз.

Визначення алельного поліморфізму 4-го екзону C677T (rs1801133) гена MTHFR проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти («Sarstedt», Ні-

меччина), що слугувала антикоагулянтом. Кров заморожували і зберігали при температурі - 20 °С. Виділення геномної ДНК проводили з використанням комерційного набору «Diatom DNA Prep 100» (ООО «Лаборатория «Изоген», Росія) згідно протоколу виробника. Ампліфікацію ділянки гена, що містить С677Т поліморфний сайт, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5' GTCATCCCTATTGGCAGGTTAC 3' і зворотного (antisense) – 5' CTGAGAGGAGATCTGGGAAGAA 3' («Metabion», Німеччина). Для ампліфікації брали 50–100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Таq-полімерази («Ферментас», Литва), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. PCR проводили в термоциклері GeneAmp PCR System 2700 («Applied Biosystems», США). Ампліфікація фрагмента, що містив стартову ділянку, складалася з 33 циклів: денатурація – 94 °С (50с), гібридизація праймерів – 64,5 °С (45 с) і елонгація – 72 °С (1 хв). Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 °С протягом 20 годин з 3 ОД рестриктази HinfI («Thermo Scientific», США) у буфері R такого складу: 10 мМ тріс-НCl (pH 8,5), 10 мМ MgCl₂,

100 мМ KCl, 0,1 мг/мл альбумину. Наявність у 677 позиції гена MTHFR цитозину перешкоджає рестрикції, а при його заміні на тимін рестриктаза розщеплює ампліфіковану ділянку (довжина – 334 пари азотистих основ) на два фрагменти – 241 і 93 пари основ (рис. 1). Ампліфікати вивченого фрагмента гена MTHFR після рестрикції розділяли в 2,5 % агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Горизонтальний електрофорез (0,13А; 200V) проводили протягом 25 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора («Біоком», Росія).

Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора («Біоком», Росія). Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS–17. При цьому вірогідність відмінностей визначили за χ^2 -критерієм Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення. Частоту трьох можливих варіантів генотипу за С677Т поліморфізмом гена MTHFR, міnorного та основного алелів, а також перевірку відповідності розподілів рівновазі Харді–Вайнберга подано в табл. 1. Показано, що співвідношення основних і міnorних алелів в обох групах за вивченими поліморфізмами істотно не відрізняються від очікуваних ($P > 0,05$).

Таблиця 1 – Частота алельних варіантів і алелів за С677Т-поліморфізмом гена MTHFR у контрольній групі і у хворих із синдромом діабетичної стопи

Генотип	Контрольна група	Хворі з СДС
Гомозиготи С/С, n (%)	57 (46,0)	60 (39,0)
Гетерозиготи С/Т, n (%)	60 (48,4)	72 (46,8)
Гомозиготи Т/Т, n (%)	7 (5,6)	22 (14,2)
С-алель	0,7	0,62
Т-алель	0,3	0,38
χ^2	3,0	0
P	> 0,05	> 0,05

Примітка: n – кількість пацієнтів, χ^2 і P відображають відхилення у кожній групі від рівноваги Харді–Вайнберга

На рис. 1 наведено частоту різних алельних варіантів – гомозигот за основним алелем (СС), гетерозигот (СТ) та гомозигот за міnorним алелем (ТТ) за поліморфізмом С677Т гена MTHFR у пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу, ускладнений СДС та осіб без цієї недуги.

Аналіз частоти генотипів за С677Т-поліморфізмом гена MTHFR показав, що в контрольній групі співвідношення між гомозиготами за основним С-алелем (С/С), гетерозиготами (С/Т) і гомозиготами за міnorним Т-алелем (Т/Т) складало 46,0 %, 48,4 % і 5,6 %,

тимчасом як у хворих із синдромом діабетичної стопи відповідні показники дорівнювали 39,0 %, 46,8 % і 14,2 %. Відмінності у розподілі генотипів між групами порівняння виявилися близькими до рівня статистичної незначущості

($P = 0,056$). Використання методу логістичної регресії дозволило з'ясувати, що у носіїв Т/Т-генотипу ризик настання СДС більший, ніж носіїв основного алелю ($OR = 2,79$; $P = 0,02$).

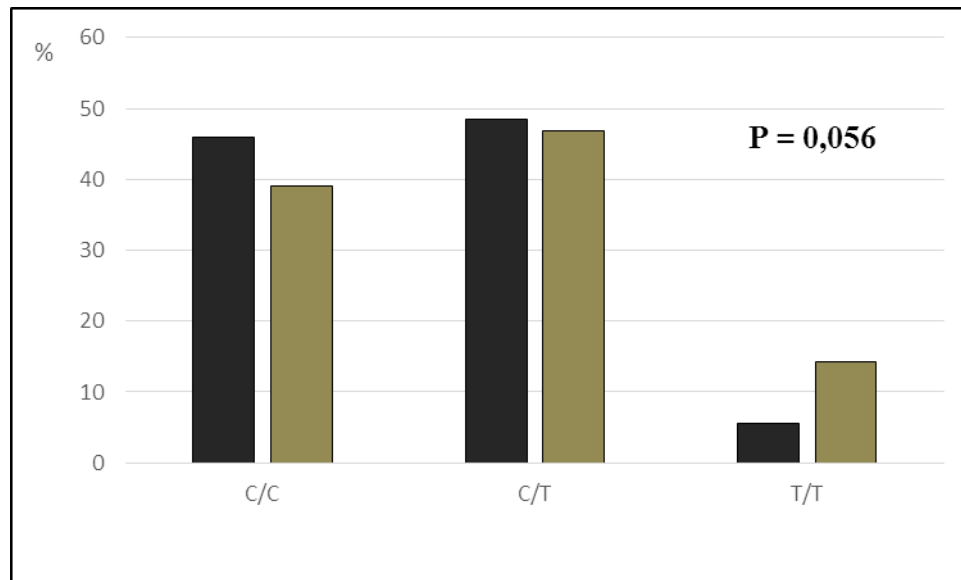


Рисунок 1 – Частота алельних варіантів гена MTHFR за C677T-поліморфізмом у хворих із синдромом діабетичної стопи (сірі стовпчики) і в контрольній групі (чорні стовпчики); P – статистична значущість відмінності показників за χ^2 -критерієм Пірсона

Ген MTHFR у людини локалізований на короткому плечі 1 хромосоми (1p36.3). Він знаходиться на мінус-ланцюгу, має довжину 20335 п.н. і складається з 11 екзонів, які розділені 10 інтронами [10]. Екзони мають довжину від 102 до 432 п.н., 9 інтронів – від 250 до 1500 п.н. і 1 інтрон – 4200 п.н. Промотор гена MTHFR містить характерні для більшості генів CAAT і GC-бокси, а також регуляторні елементи – SN1, AP1, AP2. Існує близько 638 алельних варіантів цього гена [11], що викликають важку недостатність ферменту, але більшість з цих варіантів рідкісні. Одним з клінічно значущих поліморфізмів гена MTHFR є варіант, при якому відбувається заміна амінокислотного залишку аланіну на залишок валіну в сайті зв'язування фолату (поліморфізм C677T (Ala222Val) гена MTHFR, rs1801133). У результаті мутації утворюється варіант ферменту з порогом термолабільності 55 °C, що має вдвічі знижену активність. У гомозигот за Т-алелем активність ферменту *in vitro* знижена на 70 %, а у гетерозигот – на 35 %. При зниженні активності MTHFR порушується доставка і метаболізм фолієвої кислоти, що призводить до накопичення гомоцистеїну в плазмі крові і розвитку гіпергомоцистеїнемії. [12;13].

Аналізуючи дослідження, спрямовані на вивчення зв'язку поліморфізму C677T гена MTHFR з різними мультифакторіальними захворюваннями виявлено, що цей SNP має найбільшу асоціацію з захворюваннями кровоносних судин і серця [14–17], онкологічними захворюваннями [18–20], нейрокогнітивними захворюваннями [21].

Роботи Strain et al. виявили, що особи з 677TT генотипом більш схильні до підвищеного рівня гомоцистеїну плазми крові, а в більшості популяцій мають значно вищий ризик серцево-судинних захворювань [22]. Alghashama et al. довели, що C677T поліморфізм гена MTHFR пов'язаний з ризиком гіпертонії, особливо у пацієнтів з ожирінням та діабетом серед населення Саудівської Аравії [23]. На синергічний ефект MTHFR-мутацій з рівнем гомоцистеїну та ризиком розвитку ішемічного інсульту вказує робота Almawi WY et al. [23]. Показана асоціація C677T-поліморфізму з діабетичною ретинопатією у турецькій популяції [24]. Встановлено, що у представників російської популяції носійство 677T-алелю асоційоване з підвищеним ризиком розвитку діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок у чоловіків з цукровим діабетом, що палять [25].

Висновки

1. C677T поліморфізм гена MTHFR асоційований з розвитком синдрому діабетичної стопи в українській популяції.

2. У гомозигот за мінорним алелем Т/Т ризик розвитку СДС більший, ніж у носіїв мінорного алеля.

References (список літератури)

- Shlapak IP, Galyshko OA. [Diabetes. A view from the position of an anesthetist] Kiev: Kniga plus, 2010.160p.
- Yehuda H, Zachary T. Bloomgarden, et al. Updated Clinical Recommendations on diagnostics and treatment of diabetes mellitus American Association of Clinical Endocrinology (AACE) and American College of Endocrinology (ACE), 2015. Diabetes. Adiposity. *Metabolic syndrome* 2015, 4: 17–21.
- Liapis MO, Herasimchuk PO. [The syndrome of diabetics foot] Ternopil: Ukrmedkniha, 2001. 276 p.
- Das SK: Genetic epidemiology of adult onset type 2 diabetes in asian indian population: past, present and future. *Int J Hum Genet* 2006, 6(1):1–13.
- Rebecca LP, Mary M et al Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism 677C>T is associated with peripheral arterial disease in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2005, 4–17
- Pollex RL, Mamakeesick M, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism 677C>T is associated with peripheral arterial disease in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4–17. [PubMed: 16274479]
- Russo GT, Di Benedetto A, et al. Mild hyperhomocysteinemia, C677T polymorphism on methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of macroangiopathy in type 2 diabetes: a prospective study. *Acta Diabetol.* Nov 25;2009
- Ciccarone E, Di Castelnuovo A, et al. Homocysteine levels are associated with the severity of peripheral arterial disease in Type 2 diabetic patients.; GENDIABET Investigators. Volume 48, Issue 4, Pages 897–904.e1
- Surovi H, Brian H. Annex. Biomarkers and Genetics in Peripheral Artery Disease. *Clin Chem.* 2017 Jan; 63(1): 236–244.
- Goyette P, Pai A, et al. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm Genome.* 1998 Aug;9(8):652–6.
- Sibani S, Christensen B. Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria. *Hum Mutat.* 2000;15(3):280–7.
- Frosst P, Blom HJ, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995 May;10(1):111–3.
- Fetisova IN, Dobrolubov AS, et al. Polymorphism of genes of folate metabolism and human disease. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2007; 1: 23–28.
- Isordia-Salas I, Trejo-Aguilar A, , et al. C677T polymorphism of the 5,10 MTHFR gene in young Mexican subjects with ST-elevation myocardial infarction. *Arch Med Res.* 2010 May;41(4):246–50.
- Abdullah A, Ahmad AS, et al. Association of MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms with hypertension. *International Journal of Health Sciences, Qassim University.* 2012. – Vol. 6(1).– P. 1433.
- Poduri A, Mukherjee D, et al. MTHFR A1298C polymorphism is associated with cardiovascular risk in end stage renal disease in North Indians. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2007, 308(1–2):43–50.
- Almawi WY, Khan A, et al. Case-control Study of methylenetetrahydrofolate reductase mutations and hyperhomocysteinemia and risk of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009 Sep-Oct;18(5):407–8.
- Fernández-Peralta AM, Daimiel L, et al. Association of polymorphisms MTHFR C677T and A1298C with risk of colorectal



- cancer, genetic and epigenetic characteristic of tumors, and response to chemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 2010 Feb;25(2):141-51.
19. Fedota OM, Roshcheniuk LV, et al. Analysis of association of a gene of epidermal differentiation complex with dermatologic and gynecologist diseases. *Health Of Woman.* 2015.1(97):192–194.
20. Lissowska J, Gaudet MM, et al. Genetic polymorphisms in the one-carbon metabolism pathway and breast cancer risk: a population-based case-control study and meta-analyses. *Int J Cancer.* 2007 Jun 15;120(12):2696–703.
21. Zan T, Lei W, et al. The 677C>T (rs1801133) Polymorphism in the MTHFR Gene Contributes to Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analysis Based on 71 Research Studies. *PLoS One.* 2013; 8(2): e55332. Published online 2013 Feb 20. doi: 10.1371/journal.pone.0055332.
22. Strain JJ, Dowey L, et al. B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD. *Proc Nutr Soc.* 2004 Nov;63(4):597–603.
23. Alghashama A, Ahmad A Settina et al. Association of MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms with hypertension. *International Journal of Health Sciences, Qassim University.* 2012. – Vol. 6(1).– P. 1433.
24. Serbulent Y, Nevin K, et al. Association of MTHFR gene C677T mutation with diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy. *Mol Vis.* 2013; 19: 1626–1630.
25. Vasilieva YI, Bushueva OY, et al. Smoking as a precipitating factor in the development of diabetic angiopathy of lower extremities in men with methylenetetrahydrofolatereductase 677TT genotype. *Klin. med.* 2015;93(7) p 45–49.

(received 17.12.2017, published online 01.04.2018)

(одержано 17.12.2017, опубліковано 01.04.2018)



Abstract

**O. L. Beley,
 M. Y. Goncharuk-Khomyn,**
*Department of Prosthetic
 Dentistry, State University
 "Uzhgorod National University",
 16/a Universytetska st., Uzhhorod,
 88000*

**ANALYSIS OF THE RESULTS OF BLOOD PLASMA
 DERIVATES USE DURING DENTAL IMPLANTATION
 PROCEDURE AMONG ELDERLY PATIENTS**

Introduction. Given the inconsistency of existing data about the prospects and effectiveness of using blood plasma derivatives and the problem of optimizing dental rehabilitation approaches among older patients, the question of analyzing the success rate of implants inserted during the modification of iatrogenic intervention algorithms with the use of L-PRF and PRGF products remains relevant.

Purpose. To analyze the influence of blood plasma products enriched with thrombocyte-leukocyte elements and growth factors on the short-term results of dental implantation among elderly patients.

Materials and Methods. 46 patients among patients of University Dental Clinic (Uzhhorod) (24 females and 22 males) aged from 60 to 75 years with distal unrestricted defects of dental rows at the area of mandible were selected to take part in the study by their own agreement. In all patients implantation at the one side of the jaw was carried out according to the classic protocol (preparation of the area of osteotomy according to the classical pattern, implant placement with further suturing), but on the other side it was provided with the additional use of plasma derivatives in the form of L-PRF (21 patients – study group 1) and PRGF (25 patients – study group 2). All patients were diagnosed using cone-beam computer tomography (Planmeca ProMax 3D Classic). The assessment of the stability of dental implants was carried out by frequency resonance analysis using the Ostell device (Sweden). The assessment of bone tissue quality was performed by the Lekholm-Zarb scale, while the bone density estimation was performed in Hounsfield units in accordance with the Misch's recommendations using Planmeca Romexis® Viewer software.

Results. Over the course of three months peri-implant lesions were registered among 9 implants (6.97 % of the total). From the standpoint of evaluating the implants success in each group, we can distinguish the following: in the group with the implementation of the classical protocol of implantation (control), the number of unsuccessful implants was 5 out of 53 (9.43 %); in the group where the implantation was performed using L-PRF the number of unsuccessful implants was 2 implants out of 40 (5.0 %) (study group 1); in the group where the implantation was performed using PRGF the number of unsuccessful implants was 2 out of 36 (5.56 %) (study group 2). The level of peri-implant complications in all study groups, given the size of the samples being studied, and the short observation period did not exceed 10 %, which can be considered an acceptable indicator of the effectiveness of the iatrogenic interventions. Potential factors that negatively impacted on the success rate of implants include the female gender among elderly patients and low density of bone tissue. Resorption rates of peri-implant bone level in

the areas of L-PRF and PRGF use were lower compare to the control group, which confirms the fact that plasma derivatives contribute to retention of baseline parameters of bone tissue at least in the approximate time after implantation.

Conclusion. During the implementation of differentiated approach of dental implantation with the use of blood plasma products in the form of L-PRF or PRGF, it was determined that the use of platelet-leukocyte fibrin substrate contributes to better stabilization of dental implants 3 months after implantation procedure, and the use of both types of plasma blood derivatives reduces the dynamics of bone tissue reduction at the peri-implant region in a similar period of observation.

Keywords: L-PRF, PRGF, dental implant, success rate.

Corresponding author: myroslav.goncharuk-khomyn@uzhnu.edu.ua

Резюме

О. Л. Белей,
М. Ю. Гончарук-Хомин,
Кафедра ортопедичної стома-
тології, ДВНЗ «Ужгородський
національний університет»,
вул. Університетська, 16/а,
м. Ужгород, 88000

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ВИКОРИСТАННЯ ПОХІДНИХ ПЛАЗМИ КРОВІ ПІД ЧАС ПРОЦЕДУРИ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ

Актуальність: Зважаючи на невідповідність існуючих даних щодо перспективи та ефективності використання похідних продуктів плазми крові та проблематику оптимізації підходів стоматологічної реабілітації серед пацієнтів похилого віку, актуальним залишається питання аналізу показників успішності імплантації під час модифікації алгоритмів ятрогенного втручання із застосуванням продуктів L-PRF та PRGF.

Мета: Проаналізувати вплив продуктів плазми крові збагачених тромбоцитароно-лейкоцитарними елементами та факторами росту на короткострокові результати дентальної імплантації у пацієнтів похилого віку.

Матеріали і методи: З метою реалізації дослідження на базі Університетської стоматологічної поліклініки (м. Ужгород) було відібрано 46 пацієнтів (24 – жіночої статі та 22 – чоловічої) похилого віку (60–75 років) із наявними дистально необмеженими дефектами зубного ряду на нижній щелепі. У всіх пацієнтів групи вибірки імплантація в області дефекту зубного ряду з однієї сторони щелепи проводилася за класичним протоколом (підготовка області остеотомії по шаблону, установка імплантата, ушиття області втручання) – контрольна група, а з іншої за модифікованим, який передбачав додаткове використання похідних плазми крові у формі L-PRF (21 пацієнт) – група дослідження 1 та PRGF (25 пацієнтів) – група дослідження 2. Усім пацієнтам групи вибірки проводилося дослідження області імплантації з використанням конусно-променевої комп'ютерної томографії, оцінка стабільності дентальних імплантів, оцінка якості кісткової тканини.

Результати: Рівень періімплантаційних ускладнень у всіх групах дослідження зважаючи на наявний розмір досліджуваних вибірок та короткий період спостереження не перевищував 10 %, що можна вважати прийнятним показником ефективності проведених ятрогенних втручань. Потенційними факторами, що негативно впливали на рівень успішності імплантів можна вважати жіночу стать пацієнтів похилого віку та низьку щільність кісткової тканини, проте виходячи із одиничності неуспішних клінічних випадків

та відносно короткого періоду спостереження достовірних даних щодо об'єктивної причини розвитку періімплантаційних ускладнень встановити так і не вдалось.

Висновок: В ході диференційованого підходу до проведення процедури дентальної імплантації із використанням похідних продуктів плазми крові у формі L-PRF чи PRGF було визначено, що використання тромбоцитарно-лейкоцитарного фібринового субстрату сприяє кращій стабілізації дентальних імплантатів через 3 місяці після імплантації, а використання обох видів дериватів плазми крові зменшує динаміку редукції кісткової тканини в періімплантатній області у аналогічний термін спостереження.

Ключові слова: L-PRF, PRGF, дентальний імплантат, рівень успішності.

Резюме

А. Л. Белей,
М. Ю. Гончарук-Хомин,
Кафедра ортопедической стоматологии, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»,
ул. Университетская, 16/а,
г. Ужгород, 88000

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПЛАЗМЫ КРОВИ ВО ВРЕМЯ ПРОЦЕДУРЫ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Актуальность: Учитывая несоответствие существующих данных о перспективах и эффективности использования производных продуктов плазмы крови и проблематику оптимизации подходов стоматологической реабилитации среди пациентов пожилого возраста, актуальным остается вопрос анализа показателей успешности имплантации при модификации алгоритмов ятрогенного вмешательства с применением продуктов L-PRF и PRGF.

Цель: Проанализировать влияние продуктов плазмы крови обогащенных тромбоцитарно-лейкоцитарными элементами и факторами роста на краткосрочные результаты дентальной имплантации у пациентов пожилого возраста.

Материалы и методы: С целью реализации исследования на базе Университетской стоматологической поликлиники (г. Ужгород) было отобрано 46 пациентов (24 – женского пола и 22 – мужского) пожилого возраста (60–75 лет) с имеющимися дистально неограниченными дефектами зубного ряда на нижней челюсти. У всех пациентов группы выборки имплантация в области дефекта зубного ряда с одной стороны челюсти проводилась по классическим протоколом (подготовка области остеотомии по шаблону, установка имплантата, ушивание области вмешательства) – контрольная группа, а с другой – по модифицированному, который предусматривал дополнительное использование производных плазмы крови в форме L-PRF (21 пациент) – группа исследования 1, и PRGF (25 пациентов) – группа исследования 2. Всем пациентам группы выборки проводилось исследование области имплантации с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии, оценка стабильности дентальных имплантатов, оценка качества костной ткани.

Результаты: Уровень периимплантационных осложнений во всех группах исследования, учитывая имеющийся размер исследуемых выборок и короткий период наблюдения, не превышал 10 %, что можно считать приемлемым показателем эффективности проведенных ятрогенных вмешательств. Потенциальными факторами, которые негативно повлияли на уровень успешности имплантатов, можно считать женский пол пациентов пожилого возраста и низкую

плотность костной ткани, однако исходя из единичности неуспешных клинических случаев и относительно короткого периода наблюдения достоверных данных относительно объективной причины развития периимплантационных осложнений установить так и не удалось.

Вывод: В ходе дифференцированного подхода к проведению процедуры дентальной имплантации с использованием производных продуктов плазмы крови в форме L-PRF или PRGF было определено, что использование тромбоцитарно-лейкоцитарного фибринового субстрата способствует лучшей стабилизации дентальных имплантатов через 3 месяца после имплантации, а использование обоих видов дериватов плазмы крови уменьшает динамику редукции костной ткани в периимплантатной области в аналогичный срок наблюдения.

Ключевые слова: L-PRF, PRGF, дентальный имплантат, уровень успешности.

Автор, відповідальний за листування: myroslav.goncharuk-khomyn@uzhnu.edu.ua

Вступ

З метою оптимізації процесу остеоінтеграції дентальних внутрішньокісткових опор лікарями було розроблено ряд клінічних стратегій та модифікацій класичних протоколів, націлених на пришвидшення етапу формування кістки навколо встановленого імплантату та забезпечення власне достатнього контакту між оточуючою кістковою тканиною та титановою поверхнею. Одні з найбільш перспективних методів практичної реалізації вищезгаданих підходів полягають у модифікації поверхні імплантату із використанням різного роду хімічних та фізичних методів їх обробки [1, 2], а інші – у впливі на відповідну місцеву біологічну реакцію організму на встановлений інтраосальний елемент, що в свою чергу може коригуватися за рахунок індукції процесу остеоіндукції, підвищення темпів диференціації остеобластів та реплікації і дозрівання тканини на межі інтерфейсу двох різних структур [3, 4]. Особливо актуальним використання вищеперелічених методів впливу є серед пацієнтів похилого віку, що характеризуються не тільки значною поширеністю різних дефектів зубного ряду, а й потенційно вищим ризиком розвитку можливих периімплантационних ускладнень як у безпосередній, так і у відстрочений періоди спостереження.

У дослідженні Onsu E. (2015) було відмічено, що використання PRF в якості мембрани для заповнення лунки та ліквіду з метою змочення поверхні імплантату сприяє покращенню показників стабільності імплантатів в одиницях ISQ: при даному підході у пацієнтів із всіма типами

кісткової тканини спостерігалось виключно зростання параметрів коефіцієнта стабільності у порівнянні із вихідними даними на момент установки [5]. При проведенні імплантації без використання PRF спостерігалось зменшення вихідних рівнів стабільності зареєстрованих за допомогою частотно-резонансного аналізу в кінці уже першого тижня спостереження, із подальшим зростання даного показника у всіх пацієнтів на кінець четвертого тижня. Крім того, за даними аналогічних досліджень додаткове застосування PRF сприяє не просто динамічно кращим змінам стабільності, а й досягненню їх статистично значимо вищого рівня у порівнянні із даними, що були отримані в контрольних групах порівняння.

Проте Naik B. (2013) на відміну від інших дослідників, дійшов дещо інших дискусійних висновків: отримані автором результати свідчать, що L-PRF ніяк не впливає на стабільність імплантату, однак сприяє меншій втраті рівня периімплантатної кісткової тканини у перші шість місяців після імплантації [6]. Також у більш ранніх дослідженнях авторства Ergun та колег (2013) [7], а також Monov та колег (2005) [8], не було відмічено взагалі жодної статистично значимої різниці між даними частотно-резонансного аналізу імплантатів, області остеоотомії котрих були оброблені із використанням плазми збагаченої тромбоцитами. Подібні результати можуть бути інтерпретовані, як такі, що були отримані в умовах реалізації різних протоколів приготування PRP, або ж як такі, що не враховували первинних значення стабільно-

сті імплантатів, отриманих на момент їх установки. Враховуючи вищеперелічені недоліки Ketabi M. та колеги (2015), експериментально не змогли виявити жодної різниці у показниках стабільності імплантату на момент 1, 2, 4 та 8 тижнів спостереження, при додатковому використанні PRP та без такого [9]. Більше того, реєстрація стабільності інфраконструкцій у даному дослідженні проводилася із використанням періотесту, тобто методологічно іншого підходу, ніж у дослідженнях Ergun та колег (2013) і Мопов та колег (2005), однак результати усіх трьох експериментальних апробацій виявились аналогічними, та такими, що контрастували із результатами, отриманими Onsu E. (2015).

Зважаючи на невідповідність існуючих даних щодо перспективи та ефективності використання похідних продуктів плазми крові та проблематику оптимізації підходів стоматологічної реабілітації серед пацієнтів похилого віку, актуальним залишається питання аналізу показників успішності імплантації під час модифікації алгоритмів ятрогенного втручання із застосуванням продуктів L-PRF та PRGF.

Мета дослідження. Проаналізувати вплив продуктів плазми крові збагачених тромбоцитарно-лейкоцитарними елементами та факторами росту на короткострокові результати дентальної імплантації у пацієнтів похилого віку.

Матеріали і методи дослідження. З метою реалізації дослідження на базі Університетської стоматологічної поліклініки (м. Ужгород) було відібрано 46 пацієнтів (24 – жіночої статі та 22 – чоловічої) похилого віку (60–75 років) із наявними дистально необмеженими дефектами зубного ряду на нижній щелепі, які звернулись за стоматологічною допомогою. Вибірка досліджуваних пацієнтів формувалась відповідно до наступних критеріїв включення: наявність дистально необмежених дефектів зубного ряду нижньої щелепи; згода на проведення процедури дентальної імплантації та необхідних діагностичних маніпуляцій; відсутність абсолютних протипоказів до проведення процедури дентальної імплантації; наявність достатньої кісткової пропозиції в ділянках дефекту зубного ряду, що виключала б необхідність проведення додаткових процедур кісткової аугментації під час або перед дентальною імплантацією; відносно аналогічний рівень кератинізації слизової; відсутність показів до проведення м'якотканинної аугментації з метою корекції позиції слизових тяжів та рухомих частин слизової. Усім пацієнтам

групи вибірки проводилося дослідження області імплантації з використанням конусно-променевої комп'ютерної томографії за допомогою апарату Planmeca ProMax 3D Classic (розмір фокусної плями 0,5 мм, фіксований анод, розмір досліджуваної області 140 x 105 x 130 мм, розмір ізотропного вокселя 200 мкм). З метою забезпечення максимально індивідуалізованого та маніпулятивно-обґрунтованого підходу до виконання хірургічного втручання усім пацієнтам були виготовлені направляючі хірургічні шаблони, моделювання котрих проводили в програмному забезпеченні Blue Sky Plan® (Blue Sky Bio). В ході проведення стоматологічної реабілітації використовували конструкції імплантатів K3 pro Konus Sure розмірами 4.0x6,5 мм, 4.0x7,5 мм та 4.0x9,0 мм, з покриттям OsteoActive® та циліндричною 180° різьбою, що сприяє швидшій остеоінтеграції титанових опор.

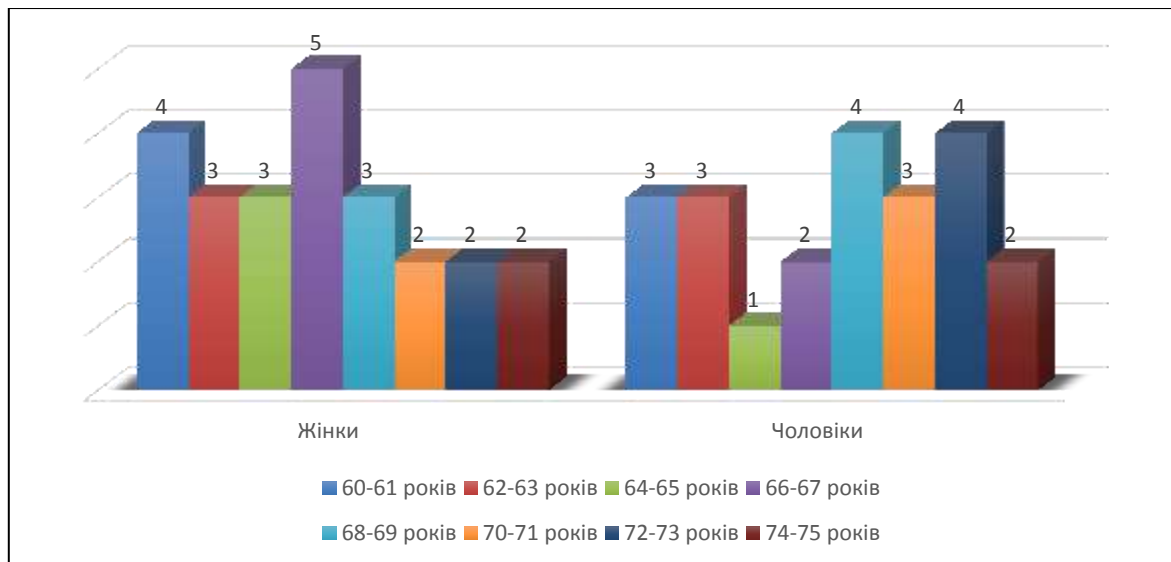
Оцінка якості кісткової тканини проводилася за шкалою Lekholm–Zarb, при цьому оцінка щільності кісткової тканини проводилася у одиницях Хаунсвільда згідно рекомендацій Misch C. (D1 > 1250 HU; D2 = 750–1250 HU; D3 = 375–750 HU; D4 < 375) у програмному забезпеченні Planmeca Romexis® Viewer. Дані показники хоч і не забезпечують об'єктивної інтерпретації дійсних параметрів щільності кісткової тканини, однак враховуючи що КПКТ-діагностика усіх пацієнтів проводилася на одному апараті, такий підхід дозволяв класифікувати типи кісткової тканини між пацієнтами групи вибірки. Оцінка стабільності дентальних імплантатів проводилася шляхом частотно-резонансного аналізу з використанням апарату Ostell (Швеція) на момент установки імплантатів та через 3 місяці після імплантації. Оцінка змін рівня кісткової тканини навколо встановлених дентальних імплантатів проводилася за даними прицільних рентгенограм, що виконувалися з контрольною метою відразу після імплантації та через 3 місяці після установки внутрішньокісткових опор.

У всіх пацієнтів групи вибірки імплантація в області дефекту зубного ряду з однієї сторони щелепи проводилася за класичним протоколом (підготовка області остеотомії по шаблону, установка імплантату, ушиття області втручання) – контрольна група, а з іншої за модифікованим, який передбачав додаткове використання похідних плазми крові у формі L-PRF (21 пацієнт) – група дослідження 1 та PRGF (25 пацієнтів) – група дослідження 2. Приготування PRGF проводилося з отриманої незначної кількості

венозної крові (20 см³), для забору котрої використовували спеціальні пробірки, які в якості антикоагулянту містять 3,8 % цитрат натрію. Отримана кров піддавалась центрифугуванню впродовж 8 хвилин при швидкості обертання 580 G в спеціальному устаткуванні. Після цього з пробірок за допомогою шприца для переміщення плазми виділяли другу фракцію, в якій міститься найбільша концентрація тромбоцитів. Матеріалом фракції проводили обробку імплантата, а шляхом подальшої її активації за допомогою хлориду кальцію проводили ретракцію згустку з формування трьохмірного матрикса у вигляді мембрани. Останньою заповнювали простір області остеотомії перед проведенням імплантації. Приготування L-PRF проводилося із аналогічного об'єму крові на швидкості центрифугування 2700 об/хв протягом 12 хвилин. Після приготування плазми виділяли її середній сегмент, що по суті і є фібриновим згустком L-PRF, яким обробляли поверхню використовуваного імплантату та в подальшому за допомогою боксів виробляли мембрани для заповнення лунки. Принципові відмінності приготування L-PRF від PRGF полягає у відсутності застосування антикоагулянтів та активаторів.

Статистична обробка чисельних даних проводилася за допомогою вбудованих функцій програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 (Microsoft Office). Рівень статистичної значущості визначали шляхом обрахунку р-значення, а з метою розрахунку параметрів розподілу, тобто середніх значень та дисперсії показників використовували параметричні критерії (t-критерій Стьюдента).

Результати дослідження. В ході реалізації поставленої мети дослідження дентальна імплантація була проведена у 46 пацієнтів групи вибірки: 24 жінкам (52,17 %) та 22 чоловікам (47,82 %) похилого віку. У межах вікової групи розподіл пацієнтів був представлений наступним чином: 60–61 рік – 4 жінки (8,69 %) та 3 чоловіки (6,52 %), 62–63 роки – 3 жінки (6,52 %) та 3 чоловіки (6,52 %), 64–65 років – 3 жінки (5,52 %) та 1 чоловік (2,17 %), 66–67 років – 5 жінок (10,86 %) та 2 чоловіки (4,34 %), 68–69 років – 3 жінки (6,52 %) та 4 чоловіки (8,69 %), 70–71 рік – 2 жінки (4,34 %) та 3 чоловіки (6,52 %), 72–73 рік – 2 жінки (4,34 %) та 4 чоловіки (8,69 %), 74–75 років – 2 жінки (4,34 %) та 2 чоловіки (4,34 %) (рисунок 1).



Усього 46 пацієнтам було встановлено 129 імплантатів, з яких установка 76 проводилася по модифікованому протоколу із використанням похідних плазми крові (L-PRF – в області 40 інтраосальних одиниць, і PRGF в області 36 одиниць), а 53 – по класичному протоколу (рисунок 2).

Враховуючи проведення розподілу щільності кісткової тканини на 4 типи, систематизацію

установки відповідної кількості імплантатів у кожен з них з урахуванням використовуваного протоколу можна представити наступним чином: у I тип кісткової тканини за класичним протоколом було встановлено 10 імплантатів, з використанням L-PRF – 9 імплантатів, з використанням PRGF – 10 імплантатів; у II тип кісткової тканини за класичним протоколом було встановлено 20 імплантатів, з використанням L-

PRF – 14 імплантів, з використанням PRGF – 12 імплантів; у III тип кісткової тканини за класичним протоколом було встановлено 12 імплантів, з використанням L-PRF – 10 ім-

плантів, з використанням PRGF – 6 імплантів; у IV тип кісткової тканини 11, 7 та 8 імплантів відповідно (рисунок 3).

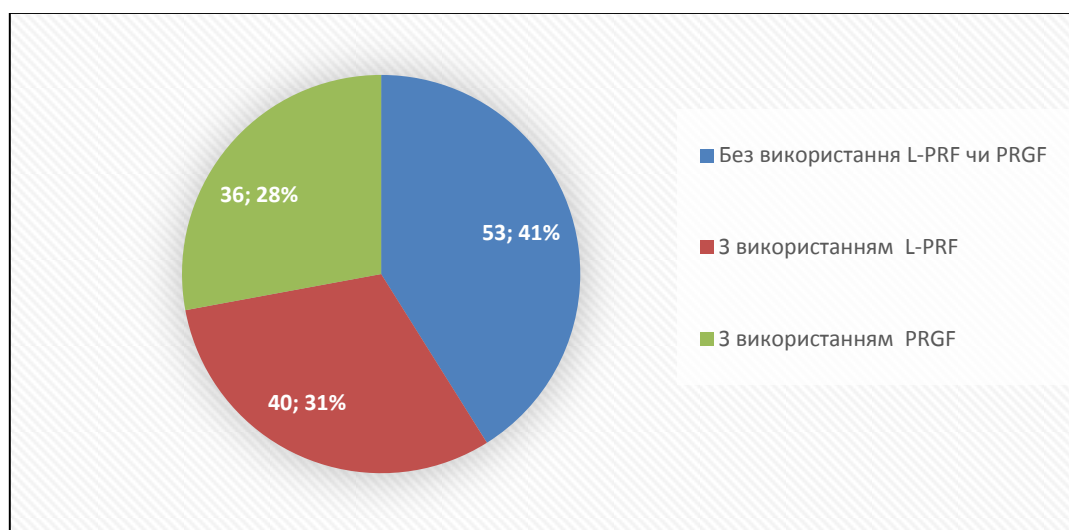


Рисунок 2 – Розподіл загальної кількості імплантів відповідно до протоколу обробки області остеотомії

Вихідні середні показники коефіцієнта стабільності імплантів на ділянках кісткової тканини кожного з типів щільності на момент встановлення інфраконструкцій представлені у таб-

лиці 1. Статистично значимої різниці між вихідними показниками KCI у групах реалізації різних хірургічних протоколів не відмічалось ($p = 0,651$).

Таблиця 1 – Вихідні середні показники коефіцієнта стабільності імплантів на ділянках кісткової тканини кожного з типів щільності

Показники ISQ/ тип кісткової тканини	Без використання L-PRF чи PRGF	З використанням L-PRF	З використанням PRGF
I	$66 \pm 5,6$	$67 \pm 3,3$	$67 \pm 4,2$
II	$64 \pm 4,1$	$64 \pm 1,8$	$65 \pm 2,0$
III	$61 \pm 2,9$	$62 \pm 2,1$	$61 \pm 2,4$
IV	$61 \pm 3,6$	$60 \pm 3,5$	$61 \pm 2,8$

Протягом трьох місяців періімплантаційні вкладення були помічені в області 9 імплантів (6,97 % від загальної кількості). З точки зору оцінки успішності імплантів у кожній із груп окремо можна виділити наступне: в групі з проведенням класичного протоколу імплантації (контрольній) кількість неуспішних імплантів складала 5 з 53 (9,43 %); у групі, де імплантація проводилася із використанням L-PRF – 2 з 40 (5,0 %) (група дослідження 1), у групі, де імплантація проводилася з використанням PRGF – 2 з 36 (5,56 %) (група дослідження 2). У контрольній групі періімплантаційні ускладнення були відмічені у двох пацієнтів жіночої статі, тоді як в першій та другій групах дослідження – у 1 пацієнта жіночої статі та у 1

пацієнта чоловічої статі. Переважаюча кількість ускладнень серед пацієнтів жіночої статі може бути обґрунтована потенційним впливом гормональних змін організму жінки, характерних для похилого віку. У пацієнта чоловічої статі, в якого було зареєстровано прогресуючі періімплантаційні зміни на момент діагностики відмічались найнижчі показники щільності кісткової тканини (392 HU) ще на момент первинної діагностики, що в свою чергу могло вплинути на подальший прогноз ятрогенного втручання, але виходячи із одиницності даного випадку та відносно короткого періоду спостереження достовірних даних щодо об'єктивної причини розвитку періімплантаційних ускладнень встановити так і не вдалось.

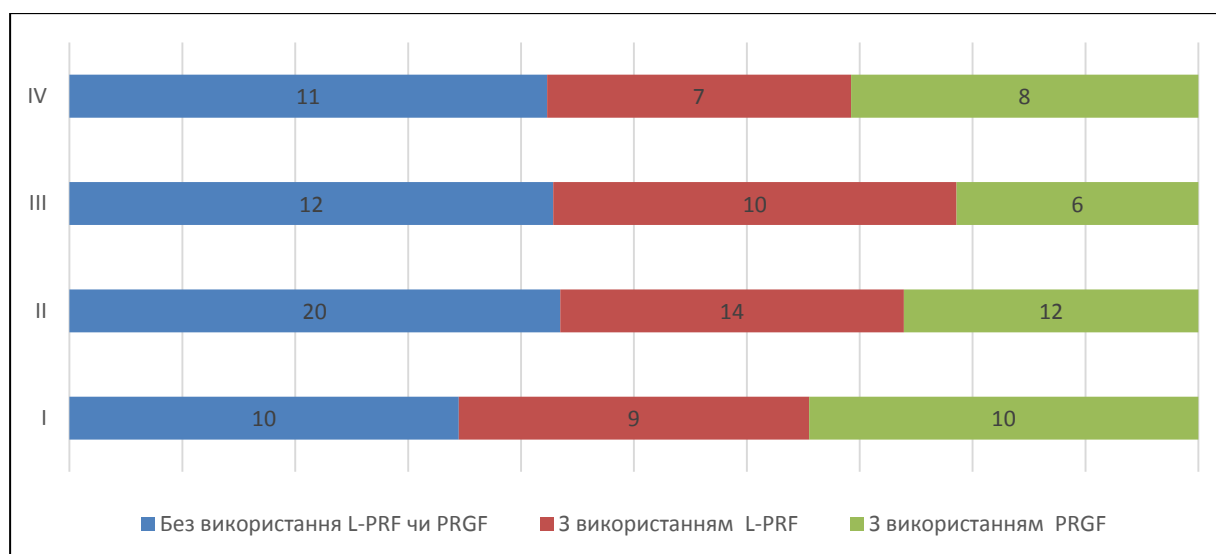


Рисунок 3 – Розподіл загальної кількості імплантатів відповідно до щільності та специфіки обробки області втручання

Схожі результати дентальної імплантації у пацієнтів похилого віку були описані Макєвим В.Ф. та колегами (2016), які повідомили про втрату 6,0 % імплантатів у перші три місяці із усіх встановлених 332 титанових інфраконструкцій [10]. При цьому дослідники виявили цікаву закономірність: найбільша кількість втрачених імплантатів відмічалась саме у віці 76–80 років, причому переважаюча кількість клінічних невдач припадала, навпаки, саме на чоловічу статтю. За даними дослідників сама кількість втрачених імплантатів (20 штук) не дає підстав однозначно стверджувати, що стан соматичного здоров'я пацієнтів похилого віку суттєво впливає на остеointegraцію внутрішньокісткових опор. Більше того, навіть отримані в ході регресійного аналізу результати також не підтвердили роль вмісту паратгормону, кальцію, глюкози і показників денситометрії на рівень втрати дентальних імплантатів у пацієнтів даної вікової категорії. В ході аналізу результатів власних досліджень Крячко А.Г. та колеги (2015) з своєї сторони відмітили, що різноманітні ускладнення після дентальної імплантації спостерігалися у 5,72 % пацієнтів похилого віку, а даний показник вище на 4,3 % відрізнявся від аналогічного у групі пацієнтів середнього віку [11]. Проте дослідниками також було відмічено, що ускладнення переважно зустрічалися у пацієнтів з III та IV типом кісткової тканини (у 16 чоловік із 26 осіб похилого віку, в яких відмічались різноманітні ускладнення). Таким чином, результати двох попередніх досліджень погоджуються із отриманими нами в ході трьохмісячного спосте-

реження хворих Університетської стоматологічної поліклініки після проведення процедури дентальної імплантації.

Через три місяці проводили повторну перевірку показників КСІ в області встановлених імплантатів. Між контрольною та групою дослідження 2 (імплантація проводилася з використанням PRGF) не було відмічено статистично значимої різниці між отриманими показниками, хоча в групі з використанням PRGF фактично були дещо вищими. У групі з використанням L-PRF показники КСІ характеризувались найбільшим та статистично значимим зростанням у порівнянні із такими, що були зареєстровані на момент установки імплантату ($p < 0,05$) (таблиця 2). Вищий рівень стабільності імплантатів в областях, де обробка лунки проводилася із використанням PRGF може бути пов'язаний із підвищенням вихідних показників щільності кісткової тканини на 64–72 одиниці Хаунсвільда, що було зареєстровано в ході аналізу КТ-зрізів отриманих під час контрольної діагностики через 3 місяці після імплантації. Аналогічний ефект був зареєстрований в області імплантації із використанням L-PRF, де зростання показників щільності кісткової тканини коливалось в межах 49–67 одиниць Хаунсвільда. При класичному протоколі імплантації значимих змін щільності кісткової в області імплантації не відмічалось.

У дослідженні Pirpiri C. (2017) було виявлено, що використання мембран з концентрованими факторами росту у своєму складі сприяє досягненню кращих показників стабільності імплан-

татів на момент 1-го та 4-го тижнів після імплантації, навіть якщо вихідні показники торку та KCI інфраконструкцій не були статистично значимо відмінні на початках [12]. Таким чином

результати дослідження Pirpir C. (2017) погоджуються із отриманими в ході нашого дослідження.

Таблиця 2 – Середні показники коефіцієнта стабільності імплантатів на ділянках кісткової тканини кожного з типів щільності через 3 місяці після імплантації

Показники ISQ/ тип кісткової тканини	Без використання L-PRF чи PRGF	З використанням L-PRF	З використанням PRGF
I	68 ± 2,0	70 ± 2,9	69 ± 2,3
II	66 ± 3,5	68 ± 2,5	67 ± 2,5
III	64 ± 1,8	68 ± 3,4	65 ± 1,6
IV	64 ± 1,1	66 ± 2,8	65 ± 2,4

Під час аналізу змін рівня кісткової тканини в періімплантатній області було відмічено, що найвищі показники були зареєстровані в групі, де імплантація проводилася по класичному протоколу без застосування L-PRF чи PRGF похідних плазми (таблиця 3). Відсутність статистично значимої різниці між показниками резорбції

серед ділянок з різною щільністю кістки може бути аргументована відносно невеликою величиною вибірки, недостатньо уніфікованою зйомкою області імплантації (оперативні похибки зйомки) та відносно незначними показниками редукції кісткової тканини через три місяці після імплантації.

Таблиця 3 – Рівень редукції періімплантатної кісткової тканини через 3 місяці після імплантації

Рівень резорбції/Тип кісткової тканини	Без використання L-PRF чи PRGF	З використанням L-PRF	З використанням PRGF
I	0,25 ± 0,12	0,18 ± 0,11	0,21 ± 0,13
II	0,27 ± 0,14	0,19 ± 0,09	0,14 ± 0,11
III	0,24 ± 0,11	0,17 ± 0,08	0,19 ± 0,07
IV	0,25 ± 0,09	0,14 ± 0,08	0,22 ± 0,09

Показники резорбції періімплантатної кісткової тканини в областях використання L-PRF та PRGF було відмінно нижчими у порівнянні із контрольною групою, що підтверджує той факт, що похідні плазми сприяють ретенції вихідних параметрів кісткової тканини принаймні у наближений період після імплантації. Voora та колеги (2015) в свою чергу також відмітили значимо меншу редукції періімплантатної кісткової тканини через 3 місяці після установки імплантатів, якщо процедура зазенькування таких проводилася із використання PRF (на момент 3 місяців втрата періімплантатної кістки в областях оброблених PRF була майже втричі меншою, ніж на ділянках імплантатів, при встановленні яких PRF-дериват не упаковувався у відпаровану кісткову область).

Отримані дані корелюють із результатами отриманими, Onsu E. та колегами (2016), якими була проведена апробація використання L-PRF тромбоцитарного концентрату на тваринній моделі [13]. Гістологічно дослідникам вдалось до-

вести пришвидшене формування адекватного контакту між кісткою та дентальним імплантатом у групі дослідження, в якій області остео-томії заповнювались L-PRF мембраною, а імплантати змочувались L-PRF. Крім того, було відмічено вищий рівень та власне об'єм формування кісткової тканини, що становив 31,7 % ± 6,8 % і 12,1 % ± 7,7 % у досліджуваних та контрольній групі відповідно через 3 тижні після процедури імплантації. Також слід відмітити, що динаміка змін показника контакту між імплантатом та кісткою у обох групах у періоди трьох-чотирьох тижнів була майже однаковою, таким чином отримані дані дозволяють припустити перспективний вплив тромбоцитарного-лейкоцитарно-фібринової похідної саме на первинне формування зв'язку на межі інтерфейсу двох різних складових, який з часом нівелюється в зв'язку з обмеженим часом дії L-PRF. Експериментальні дослідження проведені Geogakopoulos I. та колегами (2014) підтвердили позитивний ефект PRP на остеointегративну

активність за даними аналізу bone-implant contact на основі отриманих цифрових ортопантомограм, які аналізувалися шляхом сегментації Markov-Random-Fields та отримання конкретних показників Area-Under-Curve (AUC) [14]. Порівняння останніх в області імплантатів встановлених в ділянки без та з додатковим внесенням PRP підтвердити позитивний ефект тромбоцитарного концентрату на динаміку формування кісткової тканини в області поверхні інтраосальних титанових елементів.

Фібрин збагачений тромбоцитами та лейкоцитами (L-PRF) по суті представляє собою друге покоління тромбоцитарних концентратів, що можуть використовуватися в ході направлених регенераторних маніпуляцій, та складається з фібринової сітки, у складі якої містяться лейкоцити, фактори росту, цитокіни та протеїни. На відміну від плазми збагаченої тромбоцитами та плазми збагаченої факторами росту, L-PRF характеризується структурно міцнішою фібриною сіткою, що не потребує ніяких біохімічних

Висновки

В ході диференційованого підходу до проведення процедури дентальної імплантації із використанням похідних продуктів плазми крові у формі L-PRF чи PRGF було визначено, що використання тромбоцитарно-лейкоцитарного фібринового субстрату сприяє кращій стабілізації дентальних імплантатів через 3 місяці після імплантації, а використання обох видів дериватів плазми крові зменшує динаміку редукції кі-

Перспективи подальших досліджень

Для оцінки впливу похідних плазми крові на ефективність реабілітації стоматологічних пацієнтів із використанням дентальних імплантатів у довгостроковій перспективі необхідне проведення додаткових експериментальних досліджень з розширенням обсягу аналізу вихідних

модифікацій в ході свого приготування. За рахунок значної щільності фібринового каркасу тромбоцитарно-лейкоцитарний комплекс здатен виділяти ключові фактори росту впродовж більш довгого періоду часу, що є вкрай важливим на етапах формування кісткової тканини навколо дентального імплантату. Рівень періімплантаційних ускладнень у всіх групах дослідження зважаючи на наявний розмір досліджуваних вибірок та короткий період спостереження не перевищував 10%, що можна вважати прийнятним показником ефективності проведених ятрогенних втручань. Потенційними факторами, що негативно вплинули на рівень успішності імплантатів можна вважати жіночу стать пацієнтів похилого віку та низьку щільність кісткової тканини, проте виходячи із одиничності неуспішних клінічних випадків та відносно короткого періоду спостереження достовірних даних щодо об'єктивної причини розвитку періімплантаційних ускладнень встановити так і вдалось.

ткової тканини в періімплантатній області у аналогічний термін спостереження. Таким чином, використання L-PRF під час процедури дентальної імплантації може бути рекомендовано серед пацієнтів похилого віку з метою досягнення оптимальних результатів успішності імплантації, забезпечення наростаючої позитивної динаміки стабільності інфракострукцій та збереження вихідних параметрів кісткового гребня у наближений період часу.

параметрів області імплантації та загальносоматичного статусу пацієнтів групи вибірки. Крім того в ході майбутніх досліджень планується сфокусуватись на розробці адаптованих методів оцінки успішності дентальної імплантації за шкалою критерії запропонованих International Congress of Oral Implantologists.

References (список літератури)

1. Potapchuk AM, Kryvanych VM, Rusin VV, Honcharuk-Khomyn MY. Analysis of success results of immediat-implantation with the use of zircon prior fortis dental implant system. *Clinical Dentistry*. 2015;10(2):93-99.
2. Rusin VV. The risk factors of dental implantation (the analytical review). *Vestnik Stomatologii*. 2015;3:83–88.
3. M Dohan Ehrenfest D, Bielecki T, Jimbo R, Barbe G, Del Corso M, Inchingolo F, Sammartino G. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Current pharmaceutical biotechnology*. 2012;13(7):1145–52.



4. M Dohan Ehrenfest D, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G, Rasmusson L, A Evert P. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2012;13(7):1131–7.
5. Öncü E, Alaaddinoglu EE. The effect of platelet-rich fibrin on implant stability. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2015;30(3):578–582.
6. Naik B, Karunakar P, Jayadev M, Marshal VR. Role of Platelet rich fibrin in wound healing: A critical review. *Journal of conservative dentistry: JCD*. 2013;16(4):284.
7. Ergun G, Egilmez F, Cekic-Nagas I, Karaca İR, Bozkaya S. Effect of Platelet-Rich Plasma on the Outcome of Early Loaded Dental Implants: A 3-Year Follow-up Study. *Journal of Oral Implantology*. 2013;39(s1):256–63.
8. Monov G, Fuerst G, Tepper G, Watzak G, Zechner W, Watzek G. The effect of platelet-rich plasma upon implant stability measured by resonance frequency analysis in the lower anterior mandibles. *Clinical oral implants research*. 2005;16(4):461–5.
9. Ketabi M, Fahami N, Amini S. Effect of Platelet-rich Plasma on Implant Stability in the Mandible. *J Periodontol*. 2015;7(2):50–4.
10. Makeev VF, Uhryn MM, Zablotska OY. Analysis of the Integration of Implants Inserted in the Mandible in the Elderly, Immediately Loaded with Fixed Dentures in Short Time. *Noviny Stomatologii*. 2012;4:86–90.
11. Kryachko A, Lihota A, Kovalenko V, Shmatenko A. Experience primereniya dental implant in the elderly. *Problemy viyskovoyi ohorony zdorovya*. 2012;31:350–356.
12. Pirpir C, Yilmaz O, Candirli C, Balaban E. Evaluation of effectiveness of concentrated growth factor on osseointegration. *International Journal of Implant Dentistry*. 2017;3(1):7.
13. Öncü E, Bayram B, Kantarcı A, Gülsever S, Alaaddinoğlu EE. Positive effect of platelet rich fibrin on osseointegration. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2016;21(5):e601.
14. Georgakopoulos I, Tsantis S, Georgakopoulos P, Korfiatis P, Fanti E, Martelli M, Costaridou L, Petsas T, Panayiotakis G, Martelli FS. The impact of Platelet Rich Plasma (PRP) in osseointegration of oral implants in dental panoramic radiography: texture based evaluation. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2014;11(1):59.

(received 18.12.2017, published online 01.04.2018)

(одержано 18.12.2017, опубліковано 01.04.2018)



Abstract

**M. D. Chemych¹,
V. V. Il'yina¹,
N. I. Il'yina¹,
N. G. Malysh¹,
T. I. Fotina²,**

¹*Department of Infectious Diseases
and Epidemiology of Sumy State
University, 2 Rymkogo-Korsako-
va str., Sumy, Ukraine, 40007;*

²*Department of Epizootology and
Parasitology, Sumy National
Agrarian University*

**EPIDEMIOLOGY OF LEPTOSPIROSIS IN UKRAINE,
EVOLUTION OF PATHOGENS, AND CLINICAL COURSE**

Leptospirosis remains an issue of common zoonosis in many regions of the world. The level of morbidity depends on climatic conditions, sanitary and hygienic and economic conditions, and remains high every year in many countries, including Ukraine.

The aim of the work: to analyze the epidemiological situation and morbidity of leptospirosis in certain regions of Ukraine; to identify the dominant pathogens of the disease; to study the features of the clinical course of the disease and modern approaches to diagnosis.

Materials and methods. Official statistics was used, and patients with leptospirosis who were treated at the Sumy Regional Infectious Hospital named after Z. Krasovitsky were examined. A retrospective epidemiological analysis of leptospirosis in the Sumy oblast during 1994–2016 was carried out.

Results. In Ukraine, from 1993 to 1999, there was an increase in the incidence of leptospirosis, and since 2000 it has been gradually decreasing. Enzootic territories with leptospirosis are located around 373 settlements (practically in all regions of Ukraine). The most affected are Kyiv, Cherkasy, Kirovograd, Ivano-Frankivsk, Ternopil, Chernihiv oblasts and Kyiv, which account for 35–40 % of the total incidence of this infection in Ukraine. Among patients with leptospirosis, persons of working age (59.4 %), males (69.8 %), and rural residents (69.8 %) dominate. From the late 90's – early 2000's, a tendency towards an increase in the number of diseases caused by leptospirals of serotypes Icterohaemorrhagiae (> 60.0 %) is observed in Ukraine. In the Sumy region, 52.3 % of the patients were infected with tuberculosis, 31.0 % were in the natural, and 16.7 % had no source of infection. Currently, in the territory of the region in natural cells predominate leptospiri serogroups Grippotyphosa, in the smaller number – Pomona, Hebdomadis. In anthropogenesis centers, the leptospirosis of the serogroups Pomona, Grippotyphosa, Tarasovi, and Icterohaemorrhagiae prevail. Leading clinical symptoms: intoxication, fever, kidney and liver damage. To date, modern laboratory diagnostic methods – PCR and ELISA – are used to confirm the diagnosis.

Conclusions. Leptospirosis is an important common zoonosis, the level of which depends on climatic conditions, sanitary and hygienic and economic conditions. Among the pathogens, the leptospiri serotypes are dominated by Icterohaemorrhagiae. The leading clinical symptoms are intoxication, fever, kidney and liver damage. Modern diagnostic methods – PCR and ELISA – should be used to confirm the diagnosis.

The clinical course of leptospirosis in the Sumy region and other regions of Ukraine is not significantly different from the classical one. The leading syndromes are intoxication, hemorrhagic, kidney and liver damage.

Keywords: leptospirosis, epidemiology, morbidity, clinic.

Corresponding author: info@kinf.sumdu.edu.ua

Резюме

**М. Д. Чемич¹,
В. В. Ільїна¹,
Н. І. Ільїна¹,
Н. Г. Малиш¹,
Т. І. Фотіна²,**

¹Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна;

²Сумський національний аграрний університет, вул. Кірова, 160, м. Суми, 40021, Україна

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ЛЕПТОСПІРОЗУ В УКРАЇНІ, ЕВОЛЮЦІЯ ЗБУДНИКІВ ТА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ

Територія Сумської області з огляду на географічно-кліматичні особливості має сприятливі умови для розвитку та поширення лептоспірозу. Природні умови Сумської області сприятливі для існування осередків лептоспірозу: тут протікає 132 річки, більшість з них заболочені, з густою мережею меліоративних каналів. Резервуаром є гризуни, а саме пацюки, миші-полівки, водяні полівки, землерийки, миші-економки, які своїми екскрементами забруднюють водойми, сільськогосподарські угіддя та лісові масиви, розташовані на зволжених територіях. Серед гризунів, відловлених у населених пунктах, інфікованими були 49,6 %, у природних умовах – 25,2 %. Під час водопою на даних територіях та на пасовиськах відбувається зараження свійських і сільськогосподарських тварин (свиней, великої рогатої худоби).

За результатами епідеміологічного аналізу 52,3 % пацієнтів інфікувалися в антропогенних осередках при контакті з гризунами та домашніми тваринами вдома, 31,0 % – у природних умовах (рибалка, купання у відкритих водоймищах, заготівля сіна у зволжених місцях, при випасі худоби), у 16,7 % джерело інфекції не встановлено.

На даний час на території області в природних осередках преvalюють лептоспіри серогрупи *Grippotyphosa*, в меншій кількості *Pomona*, *Hebdomadis*.

В антропогенних осередках при інфікуванні від хворих свиней переважають лептоспіри серогрупи *Pomona*, при інфікуванні від великої рогатої худоби – *Grippotyphosa*, *Tarasovi*. Сірі щури і собаки найчастіше є джерелом *L. icterohaemorrhagiae*.

В Україні, починаючи з 1993 по 1998 рр., відбувається зростання захворюваності на лептоспіроз (відповідно 728–1574 хворих) з поступовим зниженням у 1999–2013 рр. (відповідно 1361–361 хворих).

За даними епідеміологічного моніторингу, на території області за 1994–2015 рр. та 10 місяців 2016 року було зареєстровано 327 випадків захворювання, спричинених 10 серогрупами, з них лабораторно підтверджено 308 (94,2 %), клінічно встановлено діагноз у 19 осіб (5,8 %).

Клінічний перебіг лептоспірозу у Сумській області та інших регіонах України суттєво не відрізняється від класичного. Провідними синдромами є інтоксикаційний, геморагічний, ураження нирок і печінки.

Ключові слова: лептоспіроз, епідеміологія, захворюваність, клініка.

Резюме

Н. Д. Чемич¹,
В. В. Ільїна¹,
Н. І. Ільїна¹,
Н. Г. Малыш¹,
Т. И. Фотина²,

¹Сумський державний університет, ул. Римського-Корсакова, 2, г. Сумы, 40007, Україна;

²Сумський національний аграрний університет, ул. Кирова, 160, г. Сумы, 40021, Україна

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛЕПТОСПИРОЗА В УКРАИНЕ, ЭВОЛЮЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Территория Сумской области, учитывая географически-климатические особенности, имеет благоприятные условия для развития и распространения лептоспироза. Природные условия Сумской области благоприятны для существования очагов лептоспироза: здесь протекает 132 реки, большинство из них заболочены, с густой сетью мелиоративных каналов. Резервуаром являются грызуны, а именно крысы, мыши-полевки, водяные полевки, землеройки, мыши-экономки, которые своими экскрементами загрязняют водоемы, сельскохозяйственные угодья и лесные массивы, расположенные на увлажненных территориях. Среди грызунов, отловленных в населенных пунктах, инфицированными были 49,6 %, в естественных условиях – 25,2 %. Во время водопоя на данных территориях и на пастбищах происходит заражение домашних и сельскохозяйственных животных (свиней, крупного рогатого скота).

По результатам эпидемиологического анализа 52,3 % пациентов заразились в антропоургических очагах при контакте с грызунами и домашними животными дома, 31,0 % – в естественных условиях (рыбалка, купание в открытых водоемах, заготовка сена в увлажненных местах, при выпасе скота), в 16,7 % источник инфекции не установлен.

В настоящее время на территории области в природных очагах преобладают лептоспиры серогруппы *Grippityphosa*, в меньшем количестве *Pomona*, *Hebdomadis*.

В антропоургических очагах при инфицировании от больных свиней преобладают лептоспиры серогруппы *Pomona*, при инфицировании от крупного рогатого скота – *Grippityphosa*, *Tarasovi*. Серые крысы и собаки чаще всего является источником *L. icterohaemorrhagiae*.

В Украине, начиная с 1993 по 1998 гг., отмечается рост заболеваемости лептоспирозом (соответственно 728–1574 больных) с постепенным снижением в 1999–2013 гг. (соответственно 1361–361 больных). По данным эпидемиологического мониторинга, на территории области за 1994–2015 гг. и 10 месяцев 2016 было зарегистрировано 327 случаев заболевания, вызванных 10 серогруппами, из них лабораторно подтверждено 308 (94,2 %), клинически установлен диагноз у 19 человек (5,8 %).

Клиническая картина лептоспироза в Сумской области и других регионах Украины существенно не отличается от классического. Среди ведущих синдромов – интоксикационный, геморрагический, поражение почек и печени.

Ключевые слова: лептоспироз, эпидемиология, заболеваемость, клиника.

Автор, відповідальний за листування: info@kinf.sumdu.edu.ua



Вступ

Лептоспіроз – один з найпоширеніших зоонозів на земній кулі. За оцінками експертів, щорічно у світі реєструється понад 1 млн. хворих на лептоспіроз та майже 60 тис. смертельних наслідків цієї недуги. Медична та соціальна проблема захворювання визначається інтенсивним проникненням його у ті регіони, де раніше ця патологія не реєструвалася, а також залученням у епідемічний процес різних контингентів населення, значним ростом захворюваності та смертності від цієї інфекції. Частота поширення хвороби значно зростає, в окремих країнах її рівень сягає 15,7 % [1].

Природні осередки лептоспірозу є повсюдно, окрім віддалених континентів світу. Відомо, що ензоотичні території відрізняються за своєю структурою та характером у залежності від регіону та кліматичних умов. Кожній місцевості притаманні різні тварини, які вважаються основними носіями лептоспір та джерелами зараження людей. Рівень захворюваності на лептоспіроз серед людей коливається у широких межах. Суттєвий вплив мають особливості кліматичних умов, рівень санітарно-гігієнічного стану та економічний розвиток країн. Більшість вчених вважають, що рівень захворюваності пов'язаний зі зміщенням природних осередків та зміною домінуючого збудника серед основних представників ензоотії – гризунів на місцевості, де фіксуються випадки даної хвороби [2, 3].

В окремих країнах з особливими кліматичними умовами, рівень захворюваності на лептоспіроз щорічно високий. Це Тайланд, Малайзія, Індія, Індонезія, США (Гавайські острови), країни Карибського басейну, Нова Зеландія [4, 5].

Проблема лептоспірозу є актуальною і для України. Це пов'язано зі значною кількістю його природних та антропогенних осередків. Україні щорічно реєструються спорадичні випадки лептоспірозу практично в усіх областях [6]. Спостерігається значне зростання захворюваності населення за останні 20 років. Час від часу виникають групові спалахи інфекції.

Відбуваються зміни і в епідеміології недуги. Вивчення цих змін є важливим для розуміння закономірностей циркуляції патогенних лептоспір, які впливають на особливості перебігу хвороби та підходи до лікування.

Резервуаром лептоспір у природі є дикі і домашні тварини, інфекція в них може перебігати як латентно, так і у маніфестній формі. Хвороба вражає сільськогосподарських тварин,

летальність яких внаслідок тяжкого перебігу досягає 30–40 %. Найчастіше поміж сільськогосподарських тварин лептоспірозна інфекція виявляється у свиней та великої рогатої худоби, а серед домашніх видів – у собак. Захворювання у собак у країнах Європи та США спричиняють переважно *L. interrogans* та *L. kirschneri*. *L. wolffii* була виділена від цього виду тварин в Ірані, але її роль у патології інфекції потребує подальшого вивчення. Територія разом із зараженою твариною (польові миші, полівки, землерийки) утворює природні, антропогенні та змішані осередки лептоспірозу. Природні осередки формуються здебільшого дрібними гризунами у приозерних заростях, заплавах рік, заболоченій місцевості. Антропогенні – пов'язані з господарською діяльністю людини. Тут важливу роль відіграють синантропні гризуни, а саме щури, що заражають домашніх свиней, велику рогату худобу, собак, котів. Механізмами передавання збудника серед тварин і людей є фекально-оральний та рановий, які реалізуються водним, аліментарним або контактним шляхами. Людина заражається при вживанні контамінованої води з відкритих водойм для господарських потреб та під час купання. В Україні близько 97,7 % випадків лептоспірозу мають водний шлях передавання.

У багатьох країнах лептоспіроз вважається професійним захворюванням. До груп підвищеного ризику відносяться сільськогосподарські робітники: фермери, тваринники, ветеринари, різники, косарі, працівники рибної промисловості, очисних і каналізаційних споруд, мисливці, рибалки [1]. Захворюваність має сезонний характер з піком влітку і під час дощового сезону [7, 8]. До 95,8 % усіх захворювань на лептоспіроз відбувається у червні-вересні, в інші місяці – спорадичні випадки, що пов'язані з доглядом за хворими сільськогосподарськими тваринами та споживанням контамінованих продуктів і води.

Мета роботи – проаналізувати епідеміологічну ситуацію та захворюваність на лептоспіроз в окремих регіонах України, визначити домінуючих збудників хвороби, вивчити особливості клінічного перебігу захворювання та сучасні підходи до діагностики.

Матеріали та методи. У роботі використані офіційні статистичні дані «Сумського обласного лабораторного центру МОЗ України», дані лабораторії особливо небезпечних інфек-

цій, стаціонарні карти хворих на лептоспіроз, що перебували на лікуванні у Сумській обласній інфекційній клінічній лікарні імені З. Й. Красовицького. Проведено ретроспективний епідеміологічний аналіз захворюваності населення Сумської області за 1994–2015 рр. та 10 місяців 2016 року.

Результати та їх обговорення. В Україні, починаючи з 1993 по 1998 рр., відбувається зростання захворюваності на лептоспіроз (відповідно 728 – 1574 хворих) з поступовим зниженням у 1999 – 2016 рр. (відповідно 1361– 323 хворих) (рис.1) [1, 9, 10].

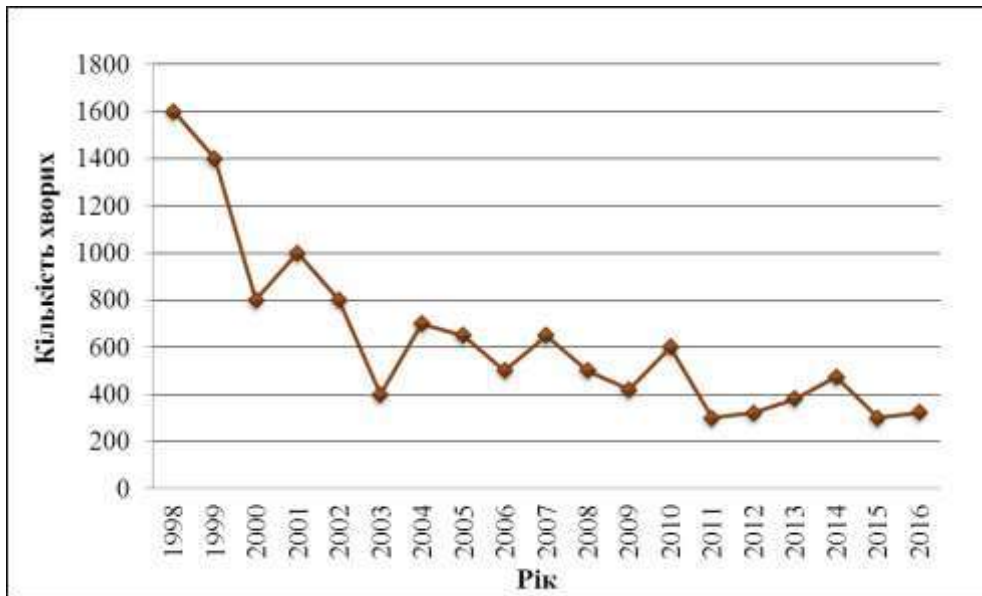


Рисунок 1 – Кількість захворілих на лептоспіроз в Україні у 1993–2016 рр.

Ензоотичні з лептоспірозу території розташовані навколо 373 населених пунктів (практично у всіх областях України). Найбільш уражені Київська, Черкаська, Кіровоградська, Івано-Франківська, Тернопільська, Чернігівська області та м. Київ, на які припадає 35–40 % загальної захворюваності на цю інфекцію в Україні [11].

У Тернопільській області динаміка захворюваності людей на лептоспіроз наступна: до 1981 р. реєструвалися лише поодинокі випадки, у 1981–1988 рр. – від 6 до 25 за рік, у 1989–2000 рр. з 39 до 149. Усього за 1981–2014 рр. було зареєстровано 1426 випадків лептоспірозу. У етіологічній структурі хвороби до 1981 р. головну роль відігравала *L. Grippotyphosa* (90 %), у наступні роки частка її знизилась з 41,1 % (1988) і до 3,4 % (1994). У подальшому основним етіологічним фактором стала *L. icterohaemorrhagiae* (біля 100 % у 1999–2002 рр.); зрідка – лептоспіри інших серогруп: *Hebdomadis*, *Canicola*, *Pomona* [13]. За результатами оцінки багаторічної динаміки захворюваності прослідковується характерна літньо-осіння сезонність, пік якої припадає на серпень – 14,3 % та вересень – 24,5 %, що ймовірно пов'язано з реалізацією водного (купання у відкритих водоймах, ловля риби, раків) шляху передавання у природ-

них та з активним проведенням сільськогосподарських робіт та доглядом за тваринами в антропогенних осередках лептоспірозу, де в основному реалізувався контактний-побутовий шлях передавання інфекції – 57,5 % [1].

Аналіз даних вікового розподілу хворих показує, що найбільший відсоток склали працездатна вікова група – 30–60 років – 59,4 %, переважали чоловіки (69,8 %), частіше хворіють мешканці села (69,8 %) [14].

Залишається високою захворюваність на лептоспіроз і на Львівщині. У 2015 році показник захворюваності склав 0,57 на 100 тис. населення (в Україні 0,7 на 100 тис. населення) – 301 випадок хвороби. У 2013–2015 рр. етіологічними чинниками у даному регіоні були *L. bataviae* – 4 (7,27 %) пацієнти, *L. grippotyphosa*, *L. Icterohaemorrhagiae* та *L. Synoptery* – 3 (5,45 %), *L. autumnalis* – 2 (3,63 %). Більшість пацієнтів склали чоловіки працездатного віку ((49,65 ± 2,15) років), професії яких пов'язані з можливими контактами з гризунами чи їх екскрементами (сторож, слюсар та прибиральник) [15].

У Рівненській області за 2011–2015 роки спостерігалася тенденція до зниження захворюваності та смертності на лептоспіроз. Середній показник

захворюваності в області за 2011–2015 рр. склав 1,7 на 100 тис. населення, а середній показник смертності – 0,1. При епідеміологічному обстеженні осередків встановлено, що основними джерелами та резервуарами лептоспіротної інфекції були мишоподібні гризуни. Переважали антропоургічні осередки з найбільш поширеними контакт-но-побутовим, водним та харчовим шляхами передавання. Серед етіологічних чинників домінувала *L. icterohaemorrhagiae* [16].

Епідеміологічний та лабораторний моніторинг природних осередків лептоспірозу на Волині здійснюється з середини 60-х років минулого століття. Регіон має сприятливі умови для формування осередків різних видів ссавців та комахоїдних, які забезпечують виникнення і функціонування природних осередків зооантропонозів. З початку 90-х років минулого століття до 2010 року лептоспіроз реєструвався у вигляді спорадичних випадків. В останні роки спостерігається тенденція до поступового зростання захворюваності: у 2013 – 5; 2014 – 4; 2015 – 8. Було встановлено, що за період з 2006 по 2012 роки у етіологічній структурі переважали серогрупи: *Grippityphosa* (понад 35 %), *Hebdomadis* (до 25 %), *Ballumi*, *Icterohaemorrhagiae* (у межах 20 %), *Pomona* (попонад 15 %) та *Javanica* (до 5 %). Починаючи з 2012 року, домінують серогрупи *Hebdomadis* і *Grippityphosa* (понад 25 %), а з 2015 – *Hebdomadis*, *Icterohaemorrhagiae* і *Pomona*, які склали до 60 % від загальної кількості позитивних результатів досліджень на лептоспіроз [17].

Отже, з кінця 90-х – початку 2000-х років в Україні виявляється виражена тенденція до збільшення числа захворювань, які спричинені лептоспірами серогрупи *Icterohaemorrhagiae* – понад 60 % випадків [12].

Територія Сумської області з огляду на геог-

рафічно-кліматичні особливості має сприятливі умови для розвитку та поширення лептоспірозу. Природні умови Сумщини сприятливі для існування осередків лептоспірозу: тут протікає 132 річки, більшість з них заболочені, з густою мережею меліоративних каналів. Вологі біотиби постійно заселені мишоподібними гризунами. Серед них найбільший відсоток складають польові та лісові миші, землерийки, різні види полівок. Природним резервуаром є гризуни, а саме пацюки, миші-полівки, водяні полівки, землерийки, миші-економки, які своїми екскрементами забруднюють водойми, сільськогосподарські угіддя та лісові масиви, розташовані на зволжених територіях.

Серед гризунів, відловлених у населених пунктах, інфікованими були 49,6 %, у природних умовах – 25,2 %. Під час водопою на даних територіях та на пасовиськах відбувається зараження свійських і сільськогосподарських тварин (свиней, великої рогатої худоби).

За результатами епідеміологічного аналізу, 52,3 % пацієнтів інфікувалися в антропоургічних осередках при контакті з гризунами та домашніми тваринами вдома, 31,0 % – у природних умовах (рибалка, купання у відкритих водоймищах, заготівля сіна у зволжених місцях, при випасі худоби), у 16,7 % джерело інфекції не встановлено.

На даний час на території області у природних осередках превалюють лептоспіри серогрупи *Grippityphosa*, у меншій кількості *Pomona*, *Hebdomadis*.

В антропоургічних осередках при інфікуванні від хворих свиней переважають лептоспіри серогрупи *Pomona*, при інфікуванні від великої рогатої худоби – *Grippityphosa*, *Tarasovi*. Сірі щури і собаки найчастіше є джерелом *L. icterohaemorrhagiae*.

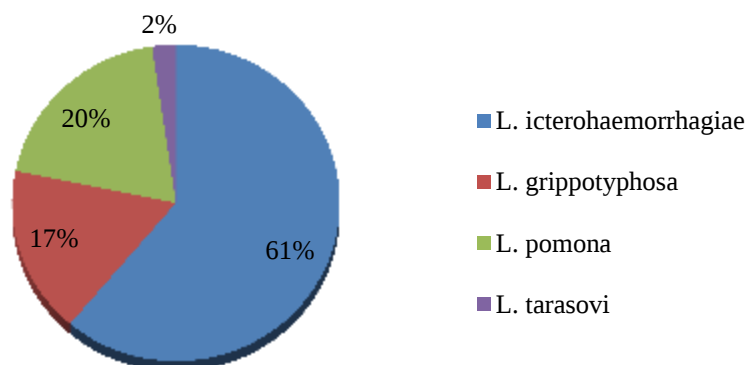


Рисунок 2 – Збудники лептоспірозу у Сумській області (1994–2016 рр.)

За даними епідеміологічного моніторингу, на території області за 1994 – 2015 рр. та 10 місяців 2016 року було зареєстровано 327 випадків захворювання, спричинених 10 серогрупами (рис. 2), з них лабораторно підтверджено 308 (94,2 %), клінічно встановлено діагноз у 19 осіб (5,8 %).

Сезонне поширення лептоспірозу в області тісно пов'язані зі серогрупою збудника. Лептоспіроз, спричинений *L. grippityphosa*, у зимово-

весняні місяці майже не зустрічався, а пік захворюваності припадає на літньо-осінні місяці (переважно липень-жовтень). Лептоспіроз, етіологічно пов'язаний з *L. icterohaemorrhagiae*, реєструвався більш менш рівномірно протягом року з незначним підйомом захворюваності у липні-серпні. Домінуючі серогрупи лептоспір на території Сумської області не відрізняються від показників в Україні (рис. 3).

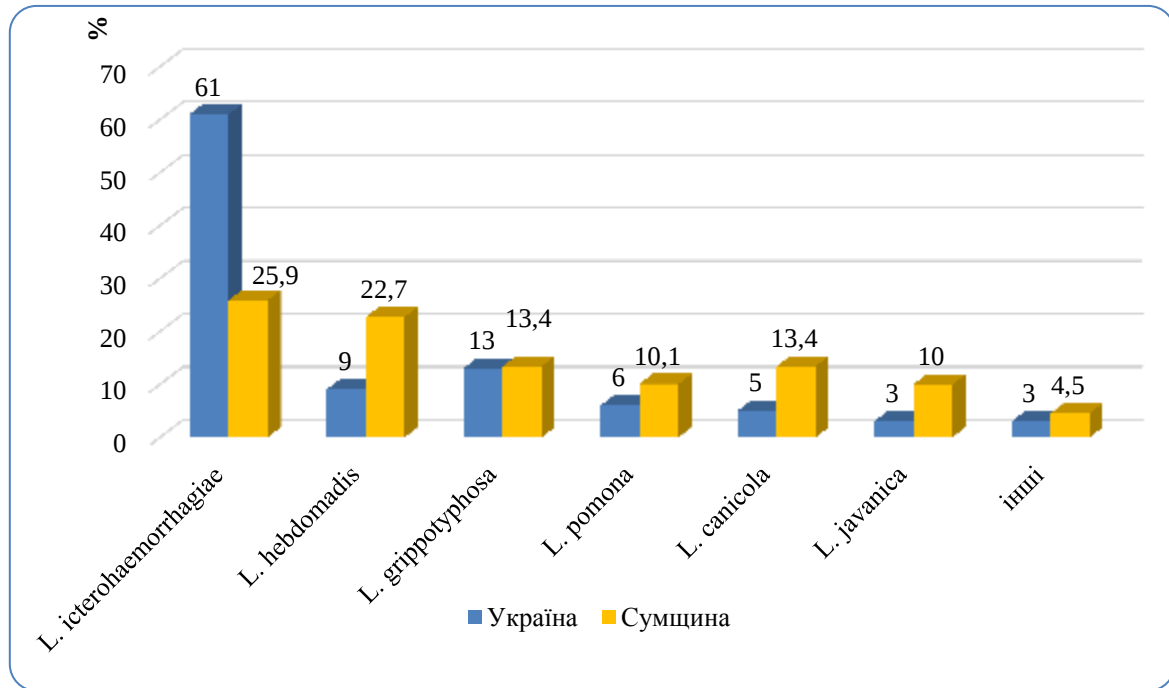


Рисунок 3 – Етіологічна структура лептоспірозу (1994–2016 рр.)

Захворювання населення на лептоспіроз реєструвалось в усіх районах, в обласному центрі, містах обласного підпорядкування та у селищах міського типу, але показники захворюваності були нерівномірними. Найвища кількість хворих була у м. Суми, а також у Сумському, у Л.-Долинському, Роменському, Конотопському, Лебединському районах та у м. Шостка, в інших районах області реєструвалися поодинокі випадки лептоспірозу.

Це, можливо, пов'язано з особливостями природно-кліматичних умов на цих територіях (мережа річок, ґрунти, тваринний та рослинний світ). Найнижча кількість випадків захворювання була зареєстрована в районах, розташованих на північному та середньому сході області (Ямпільський, Глухівський, В. Писарівський, Путивльський, Білопільський) та в центральній частині області – Недригайлівському (рис. 4).

На жаль, прогноз щодо захворювання населення області на лептоспіроз залишається нев-

тішним внаслідок інтенсивного розповсюдження гризунів у населених пунктах, на тваринницьких фермах, промислових об'єктах харчування, зерносховищах, на санітарних полігонах, неорганізованих сміттєзвалищах та на полях зернових культур.

Для вивчення особливостей клінічного перебігу лептоспірозу проведено ретроспективний аналіз 68 стаціонарних карт хворих, що перебували на стаціонарному лікуванні у Сумській обласній інфекційній клінічній лікарні імені З. Й. Красовицького протягом 1991–2000 рр. (перша група) та 77 осіб, які лікувались протягом 2001–2010 рр. (друга група). Групи суттєво не відрізнялись за віком, статтю та преморбідним станом. Переважна кількість госпіталізованих були мешканцями міста, але проживали у приватних будинках, і лише третина пацієнтів – у сільській місцевості.

Серед госпіталізованих першої групи переважав тяжкий перебіг недуги (40 осіб, 59,0 %),

середньотяжкий зустрічався у 1,7 рази рідше (24, 35,0 %), а легкий у поодиноких випадках (4, 6,0 %). У другій групі переважав середньотяжкий ступінь лептоспірозу (40 хворих, 52,0 %),

тяжкий реєструвався у 1,5 рази рідше, ніж у першій групі (30, 39,0 %), легкий ступінь встановлено також у поодиноких хворих (7, 9,0 %).

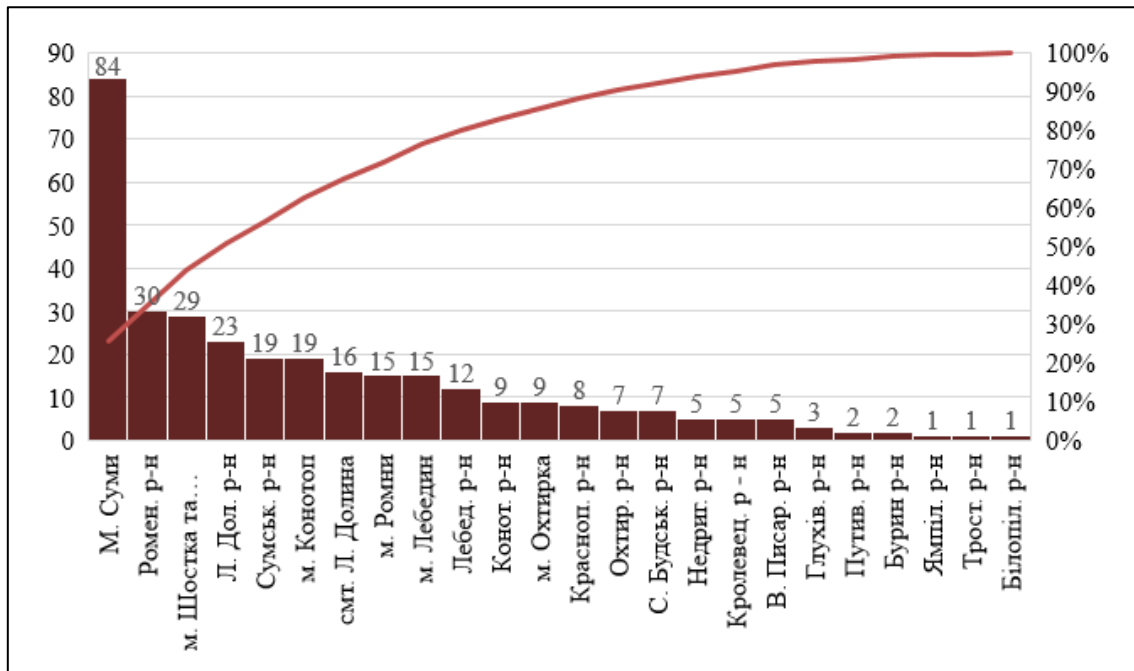


Рисунок 4 – Кількість хворих на лептоспіроз у Сумській області (1994–2016 рр.)

У пацієнтів першої групи середня тривалість гарячкового перебігу була довшою (на $2,4 \pm 0,8$) дня), а перебування у стаціонарі склало $16,8 \pm 1,8$ ліжко-дня, у другій – $14,9 \pm 1,4$). Ускладнення у хворих першої групи виникали на 33,0 % частіше. Було встановлено, що у цій групі середній термін звернення за медичною допомогою від початку захворювання становив 5,4 дня, у другій – 3,1 дня. Серед провідних клінічних симптомів були – інтоксикація, гарячка, ураження нирок, печінки, геморагічний синдром. Всього по області, починаючи з 1994 року від лептоспірозу померло 14 (4,28 %) хворих, причиною летальних наслідків, ймовірно, було пізнє звернення за медичною допомогою.

Для своєчасної діагностики лептоспірозу значна роль належить епідеміологічному аналізу. Запідозрити лептоспіроз можна за наявності таких епідеміологічних даних – контакт з гризунами, догляд за хворими сільськогосподарськими і домашніми тваринами; вживання води і продуктів, забруднених виділеннями гризунів; купання в непроточних водоймах, риболовля, полювання. Клінічні критерії – ураження нирок, печінки, судин у поєднанні з вираженою гарячкою, інтоксикацією, м'язовим болем [1].

Діагноз підтверджують виділенням збудника, антигенів або антитіл до них. Для швидкої діагностики лептоспірозу запропоновано метод прямої темнопольної мікроскопії крові (протягом гарячкового періода), сечі (з другого тижня хвороби), спинномозкової рідини (за наявності ознак менінгіту), бронхоальвеолярних змивів [18]. Значно частіше лептоспіри можна виявити у сироватці крові методом ПЛР, особливо у ранній термін недуги. За даними літератури, чутливість ПЛР на першому тижні захворювання сягала 86,0 % [19]. Використовуються і серологічні методи. Серед них – реакція мікроаглютинації (РМА). За даними більшості літературних джерел, тест стає позитивним з 7-го дня хвороби, проте більш вірогідніші результати спостерігають з 10–12-го дня після виникнення у пацієнта перших клінічних ознак [20]. На 3–4-тому тижні хвороби чутливість та специфічність методу сягає 90,0 %. Імуноферментний аналіз (ІФА) дає можливість виявити антитіла класу М, G, А. Чутливість методу складає біля 90,0 %, специфічність – 88–95 %. IgM за допомогою ІФА можна виявити на 24–48 годин раніше, ніж за допомогою РМА. IgG виявляють з кінця 2-го тижня хвороби протягом декількох місяців.

Висновки

1. Лептоспіроз залишається досить актуальним поширеним зоонозом у багатьох регіонах світу: Індія, Індонезія, Тайланд, США, країни Карибського басейну.
2. Рівень захворюваності залежить від природних умов (наявність заболочених місцевостей, відкритих водоймищ, лісових масивів, річок), санітарно-гігієнічного та економічного стану і щорічно залишається високим у багатьох країнах, у тому числі і в Україні.
3. Клінічний перебіг хвороби у 59 % хворих

Перспективи подальших досліджень

Спільно з Харківським НДЦ «Інститутом експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» та Сумським національним аграрним університетом планується здійснювати моніторингові дослідження щодо захворюваності на леп-

тоспіроз серед населення, свійських, а також диких тварин у природних осередках з метою вивчення закономірностей поширення даного зоонозу, виявлення взаємозв'язків між захворюваністю людей та тварин, визначення оптимальних методів діагностики лептоспірозу.

4. На сьогоднішній день для підтвердження діагнозу слід використовувати сучасні методи лабораторної діагностики – ПЛІР та ІФА.

5. В останні десятиріччя відбулася зміна збудника лептоспірозу – переважають лептоспіри серогрупи *Icterohaemorrhagiae*.

References (список літератури)

1. Vasylyeva NA, Andreychyn MA. [Leptospirosis: monograph]. TDMU. 2016;276.
2. Vasylyeva NA, Lutsuk OV, Pavliv OS. [Evolution of the epidemic process of leptospirosis]. *Profilaktychna medytsyna*. 2011;2(14).
3. Savchenko ST, Fylyppov NV, Vysotsky AA. [The etiological structure of leptospirosis in the Volgograd Oblast] *Épidemiologiya y unfeksyonnye bolezni*. 2004;6.
4. Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, Christou L, Akritidis N. The globalization of Leptospirosis: worldwide incidence trends. *Inf. J. Infect. Dis.* 2008;12(4):351–357.
5. Lomar AV, Diamant D, Torres JR. Leptospirosis in Latin America. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2000;14:23–39.
6. Zubach YeA, Telegina TV, Zinchuk AN. [Modern ideas about the specific diagnosis of leptospirosis]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*. 2016;4(5):411–418.
7. Ariyaprichya B, Sungkanuparph S, Dumrongkitchaiporn S. Clinical presentation and medical complication in 59 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Bangkok. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health*, V. 2003;34(1):159–164.
8. Tangkanakul W, Smits HL, Jatanasen S, Ashford DA. Leptospirosis: an emerging health problem in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 2005;36(2):281–288.
9. Bernasovskaya YeP, Ugryumov BL, Vovk AD, Mogireva LA. [Leptospirosis]. *Zdorov'ya*. 1989;152.
10. Berezhnov SP, Padchenko AP. [Analytical review of infectious morbidity in Ukraine for 11 months of 1998]. *Suchasni infektsiyi*. 1999;(1):5–15.
11. Bernasov'ska YEP, Kondratenko VM, Mel'nyts'ka OV. [The problem of leptospirosis in Ukraine]. *Infektsiyini khvoroby*. 1996;2:37–39.
12. Kirin SP. [Leptospirosis: general characteristics, prevalence, urgency, anti-epidemic measures]. *Suchasni aspekty viys'kovoyi medytsyny: sb. nauk. pr.* 1998:233–235.
13. Vasylyeva NA, Kravchuk YUA, Dement'yev YUH. [Extension of the etiological spectrum of pathogens of leptospirosis in Ternopil]. *Materialy naukovopraktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu, prysvyachenoyi 60-richchyu stvorenniya kafedry epidemiologiyi L'viv's'koho natsional'noho medychnoho universytetu imeni Danyla Halyts'koho «Aktual'ni problemy epidemiologiyi infektsiynykh, parazytarnykh i neinfektsiynykh zakhvoryuvan'» (L'viv, 12-13 travnya 2016 roku)*. 2016:63–65.
14. Dement'yev YUH, Kravchuk YUA. [Some aspects of the epidemiology of leptospirosis in the territory of the Ternopil region in 2011-2015]. *Materialy naukovopraktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu, prysvyachenoyi 60-richchyu stvorenniya kafedry epidemiologiyi L'viv's'koho natsional'noho medychnoho universytetu imeni Danyla Halyts'koho «Aktual'ni problemy epidemiologiyi infektsiynykh, parazytarnykh i neinfektsiynykh zakhvoryuvan'» (L'viv, 12-13 travnya 2016 roku)*. 2016:63–65.



- praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu, prysvyachenoyi 60-richchyu stvorenniya kafedry epidemiolohiyi L'vivs'koho natsional'noho medychnoho universytetu imeni Danyla Halyts'koho «Aktual'ni problem epidemiolohiyi infektsiynykh, parazytarnykh i neinfektsiynykh zakhvoryuvan'» (L'viv, 12–13 travnya 2016 roku). 2016:96–97.
15. Zinchuk OM, Zubach OO, Orfin AYA. [Epidemiological patterns of leptospirosis in Lviv region: current state of the problem]. *Materialy naukovo-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu, prysvyachenoyi 60-richchyu stvorenniya kafedry epidemiolohiyi L'vivs'koho natsional'noho medychnoho universytetu imeni Danyla Halyts'koho «Aktual'ni problem epidemiolohiyi infektsiynykh, parazytarnykh i neinfektsiynykh zakhvoryuvan'» (L'viv, 12-13 travnya 2016 roku).* 2016:113–114.
 16. Shulyarenko SV, Vynohrad NO, Zozulya AV. [Epidemiological features of leptospirosis in Rivne oblast for 2011-2015]. *Materialy naukovo-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu, prysvyachenoyi 60-richchyu stvorenniya kafedry epidemiolohiyi L'vivs'koho natsional'noho medychnoho universytetu imeni Danyla Halyts'koho «Aktual'ni problem epidemiolohiyi infektsiynykh, parazytarnykh i neinfektsiynykh zakhvoryuvan'» (L'viv, 12-13 travnya 2016 roku).* 2016:243–244.
 17. Yanko NV, Vynohrad NO, Dudkovs'ka LV, Hnatyuk OYA, Havryshchuk VY, Bondars'ka OA. [Epidemiological features of cells of leptospirosis in the Volyn region] *Materialy naukovo-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu, prysvyachenoyi 60-richchyu stvorenniya kafedry epidemiolohiyi L'vivs'koho natsional'noho medychnoho universytetu imeni Danyla Halyts'koho «Aktual'ni problem epidemiolohiyi infektsiynykh, parazytarnykh i neinfektsiynykh zakhvoryuvan'» (L'viv, 12-13 travnya 2016 roku).* 2016:248–249.
 18. Pantyukhova TN, Karan' LS, Chulanov VP, Vazhnenkova IS, Pantyukhova RA, Ivanova IV, Pak SG. [Clinical features and modern laboratory diagnostics of the leptospirosis of the serigroup Grippotyphosa]. *Terapevticheskiiy arkhiv.* 2006;11:44–48.
 19. Sofia Andalib, Ahmed Abu Saleh, Shaila Munvar Bangladesh. Laboratory methods for diagnosing leptospirosis: A review. *J. Med. Microbiol.* 2009;3(01):39–43.
 20. Mohit Bhatia, Umapathy Bl. Deciphering leptospirosis a diagnostic mystery: an insight. *Inf. Med. Res. Health. Sci.* 2015;4(3):693–701.

(received 21.12.2017 published online 01.04.2018)

(одержано 21.12.2017, опубліковано 01.04.2018)



Abstract

Tsv. Vitkova,

R. Enikova,

M. Stoynovska,

Department of Hygiene, Medical Ecology, Occupational Diseases and Disaster Medicine, Medical University-Pleven, Pleven, Bulgaria

MEDICAL EVALUATION OF HAZARD ANALYSIS AND CRITICAL CONTROL POINT SYSTEMS EFFECTIVENESS IN THE PRODUCTION OF HIGH-RISK FOODS

The current European legislation assigned the responsibility for food safety to the food producers and traders. The introduction and functioning of HACCP systems strives to achieve serious medical goals – consumer's health protection, minimizing the risk for foodborne toxico-infections, infections and intoxications, for chemical contamination and additives, as well as for other specific hazards. The approach is entirely preventive. The current experience has revealed numerous omissions and discrepancies in HACCP elaboration and functioning referring to the real extent of the hazard. This paper presents results from a critical analysis of the performance of HACCP systems in the production of confectionary, ready-to-serve foods, pasteurized egg products, sterilized canned foods, etc., highlighting the major defects in hazard analysis, adequacy of the critical points, correction activities, and verification procedures. Suggestions are provided concerning the optimization of the relationships between the producers and the control authorities aiming to eliminate the established system discrepancies.

Keywords: HACCP, microorganisms in foods, microbiological criteria, pasteurized egg products, confectionery products, vegetable canned foods, ready-to-serve dishes.

Corresponding author: mstoynovska@gmail.com

Резюме

Ц. Віткова,

Р. Енікова,

М. Стойновська,

Кафедра гігієни, медичної екології, професійних захворювань та медицини катастроф, медичний університет м. Плевен, Болгарія

МЕДИЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СИСТЕМИ АНАЛІЗУ РИЗИКІВ І КРИТИЧНИХ КОНТРОЛЬНИХ ТОЧОК У ВИРОБНИЦТВІ ПРОДУКТІВ З ВИСОКОЮ СТУПЕНЕМ РИЗИКУ

Відповідно до чинного європейського законодавства, відповідальність за безпеку харчових продуктів несуть виробники і продавці продуктів харчування. Впровадження та функціонування системи НАССР націлено на досягнення серйозних медичних цілей: захисту здоров'я споживачів, мінімізації ризику зараження харчовими токсигенами, інфекцій і інтоксикацій, пов'язаних з харчовими продуктами, як щодо хімічного забруднення і добавок, так і для інших специфічних факторів ризику. Цей підхід є повністю превентивним.

Сучасний досвід показав численні упущення і розбіжності в розробці і функціонуванні НАССР з урахуванням реального ступеня небезпеки. У даній роботі представлені результати критичного аналізу ефективності системи НАССР у виробництві кондитерських, кулінарних виробів, пастеризованих продуктів переробки яєць, стерилізованих консервів і т. д., які вказують на основні недоліки в аналізі ризиків, відповідність критичних точок, коригувальні дії та процедури перевірки. Запропоновано рекомендації щодо оптиміза-

ції взаємин між виробниками і органами контролю, спрямовані на усунення встановлених системних невідповідностей.

Ключові слова: НАССР, мікроорганізми в харчових продуктах, мікробіологічні критерії, пастеризовані продукти переробки яєць, кондитерські вироби, овочеві консерви, кулінарні страви.

Резюме

Ц. Виткова,

Р. Енікова,

М. Стойновська,

Кафедра гігієни, медичинської екології, професійних захворювань і медицини катастроф, медичний університет г. Плевен, Болгарія

МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ АНАЛИЗА РИСКОВ И КРИТИЧЕСКИХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ПРОИЗВОДСТВЕ ПРОДУКТОВ С ВЫСОКОЙ СТЕПЕНЬЮ РИСКА

В соответствии с действующим европейским законодательством ответственность за безопасность пищевых продуктов возлагается на производителей и продавцов продуктов питания. Внедрение и функционирование систем НАССР направлено на достижение серьезных медицинских целей: защиты здоровья потребителей, минимизации риска заражения пищевыми токсикогенами, инфекций и интоксикаций, связанных с пищевыми продуктами, как в отношении химического загрязнения и добавок, так и для других специфических факторов риска. Этот подход является полностью превентивным.

Нынешний опыт показал многочисленные упущения и расхождения в разработке и функционировании НАССР с учетом реальной степени опасности. В данной работе представлены результаты критического анализа эффективности системы НАССР в производстве кондитерских, кулинарных изделий, пастеризованных продуктов переработки яиц, стерилизованных консервов и т. д., которые указывают на основные недостатки в анализе рисков, соответствие критических точек, корректирующие действия и процедуры проверки. Предложены рекомендации относительно оптимизации взаимоотношений между производителями и органами контроля, направленные на устранение установленных системных несоответствий.

Ключевые слова: НАССР, микроорганизмы в пищевых продуктах, микробиологические критерии, пастеризованные продукты переработки яиц, кондитерские изделия, овощные консервы, кулинарные блюда.

Автор, відповідальний за листування: mstoynovska@gmail.com

Introduction

The introduction of HACCP systems in the practice of all food production enterprises, in catering establishments and even in hyper- and supermarkets pursues major medical goals: restriction of foodborne toxicoinfections rate, minimization of the population risk for chronic exposure to chemical contaminants, additives, mycotoxins and other health hazards with direct or remote effects [4, 8, 9]. At the same time the development, implementation and maintenance of this systematic preventive-medical activity and the associated responsibilities are totally assigned to food business operators. In spite of the expectations, no visible restriction of this morbidity rate has been observed in the European countries compared to

previous periods when the measures for implementation of HACCP systems everywhere in food chains have not been active.

In accordance with those findings the MAIN TASK of this study was to perform and present a critical analysis of the functioning of HACCP systems in the manufacturing of foods providing risk for specific physical, chemical and biological hazards for the public health.

MATERIAL AND METHODS

The critical analysis was performed by direct observations over enterprises producing four food groups and by evaluation of their authentic documents associated with production hygiene, in-plant control systems and HACCP-plans. The items

covered were foods providing potential risk – confectionery products, ready-to-serve warm dishes, sterilized preserves and pasteurized egg semi-ready products – a number of various industries differing because of the specificity of the input materials, technologies, composition, duration, purpose and use of the products. Their HACCP systems, though, is based on similar basic principles.

The analyses of each production covered:

- Prerequisite programs;
- Descriptions of the products;
- Production design and technology;
- Technological documents (TD) for the ready products;
- HACCP teams organization;
- Full scope and documentation of the developed HACCP and their implementation in the production process.

The analyses emphasized the hazards identified by the teams, the adequacy of the suggested critical and critical control points (CP and CCP), the systematic monitoring and its results, the verification of the system elements [4].

RESULTS AND DISCUSSION

1. Confectionery products

The analysis covered confectionery products with high water content, such as pastry, cakes, rolls etc., on paste basis garnished with glazes, couverture, chocolate and with milk, cream and butter creams. Those products are stored in refrigerating conditions and have limited shelf-life – from 5 to 8 days. This type of patisserie provides confirmed risk for bacterial foodborne diseases, mainly salmonella and staphylococcal food poisoning.

The main input materials are flour, sugar, eggs, milk, milk butter, vegetable natural and hydrogenated fats and oils, etc. as well as food additives – preservatives, emulsifiers, stabilizers, glazing agents,

synthetic colorants, flavors, permitted by the European legislation.

The production technology is traditional for confectionery. The paste bases are baked at temperatures of 170 °C to 300 °C, followed by the preparation of the creams, glazes, pastry fillings. The creams are cold, prepared from powder semi-ready products. The patisserie products are finalized by manual garnishing and decorating operations with fillings, creams, glazes, couverture, etc. This is the decisive moment for the main biological hazards to penetrate into the product – secondary contamination with microorganisms, including pathogenic ones – at presence of intestinal, droplet and dermal infections, transmitted by the staff, the workplace environment and equipment. The manual operations determine the extent of risk for disease accidents or production decay [3, 7].

Figure 1 presents the scope of HACCP in the food chain of production of mellow confectionery and the observed defects. They are found mainly in unconformity of the identified CCP and the risk extent. CCP 1 and CCP 3 are established correctly – in the first case it is the place to prevent physical hazards and in the second – the prevention of reproduction of unwanted flora in the ready product. The place, though, of CCP 2 is not in the thermal processing of the bases but in that part of the chain where the manual operations are deployed – garnishing and decoration of the products and cold preparation of creams. The possible secondary contamination with unwanted microorganisms is realized at those two stages of the chain. After the manual operations there is practically no factor that could eliminate or reduce the available microflora to safe levels. As a result of this analysis we suggest that CCP 2 would belong with the manual operations, and the baking itself to be only a CT.

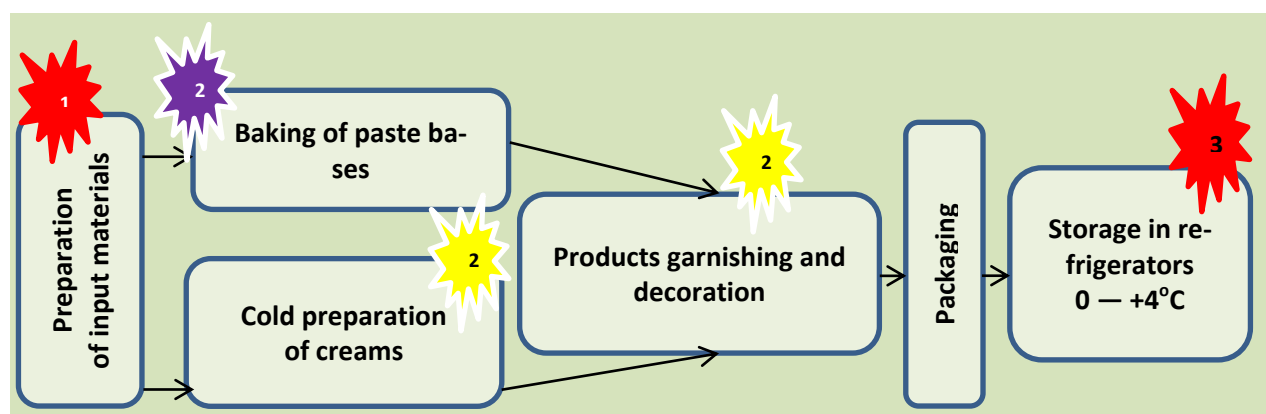


Figure 1 – Scope of HACCP in the food chain of mellow confectionery production and the observed defects

The difficulty with the proposed CCP 2 belongs with the determination of the critical limits. There are no factors here that could be measured. There is observation and control of the personal hygiene rules and workplace environment rules at particularly high level, especially:

- Operators with signs of diseases – gastrointestinal discomfort or disorders, inflammation processes in the respiratory tract or on the skin should not be admitted to the workplace;
- High level hygiene of working clothes;
- Regular microbiological control of hands, working clothes, workplace environment, equipment;
- Periodical control for presence of intestinal

infections and pathogenic staphylococci in the upper respiratory tract and skin of the staff;

- High, controlled level of washing and disinfection of the premises, workplace surfaces and equipment.

Another defect of the developed HACCP system is the absence of reliable verification procedures. Because of the leading importance of the biological hazards the verification should be performed using microbiological tests of the ready product as well as of the workplace environment and of the staff. Because of the incomplete and imperfect criteria for evaluation of biohazards in the elaborated HACCP-plan, we propose the following verification schemes that could also be used as a basis for hygienic limits in the technological documentations (Table 1 and Table 2).

Table 1 – For ready confectionery products in CCP 3:

Criteria	Limits				Periodicity
	<i>n</i>	<i>c</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	
<i>Coliforms, CFU/g</i>	5	2	10	100	Monthly
<i>Coagulase-positive staphylococci, CFU/g</i>	5	2	10	100	Each trimester
<i>Salmonella spp.</i>	5	0	Not present in 25 g		Once per 6 months

Table 2 – Samples collected from workplace environment, equipment and operators engaged in gar-nishing and decoration of the products, in direct contact with the products at CCP 2:

Sample type	Microbiological criteria	Limits	Periodic
Working surfaces and equipment	<i>Coliforms</i>	Not admitted	Monthly
Staff hands	<i>Coliforms</i>	Not admitted	Once per 2 months
	Coagulase-positive staphylococci	Not admitted	
Working clothes	<i>Coliforms</i>	Not admitted	Once per 2 months
Upper respiratory tract (nose, throat)	Coagulase-positive staphylococci	Not admitted	Once per 6 months

2. Ready-to-serve dishes

Ready-to-serve dishes are a specific product type that is the most frequent cause for bacterial foodborne diseases, mainly through catering establishments [3, 6, 7].

Within this group the following cooked dishes were analyzed: cooked dishes with meat (one- and multi-component), soups (meat, fish or offal, and vegetable) and culinary products, grilled or baked in a convection oven – a very rich list of foods offered for direct consumptions warm or cooled and warmed before offering in catering establishments. The recipes are complex, mainly traditional Bulgarian, of whole and cut poultry, pork and veal,

with vegetables, pulses, eggs, dairy products, butter and sunflower oil, flour, spices. This envisages a very diverse and numerous microflora of the input materials and serious technological processing for its elimination and reduction to acceptable limits. The key moment in the technologies is the thermal processing. It is realized by boiling, baking, processing in convection ovens and, in all cases, it requires reaching of full culinary readiness and of temperatures within the dishes of over 75 °C and in practice – much higher, close to the boiling point at sufficient processing duration.

The major hazards are biological in this group too – residual microflora after the processing and

secondary occurring unwanted microflora. The residual microflora is scarce, presented by spore forms of *Bacillaceae*, most often *C. perfringens*, *B. cereus*, *B. subtilis*, *spp. mesentericus*. The risk with grilled products is greater – there the temperature often does not penetrate deeply enough in-depth of the portions and it is possible that non-spore forming bacteria would also survive there – *Salmonella*, *Listeria*, *E.coli* and others as a result of primary contamination of the major input materials.

The general risk is presented not only by the quick decay of the dishes when staying in the warm kitchen, but also by potential toxicoinfections and intoxications. The dishing, portioning and string to the time of consumption operations cause inevitable secondary contamination and very quick reproduction of residual spores as well as of secondary introduced microorganisms.

Figure 2 presents the chart of HACCP scope and outlined CCP for the three types of ready-to-serve dishes (cooked dishes, soups and baked dishes).

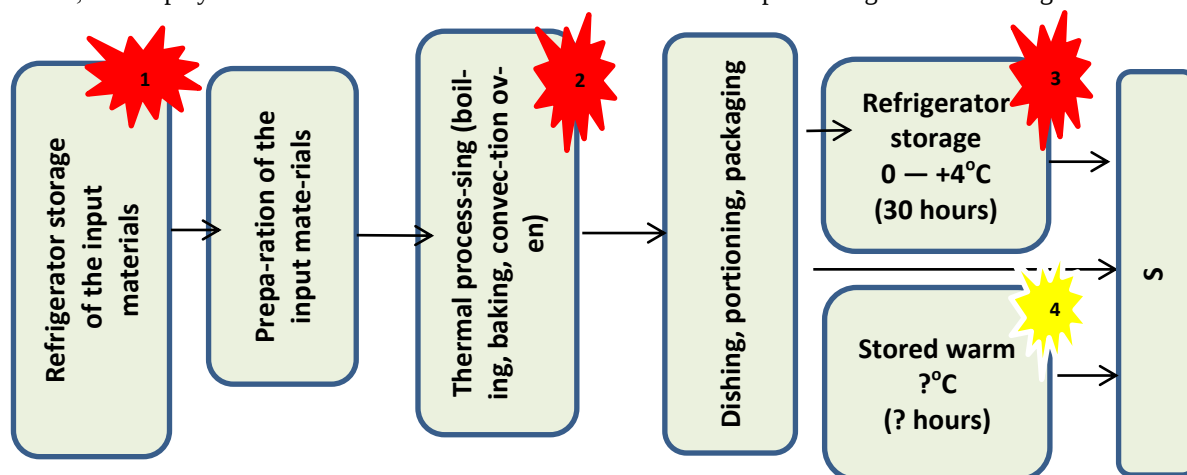
There are two omissions in the technical documents and in HACCP as well. The first one is that the temperature at which the dishes are stored warm before the consumption is not set. It should be not lower than 65 °C. Lower temperatures, such as 30 °C – 45 °C, would play the role of a thermostat for mes-

ophilic and thermophilic microorganisms, place to reproduce and accumulate high infectious doses. It is exactly that moment that is the real cause for most toxicoinfection or intoxication outbreaks through the fault of catering establishments. An additional CCP 4 should be deployed here. Another omission is the lack of adequate microbiological requirements to the ready-to-serve-production. Various criteria are set for the three groups of dishes, all of them minimal, not accounting the real hazards. That is why we recommend the following microbiological criteria for safety and hygiene of the processes, basis for verification schemes as well (Table 3).

In this way the ready-to-serve dishes will conform to the requirements of the amended Regulation (EU) № 2073/2005 and their control will be established on a sound basis considering the real biohazards.

3. Sterilized canned foods

Sterilized canned foods are foods for which the elaboration of a HACCP system is not a difficult methodological problem because of the clear vision for the major CCP – the sterilization itself, when the dominating biohazard – anaerobic, spore-forming bacteria, respectively botulism risk - is eliminated [2]. The discussed production produces sterilized multicomponent vegetable cans – Figure 3.



KEY:

	Correctly identified critical control point		Incorrectly identified critical control point
	Control point		Additional critical control point identified by the analysis

Figure 2 – Chart of HACCP scope and outlined CCP for the three types of ready-to-serve dishes

Table 3 – Ready-to-serve dishes (soups, cooked dishes, baked products) at CCP 3:

Criteria	Limits				Periodicity
	<i>n</i>	<i>c</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	
<i>Escherichia coli</i> , CFU/g	5	2	10	100	Monthly
<i>Bacillus cereus</i> , CFU/g	5	2	10	100	Once per 3 months
<i>Sulfite reducing clostridia</i> , CFU/g	5	2	10	100	Once per 6 months
<i>Listeria monocytogenes</i>	5	0	Not present in 25 g		Once per 6 months
<i>Salmonella spp.</i>	5	0	Not present in 25 g		Once per 6 months

The HACCP team has correctly identified the hazards and respective CP and CCP using the standard questions of the “decision tree”. Depending on the leading hazards – biological and physical (fragments of glass jars) the team has identified three CP and one CCP.

The monitoring of the sterilization process is a complex issue. The natural daily, of each lot and of

each device (autoclave, rotomat) control is the registration of the three components – temperature, exposure, pressure. An indirect evaluation off the effect could be given by a test of the lot after storage but it is not enough. The real assessment is given by the microbiological control of industrial sterility which, naturally cannot be performed for each lot.

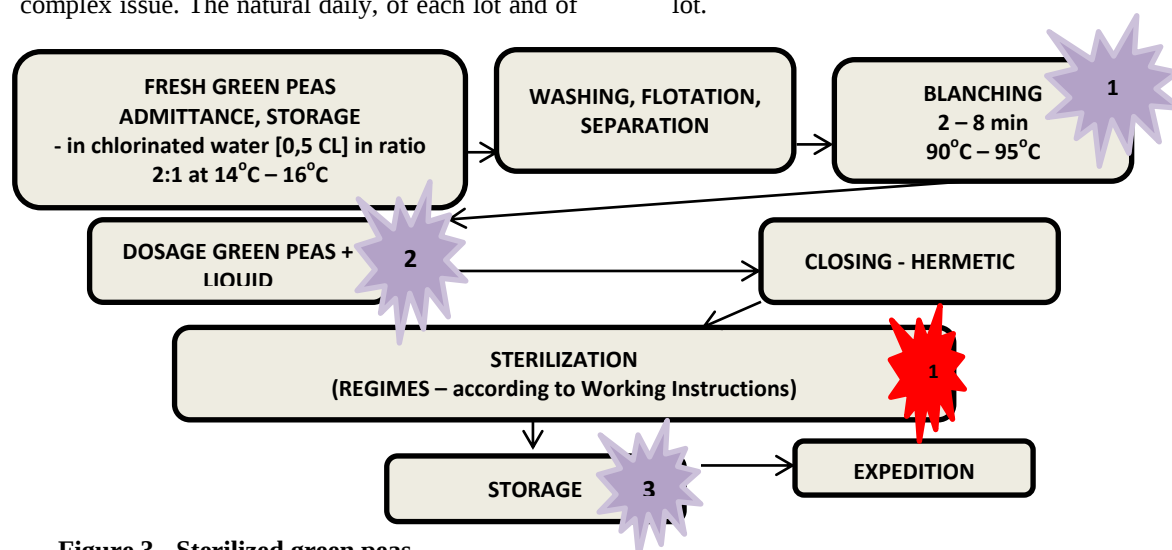


Figure 3 - Sterilized green peas

Here comes the place of verification of HACCP procedures where the answers about their effectiveness at CP or CCP are provided by the periodical microbiological analyses. We would like to propose to include verification procedures in the HACCP system for sterilized vegetables and ready-to-serve vegetable dishes representing periodical tests of the following microbiological criteria (Table 4, Table 5).

4. Pasteurized egg products

Pasteurized egg products – egg mélange, egg yolk and egg white are concentrated semi-ready products for confectionery, bakery and catering and could carry serious biohazards – salmonella, listeria and other causes of zoonanthroponoses [1, 5]. Their thermal processing is the main factor for microbial decontamination of the raw egg mass, but it is within the limits of low pasteurization - between 57 °C

and 67 °C at flow rate of 1500 to 3000 l/h. Thus the denaturation of egg whites is prevented and they preserve their nutritional and biological value, though there is still the non-negligible epidemical risk to be considered. That is why the adequacy of the HACCP plan in this industry is of particular importance. Figure 4 presents the major stages of the technological chain and the envisaged CCP for this industry.

Though pasteurization is quite effective towards pathogenic *Enterobacteriaceae* and other non-spore forming bacteria, it cannot decontaminate raw egg mass completely and the residual microflora can further reproduce and compromise the production at low refrigeration temperatures. Psychotrophic microorganisms, moulds and yeasts are leaders in those processes.

Table 4 – Verification of HACCP for sterilized vegetable canned foods at CP 1 (preparation of the input materials/blanching)

Criteria	Periodicity
<i>Total count of mesophilic aerobic and facultative anaerobic microorganisms, CFU/g</i>	Once per 6 months
<i>Spores of mesophilic aerobic and facultative anaerobic microorganisms, CFU/g</i>	Once per 6 months
<i>Thermophilic microorganisms – vegetative and spore forms</i>	Once per 6 months
<i>Enterobacteriaceae, CFU/g</i>	Once per 6 months
<i>Yeasts and moulds, CFU/g</i>	Once per 6 months

Table 5 – Verification of HACCP for sterilized canned vegetables at CCP 1 (sterilization)

Criteria	Periodicity
<i>Mesophilic aerobic and facultative anaerobic microorganisms – non spore forming and vegetative forms of spore forming ones</i>	Monthly
<i>Spores of mesophilic aerobic and facultative anaerobic microorganisms</i>	Monthly
<i>Mesophilic anaerobic microorganisms</i>	Monthly
<i>Thermophilic microorganisms – vegetative and spore forms</i>	Once per three months
<i>Moulds and yeasts, CFU/g</i>	Monthly

From this point of view the analysis of the HACCP plan shows correct design of CCP in the food chain, but unconvincing verification of the monitoring at pasteurization and storage. In this relation we would propose the following scheme of verification tests adequate to the character of the risk with pasteurized egg products (Table 6).

In all four productions the HACCP systems do not identify chemical hazards emerging within the

range of the technological chains. They can be carried by the input materials and their elimination is realized by the input control.

The results of the performed critical analyses are presented to the business operators together with the proposals for revision and optimization of HACCP plans and verification procedures and tests.

**Figure 4 – The major stages of the technological chain and the envisaged CCP for this industry**

Table 6 – Verification tests in HACCP for pasteurized egg products at CCP 2

Microbiological criteria	In-plant limits	Periodicity
1. <i>Total count of mesophilic aerobic and facultative anaerobic microorganisms</i>	< 50 000 cfu/g	Once per three months
2. <i>Enterobacteriaceae</i>	< 10 cfu/g	Once per three months
3. <i>Moulds and yeasts</i>	< 10 cfu/g	Once per three months
4. <i>Salmonella spp.</i>	N = 5; c = 0; m – absence in 25,0 g of the product	Once per three months

Conclusions

1. The analyzed types of production of foods at high risk as carriers of pathogenic microorganisms, respectively of infectious foodborne diseases have elaborated and implemented HACCP plans in conformity with the requirements of the EU Regulations;

2. Biohazards due to primary or secondary contamination with microorganisms, disease agents or causes for unwanted changes of the quality, nutritional and biological value of the foods during the storage process are leading;

3. A common defect is the business operators' underestimation and unawareness of the nature of biohazards, incorrect and improper identification of CCP and CP, as well as inadequate system for verification of the effectiveness of the procedures.

4. Strict medical assessment of the hazards and mandatory consultation with medical specialists are necessary at elaboration and implementation of HACCP plans for foods carrying high risk of bacterial foodborne diseases.

References

- Enikova R, Baklova I, Kozareva M, Ribarova F, Petrova S, Peshevska M, Zahariev I, Shishkov S, Kvinto A, Varbanova G, Petrov M, Yankov Y. Microbiological characteristics of dry egg mélange produced in the People's Republic of Bulgaria. *Hranitelno-promishlena nauka*. 1986; 2(6):25-33.
- Hersum AS, Holland ED. *Canned foods. Thermal sterilization and microbiology*. M., Publishing House Legkaya I pishtevaya promishlenost. 1983. 319 p.
- Encyclopedia Of Food Safety*. Editors Yasmine Motarjemi, Gerald G Moy, Ewen CD Tod. Academic Press is an imprint of Elsevier, USA. 2014. 2356 p.
- Food Quality and Safety Systems – A Training Manual on Food Hygiene and the Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) System*. FAO, Rome, 1998, FAO Information Division, ISBN 92-5-104115-6. 148 p.
- Guide to good manufacturing practice for "Liquid, concentrated, frozen and dried egg products" used as food ingredients (non-ready to eat egg products)*. European Egg Processors Association. January 2006. 24 p.
- Guidelines for Assessing the Microbiological Safety of Ready-to-Eat Foods Placed on the Market*. London: Health Protection Agency, November 2009, 34 p.
- Microbial Food Safety*. LLC. Editors Omar A. Oyarzabal, Steffen Backert. Springer Science+Business Media. 2012. 259 p.
- Regulation (EC) No 853/2004 of the European Parliament and of the Council of 29 April 2004 laying down specific hygiene rules for food of animal origin (OJ L139, 30.4.2004).
- Requirements For A HACCP Based Food Safety System. Option A: Management System Certification Compiled by the National Board of Experts – HACCP The Netherlands. Gorinchem, the Netherlands: 4th Version. June 2006. 48 p.

(received 26.12.2017, published online 01.04.2018)

(одержано 26.12.2017, опубліковано 01.04.2018)



Abstract

I. I. Vakalyuk,
N. G. Virstyuk,
*SHEU "Ivano-Frankivsk National
Medical University", 2 Halyt-
ska str., Ivano-Frankivsk, Ukraine,
76018*

**DYNAMICS OF THE VASCULAR- PLATELET HEMOSTASIS
INDICATORS IN PATIENTS WITH POSTINFARCTION
CARDIOSCLEROSIS DEPENDING ON THE PRESENCE
OF LIVER STEATOSIS AND LIFE STYLE MODIFICATION**

Introduction. Coronary heart disease remains the main cause of mortality in middle and elderly ages in most countries of the world and leads to a high level of disability of the able-bodied population. In turn, nonalcoholic fatty liver disease often occurs on the background of cardiovascular diseases and is closely associated with the prothrombotic state. Moreover, the liver plays an immediate role in hemostasis, since most coagulation factors, anticoagulant proteins and components of the fibrinolytic system are synthesized by its parenchymal cells.

Aim. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of antiplatelet therapy in patients with postinfarction cardiosclerosis on the background of nonalcoholic fatty liver disease in the stage of steatosis.

Materials and Methods. We examined 249 patients (aged 54.2 ± 5.3 years) with stable coronary heart disease. Among them 160 patients without nonalcoholic fatty liver disease (Group I) and 89 patients with nonalcoholic fatty liver disease in the stage of steatosis (Group II) were identified. Patients of Group II were divided according to the compliance with lifestyle recommendations. General-clinical examination, electrocardiography, echocardiography, coronary angiography, liver ultrasound, evaluation of liver functional state and platelet haemostasis, determination of the blood vascular soluble adhesion molecules levels were revealed to all patients. All patients received standard therapy, which included acetylsalicylic acid at a dose of 75 mg per day.

Discussion. It was established that the effectiveness of antiplatelet therapy by platelets aggregation activity parameters depended on the presence of nonalcoholic fatty liver disease and, accordingly, applied approaches to lifestyle modification. In particular, adequate effectiveness of antiplatelet therapy in patients without nonalcoholic fatty liver disease was proved. In addition, such effectiveness took place in patients with liver steatosis in the case of following by the recommendations of lifestyle modification. Nevertheless, a sufficient control of platelet haemostasis in such patients was not achieved under the influence of a three-month treatment. This necessitates the use of prolonged antiplatelet therapy in this category of patients. Consequently, the inclusion of recommendations of lifestyle modification to the complex treatment of the patients with stable coronary heart disease combined with nonalcoholic fatty liver disease in the stage of steatosis contributes to more effective control of platelet haemostasis and endothelial function compared with those who do not follow by the appropriate recommendations.

Keywords: stable coronary heart disease, nonalcoholic fatty liver disease, antiplatelet therapy.

Corresponding author: ivakal5@gmail.com

Резюме**І. І. Вакалюк,****Н. Г. Вірстюк,***ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018***ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ ТА МОДИФІКАЦІЇ СПОСОБУ ЖИТТЯ**

Метою роботи було оцінити ефективність застосування анти-тромбоцитарної терапії у хворих із постінфарктним кардіосклерозом на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки в стадії стеатозу. Об'єктом дослідження стали 249 хворих (середній вік $54,2 \pm 5,3$ років) на стабільну ішемічну хворобу серця. Серед них було виділено 160 осіб без неалкогольної жирової хвороби печінки (І група); 89 осіб із неалкогольною жировою хворобою печінки у стадії стеатозу (ІІ група). Хворі ІІ групи були розділені залежно від дотримання рекомендацій щодо модифікації способу життя. Усім хворим проводили загально-клінічне обстеження, електрокардіографію, ехокардіографію, коронарографію, ультразвукове дослідження печінки, оцінку функціонального стану печінки та тромбоцитарної ланки гемостазу, визначення рівня судинних розчинних молекули адгезії у крові. Всі хворі отримували стандартну терапію, що включала ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг на добу. Встановлено, що ефективність антитромбоцитарної терапії за показниками агрегаційної активності тромбоцитів залежала від наявності неалкогольної жирової хвороби печінки та, відповідно, застосованих підходів до модифікації способу життя. Зокрема, доведено достатню ефективність антитромбоцитарної терапії у хворих без неалкогольної жирової хвороби печінки. Окрім того, подібна ефективність мала місце у хворих зі стеатозом печінки за умов дотримання ними рекомендацій щодо модифікації способу життя. Проте, все ж таки достатнього контролю тромбоцитарної ланки гемостазу у таких хворих не було досягнуто під впливом трьох-місячного лікування. Це обумовлює необхідність застосування тривалого антитромбоцитарного лікування у даній категорії хворих. Отже, включення рекомендацій щодо модифікації способу життя до комплексного лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки у стадії стеатозу сприяє більш ефективному контролю тромбоцитарної ланки гемостазу та ендотеліальної функції порівняно з такими пацієнтами, які не дотримуються відповідних рекомендацій.

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, антитромбоцитарна терапія.

Резюме**І. І. Вакалюк,****Н. Г. Вирстюк,***ГВУЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", ул. Галицька, 2, г. Івано-Франківськ, Україна, 76018***ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ И МОДИФИКАЦИИ ОБРАЗА ЖИЗНИ**

Целью работы было оценить эффективность применения анти-тромбоцитарной терапии у больных с постинфарктным кардиосклерозом на фоне неалкогольной жировой болезни печени в стадии стеатоза. Объектом исследования стали 249 больных (средний возраст $54,2 \pm 5,3$ лет) со стабильной ишемической болезнью сердца. Среди них было выделено 160 больных без неалкогольной жировой

болезни печени (I группа); 89 больных с неалкогольной жировой болезнью печени в стадии стеатоза (II группа). Больные II группы были разделены в зависимости от соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни. Всем больным проводили общее клиническое обследование, электрокардиографию, эхокардиографию, коронарографию, ультразвуковое исследование печени, оценку функционального состояния печени и тромбоцитарного звена гемостаза, определение уровня сосудистых растворимых молекулы адгезии в крови. Все больные получали стандартную терапию, включавшую ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг в сутки. Установлено, что эффективность антитромбоцитарной терапии по показателям агрегационной активности тромбоцитов зависела от наличия неалкогольной жировой болезни печени и, соответственно, применяемых подходов к модификации образа жизни. В частности, доказано достаточную эффективность антитромбоцитарной терапии у больных без неалкогольной жировой болезни печени. Кроме того, подобная эффективность имела место у больных со стеатозом печени при соблюдении ими рекомендаций по модификации образа жизни. Однако все же достаточного контроля тромбоцитарного звена гемостаза у таких больных не было достигнуто под влиянием трех-месячного лечения. Это обуславливает необходимость применения длительного антитромбоцитарного лечения у данной категории больных. Следовательно, включение рекомендаций по модификации образа жизни к комплексному лечению больных со стабильной ишемической болезнью сердца, совмещенной с неалкогольной жировой болезнью печени в стадии стеатоза способствует более эффективному контролю тромбоцитарного звена гемостаза и эндотелиальной функции по сравнению с такими пациентами, которые не соблюдают соответствующих рекомендаций.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, антитромбоцитарная терапия.

Автор, відповідальний за листування: ivakal5@gmail.com

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) не тільки залишається основною причиною смертності осіб середнього та похилого віку в більшості країн світу, але й призводить до високого рівня інвалідизації працездатного населення, обумовлюючи зростання економічних витрат на охорону здоров'я країни [1; 2]. Відомо, що морфологічною та патогенетичною основою розвитку ІХС є атеротромбоз, який об'єднує два взаємопов'язані процеси: атеросклероз із формуванням атеросклеротичної бляшки й утворення на її пошкодженій поверхні тромбів. Обидва процеси відбуваються одночасно, взаємно прискорюють і посилюють один одного [3]. Доведено, що активовані тромбоцити здатні виділяти потужні ростові чинники, які стимулюють процеси проліферації та гіпертрофії в артеріальній стінці, збільшують кількість та об'єм атеросклеротич-

них бляшок, зумовлюючи посилення хронічної ішемії в басейнах коронарних, церебральних і периферичних судин [3]. Окрім цього, підвищений рівень ліпопротеїдів низької щільності сприяє утворенню тромбіну, шляхом гіперсекреції тромбоксану A_2 , що обумовлює зростання агрегаційної активності тромбоцитів [4].

У свою чергу, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), будучи одним із найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту, все частіше зустрічається на тлі фонових для кардіоваскулярної патології захворювань: ожирінні, метаболічному синдромі, цукровому діабеті 2-го типу та атерогенній дисліпідемії [3]. При цьому, НАЖХП тісно асоціюється з протромботичним станом [5; 6]. Це, насамперед, пояснюється тим, що печінка відіграє безпосередню роль у гемостазі, оскільки більшість коагуляційних факторів, антикоагулянтні білки та

компоненти фібринолітичної системи синтезуються печінковими паренхіматозними клітинами [7]. У сукупності, формується високий серцево-судинний ризик на тлі прогресування хронічного захворювання печінки [4].

З огляду на провідну роль атеротромбозу в патогенезі ІХС та НАЖХП, важлива роль у лікуванні хворих із такою поєднаною патологією належить саме антитромбоцитарній терапії. За даними багатоцентрових досліджень, антитромбоцитарні препарати здатні істотно зменшувати смертність і подовжувати тривалість життя хворих на ІХС, знижувати частоту розвитку гострих судинних подій та швидкість прогресування хронічних проявів атеросклерозу [8]. Згідно з сучасними клінічними рекомендаціями антитромбоцитарна терапія може бути призначена на невизначено тривалий термін з метою вторинної профілактики атеротромботичних ускладнень. [9; 10]. Однак, особливу увагу привертають до себе цілий ряд невирішених питань, а саме, можливість, ефективність та безпечність застосування атритромбоцитарної терапії при стабільній ІХС, поєднаних з НАЖХП.

Метою роботи було оцінити ефективність застосування антитромбоцитарної терапії в комплексному лікуванні хворих із постінфарктним кардіосклерозом на тлі НАЖХП в стадії стеатозу.

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом дослідження були 249 хворих (середній вік $54,2 \pm 5,3$ років) на стабільну ІХС ФК II-III, які перенесли гострий коронарний синдром більше 3 місяців тому. За даними детального клініко-діагностичного обстеження хворі були розподілені за наявністю НАЖХП. Зокрема, серед них було виділено 160 осіб без НАЖХП (I група) та 89 осіб із НАЖХП у стадії стеатозу (II група). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Діагноз стабільної ІХС був верифікований за даними електрокардіографії, результатами коронарографії та наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 року) [11]. Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року) [12]. Адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [13], згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з ви-

вчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [14].

Усім хворим проводили загально-клінічне обстеження (аналіз скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя, об'єктивного статусу), електрокардіографію, ехокардіографію, коронарографію, ультразвукове дослідження печінки, оцінку функціонального стану печінки та тромбоцитарної ланки гемостазу, визначення рівня судинних розчинних молекул адгезії (sVCAM-1) у крові.

Тромбоцитарний гемостаз оцінювали за показниками агрегаційної активності тромбоцитів (ступінь агрегації, швидкість агрегації, час агрегації, кількість тромбоцитів, фактор Віллебрандта) за допомогою агрегометра AP 2110 «Солар» (Білорусія) з використанням аденозиндифосфату 2,5 мкмоль/л за загальновизнаною методикою [15]. Величину sVCAM-1 у крові визначали методом імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі PR 2100 (SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR, France) методом ELISA (фірми «Diacclone», Франція).

Всі, залучені до дослідження, хворі отримували стандартну терапію, що включала бета-адреноблокатори, нітрати пролонгованої дії, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ чи сартани (за необхідності), статини в індивідуально підбраному дозуванні та ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг на добу всередину. Хворі II групи були розділені залежно від дотримання рекомендацій щодо модифікації способу життя, а саме дієтотерапії й індивідуального режиму зростаючих фізичних навантажень залежно від терміну після перенесеного гострого коронарного синдрому та толерантності до фізичних навантажень. Зокрема, хворі ІА групи не дотримувались відповідних рекомендацій щодо модифікації способу життя ($n = 17$); хворі ІБ групи чітко дотримувались відповідних рекомендацій щодо модифікації способу життя ($n = 72$). Оцінку ефективності застосованої антитромбоцитарної терапії проводили через 3 місяці після проведеного лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «Statistica» v. 10.0 StatSoft, USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стюдента. Середні величини подані у вигляді ($M \pm m$), де M – сере-

дне значення показника, m – стандартна похибка середнього. Результати вважали статистично достовірними при значенні $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що ефективність антитромбоцитарної терапії за показниками агрегаційної активності тромбоцитів залежить від наявності НАЖХП та, відповідно, застосованих підходів до модифікації способу життя (Таблиця 1). Зокрема, час агрегації у хворих І групи через 3 місяці лікування зріс на 18,4 % порівняно з базальним рівнем, що дозволило йому досягти рівня в контролі ($p < 0,05$). У свою чергу, в ІА групі цей показник через 3 місяці терапії збільшився лише на 8,7 % порівняно з вихідним значенням ($p > 0,05$), залишаючись нижчим на 22,2 % та 23,5 % порівняно з контролем та І групою хворих ($p < 0,05$) відповідно. Натомість, у хворих ІБ групі через 3 місяці лікування вдалось досягти вірогідного зростання часу агрегації на 17,3 % порівняно з початковим рівнем ($p < 0,05$), що було нижче на 23,7 % – порівняно з контролем ($p < 0,05$), на 24,9 % – порівняно з хворими І групи ($p < 0,05$) та на 1,9 % – порівняно з ІА групою хворих ($p > 0,05$) відповідно.

Швидкість агрегації при цьому у хворих І групи знизилась під впливом лікування на 16,1 % порівняно з базальним значенням ($p < 0,05$), що було на 3,7 % нижчим за показник у контролі ($p > 0,05$). У свою чергу, серед хворих зі стеатозом печінки найбільш суттєві зміни за даним показником спостерігали у ІБ групі. Зокрема, якщо у хворих ІА групи швидкість агрегації через 3 місяці лікування зменшилась на 7,4 % порівняно з початковим рівнем ($p > 0,05$), то у хворих ІБ групі цей показник був нижчим за його базальну величину на 15,7 % відповідно ($p < 0,05$). Більше того, різниця зміни показника через 3 місяці терапії в ІБ групі перевищувала відповідну зміну в ІА групі більш ніж вдвічі, складаючи при цьому 3,09 навпроти 1,4 ($p < 0,05$).

Ступінь агрегації через 3 місяці застосованого лікування досягнув рівня контролю лише у хворих І групи ($p < 0,05$). Однак, у ІБ групі хворих цей показник достовірно знизився на 18,1 % порівняно з базальним рівнем, проте залишався вищим на 26,1 % порівняно з його значенням у І групі ($p < 0,05$). Відповідно, в ІА групі різниця зміни показника під впливом трьох-місячного лікування складала 2,65, що

було нижчим на 9,6 % порівняно з його початковим значенням ($p > 0,05$), проте вищим на 26,9 % – порівняно з його рівнем у І групі ($p < 0,05$).

У свою чергу, кількість тромбоцитів у хворих І групи через 3 місяці терапії досягла рівня контролю, знизившись на 18,5 % порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$). У ІА групі хворих під впливом лікування цей показник мав лише тенденцію до зниження та був на 8,3 % нижчим порівняно з його вихідним значенням ($p > 0,05$) й залишався підвищеним на 17,1 % та 26,1 % порівняно з контрольною та І групами ($p < 0,05$) відповідно. Для хворих ІБ групі характерним було вірогідне зниження кількості тромбоцитів через 3 місяці лікування на 17,8 % порівняно з початковим рівнем, що було вище на 15,6 % порівняно з контролем і на 24,5 % – порівняно з показником у І групі ($p < 0,05$) відповідно. Проте, різниця зміни цього показника під впливом застосованої терапії у хворих ІБ групі була значно суттєвішою, ніж у хворих ІА групі, складаючи при цьому 67,15 навпроти 28,44 ($p < 0,05$). Фактор Віллебрандта знижувався під впливом застосованої терапії у всіх обстежених хворих. Однак, якщо у хворих І групи цей показник через 3 місяці лікування був нижчим порівняно з базальним рівнем на 15,9 % ($p < 0,05$), в ІА групі – зменшився, відповідно, на 7,2 % ($p > 0,05$), то в ІБ групі хворих – був на 14,6 % нижчим порівняно з його вихідним значенням ($p < 0,05$).

Подібні закономірності змін спостерігали за величиною sVCAM-1 у крові. Зокрема, у хворих І групи цей показник через 3 місяці лікування знизився на 14,9 % порівняно з базальним рівнем, досягнувши при цьому величини контролю ($p < 0,05$). Натомість, у ІА групі рівень sVCAM-1 під впливом лікування знизився на 6,8 % порівняно з вихідним значенням ($p > 0,05$), залишаючись більшим на 24,5 % порівняно з контролем та на 27,4 % порівняно з його величиною в І групі хворих ($p < 0,05$) відповідно. Більше того, в ІБ групі цей показник достовірно знизився на тлі проведеного лікування на 13,8 % порівняно з початковим значенням ($p < 0,05$). При цьому, різниця зміни показника у хворих ІБ групі склала 109,59 порівняно з 99,15 – у І групі та 52,66 – у ІА групі ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 1 – Динаміка показників тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на стабільну ІХС залежно від наявності НАЖХП, (М ± m)

Показник, одиниці виміру		Контрольна група (n = 20)	І група (n = 160)		ІІ група (n = 89)			
					ІА група (n = 17)		ІІБ група (n = 72)	
			базальний рівень	через 3 місяці	базальний рівень	через 3 місяці	базальний рівень	через 3 місяці
АДФ-індукована агрегація тромбоцитів	Час агрегації, сек Δ	15,70 ± 1,84	13,49 ± 1,83	15,97 ± 1,32§ +2,48	11,23 ± 0,71	12,21 ± 0,64*¶ +0,98	10,21 ± 0,74	11,98 ± 0,68*§¶ +1,77
	Швидкість агрегації, %/сек Δ	14,13 ± 0,30	16,23 ± 0,42	13,61 ± 0,28§ -2,62	18,96 ± 0,36	17,56 ± 0,27*¶ -1,4	19,64 ± 0,40	16,55 ± 0,36*§¶ -3,09
	Ступінь агрегації, % Δ	21,08 ± 0,68	24,26 ± 0,34	19,63 ± 0,26§ -4,63	27,56 ± 0,60	24,91 ± 0,53*¶ -2,65	30,23 ± 0,56	24,76 ± 0,47*§¶ -5,47
	Кількість тромбоцитів, тис/мкл Δ	268,25 ± 10,56	305,81 ± 12,61	249,14 ± 8,12§ -56,67	342,63 ± 14,42	314,19 ± 13,28*¶ -28,44	377,27 ± 14,26	310,12 ± 12,54*§¶ -67,15
	Фактор Віллебрандта, % Δ	189,26 ± 7,19	218,89 ± 11,28	183,89 ± 7,23§ -35,0	259,49 ± 10,57	240,81 ± 10,36*¶ -18,68	259,49 ± 10,57	221,60 ± 9,63*§¶ -37,89
sVCAM-1, нг/мл Δ		579,82 ± 15,45	665,53 ± 17,38	566,38 ± 10,18§ -99,15	774,48 ± 12,43	721,82 ± 11,47*¶ -52,66	794,16 ± 13,52	684,57 ± 12,68*§¶ -109,59

Примітки: * – достовірність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); § – достовірність різниці порівняно з базальним рівнем у групі через 3 місяці лікування ($p < 0,05$); ¶ – достовірність різниці порівняно з показником у І групі через 3 місяці лікування ($p < 0,05$); Δ – різниця зміни показника у групі через 3 місяці лікування відносно базального рівня.

Таким чином, описана динаміка змін агрегаційної активності тромбоцитів під впливом лікування встановила достатню ефективність антитромбоцитарної терапії у хворих на стабільну ІХС без НАЖХП. Окрім того, подібна ефективність мала місце у хворих зі стеатозом печінки за умов дотримання ними рекомендацій щодо модифікації способу життя. Проте, все ж таки

Висновки

1. Ефективність впливу на тромбоцитарну ланку гемостазу за показниками агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на стабільну ІХС залежить від наявності НАЖХП і піддається важкому контролю при стеатозі печінки.
2. Виконання рекомендацій щодо модифі-

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження необхідно спрямувати на розробку нових диференційованих підхо-

достатнього контролю тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП у стадії стеатозу не було досягнуто під впливом трьох-місячного лікування. Це, в свою чергу, обумовлює необхідність застосування тривалого антитромбоцитарного лікування у даної категорії хворих.

кації способу життя у комплексному лікуванні хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП у стадії стеатозу сприяє більш ефективному контролю тромбоцитарної ланки гемостазу та ендотеліальної функції порівняно з такими пацієнтами, які не дотримуються відповідних рекомендацій.

дів до довготривалої антитромбоцитарної та гепатопротекторної терапії хворих на стабільну ІХС на тлі НАЖХП.

References (список літератури)

1. Kovalenko VM, Kornats'kyi VM, Moroz DM. *Problemy zdorov'ya i medychnoyi dopomohy ta model' pokrashchennya v suchasnykh umovakh* [Problems of health and medical care and a model of improvement in modern conditions]. Kyiv, 2016, 261 p.
2. Bilovol OM, Fadyeyenko HD. *Profilaktyka neinfektsiynykh zakhvoryuvan'* [Prevention of non-communicable diseases]. Kyiv: LLC Health Ukraine, 2016, 352 p.
3. Kushnir SM. [Therapeutic Effectiveness of Acetylsalicylic Acid in Cardiovascular Diseases]. *Arterial hypertension*. 2012;2(22). Retrieved from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/28853>.
4. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, et al. [Procoagulant imbalance in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. *J. Hepatol*. 2014;61(1): 148–154.
5. Barrera F, George J. [Prothrombotic Factors and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Additional Link to Cardiovascular Risk?]. *J. Hepatol*. 2014;59(1):16–18. doi: 10.1002/hep.26588.
6. Verrijken FS, Mertens I, Prawitt J, et al. [Prothrombotic factors in histologically proven NAFLD and NASH]. *J. Hepatol*. 2014;59:121–129.
7. Potze W, Siddiqui MS, Boyett SL, et al. [Preserved hemostatic status in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. *J. Hepatol*. 2016;65(5): 980–987.
8. Solomenchuk TM. [Modern problems of antithrombotic therapy in patients with a high cardiovascular risk]. *Health of Ukraine*. 2013;4:38–39.
9. Levyih AE, Mamchur VI. [Acetylsalicylic acid as an effective and safe basis for antiplatelet therapy]. *Arterial hypertension*. 2015;6(44). Retrieved from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41818>.
10. Shen H, Shahzad G, Jawairia M, et al. [Association between aspirin use and the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40(9):1066–1073. doi: 10.1111/apt.12944.
11. Kravchenko VV, Sokolov MYu, Talayeva TV, et al. *Unifikovanyy klinichnyy protokol "Stabil'na ishemichna khvoroba sertsya"*. Nakaz MOZ Ukrayiny # 152 vid 02.03.2016 roku [Unified clinical protocol "Stable coronary heart disease". Order of the Ministry of Health of Ukraine #152



- from 02.03.2016]. Retrieved from: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf.
12. Khobzey MK, Kharchenko NV, Lishchyshyna OM, ta in. *Unifikovanyy klinichnyy protokol "Nealkohol'nyy steatohepatyt"*. Nakaz MOZ Ukrayiny # 826 vid 06.11.2014 roku [Unified clinical protocol "Non-alcoholic steatohepatitis". Order of the Ministry of Health of Ukraine #826 from 06.11.2014]. Retrieved from: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukp_nsg.pdf.
13. Kharchenko NV, Lishchyshyna OM, Anokhina HA, ta in. *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh "Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky"* [Adapted clinical guidance, based on the evidence "Non-alcoholic fatty liver disease"]. 2014. [Електронне джерело]. Retrieved from: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf.
14. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64(6):1388–1402.
15. Detektorskaya LN, Zolotnitskaya RP. *Laboratornyie issledovaniya v klinike* [Laboratory research in the clinic]. Moskov: Medicine, 1987, 368 p.
- (received 27.12.2017, published online 01.04.2018)**
(одержано 27.12.2017, опубліковано 01.04.2018)

Abstract

I. H. Mudrenko,
*Sumy State University, Medical
Institute, 2 Rimskogo-Korsako-
va str., Sumy, Ukraine, 40007*

**CLINICAL PREDICTORS OF SUICIDAL BEHAVIOR
IN PATIENTS WITH DEMENTIA OF DIFFERENT TYPES**

Actuality. A wide range of psychopathological comorbid disorders, including suicidal manifestations is observed in patients with dementia. Most often are met ideational types in the form of antivital mood, thoughts. The involvement of the neurodegenerative process in autoaggression is proved.

Purpose: to study the clinical features of patients with various types of dementia with high risk of suicide.

Materials and methods. There were examined 213 people with different clinical forms of dementia (vascular, caused by Alzheimer's disease of mixed type). The clinical-anamnestic method (clinical interview, observation, collection of complaints, anamnesis), psychometric (MMSE scale, Hamilton scale, method for determining suicide risk), Method of Statistical Processing of the Results were used.

Results of the research. The article highlights the relationship between the clinical features of patients with various types of dementia and the risk of suicide. The predictors of suicide in patients with dementia of Alzheimer and non-Alzheimer types are formulated on the basis of obtained data. The most important predictors in dementia caused by Alzheimer's disease are: early onset of the disease, atypical dementia or dementia of mixed type, mild cognitive impairment, comorbid depression; in case of vascular dementia, the predictor of suicide risk (SR) is a subcortical impression of white matter of the brain (leukoencephalopathy); in the mixed type of dementia process the SR was high in combination of dementia in Alzheimer's disease with early onset and subcortical vascular dementia, signs of dementia in Alzheimer's disease with late onset and unspecified vascular dementia, atypical dementia in Alzheimer's disease and multiple myocardial vascular dementia with additional depressive and hallucinatory symptoms.

To the factors of anti-risk of suicidal behaviour in dementia as a result of Alzheimer's disease are referred: early onset of the disease, severity of dementia, additional mixed psychopathological symptoms; in case of vascular dementia – presence of delusion in the clinical picture; in mixed dementia – combination of clinical signs of dementia in Alzheimer's disease with early onset and mixed or unspecified vascular dementia, the absence of comorbid psychopathological symptoms.

The obtained data are the symptoms-targets for the prevention of suicide in patients with dementia.

Keywords: vascular dementia, mixed dementia, dementia in Alzheimer's disease, suicidal behaviour, clinical predictors.

Corresponding author: mudrenko.irina@gmail.com

Резюме**І. Г. Мудренко,***Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007***КЛІНІЧНІ ПРЕДИКТОРИ СУЇЦИДАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ У ХВОРИХ З ДЕМЕНЦІЯМИ РІЗНИХ ТИПІВ**

Мета роботи: вивчення клінічних особливостей хворих на деменції різних типів з високим ризиком суїциду.

Матеріали та методи. Обстежено 213 чоловік з різними клінічними формами деменцій (судинною, внаслідок хвороби Альцгеймера, змішаного типу). Використовувався клініко-анамнестичний метод (клінічна бесіда, спостереження, збір скарг, анамнезу), психометричний (шкала MMSE, Гамільтона, спосіб визначення суїцидального ризику (СВСР)), метод статистичної обробки результатів.

Результати дослідження. В статті висвітлено взаємозв'язок між клінічними особливостями хворих на деменції різних типів та ризиком суїциду. На підставі отриманих даних сформульовані предиктори суїциду у хворих з деменціями різних типів. До найвагоміших при деменції внаслідок хвороби Альцгеймера відносяться: ранній початок захворювання, атипова або змішаного типу деменція; легкий ступінь когнітивного дефіциту, коморбідна депресія; при судинній деменції предикторами суїцидального ризику є підкоркове враження білої речовини мозку (лейкоенцефалопатія); для змішаного типу дементного процесу суїцидальний ризик був високим при поєднанні деменції при хворобі Альцгеймера з раннім початком та підкоркової судинної деменції, ознак деменції при хворобі Альцгеймера з пізнім початком та неуточненої судинної деменції, атипової деменції при хворобі Альцгеймера та мультиінфарктної судинної деменції, при наявності додаткових депресивних та галюцинаторних симптомів.

Отримані дані є симптомами мішенями для превенції суїциду у хворих на деменції.

Ключові слова: деменція судинна, змішана, при хворобі Альцгеймера, суїцидальна поведінка, клінічні предиктори.

Резюме**И. Г. Мудренко,***Сумский государственный университет, медицинский институт, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007***КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ДЕМЕНЦИЯМИ РАЗНЫХ ТИПОВ**

Цель работы: изучение клинических особенностей больных деменции различных типов с высоким риском суицида.

Материалы и методы. Обследовано 213 человек с различными клиническими формами деменции (сосудистой, вследствие болезни Альцгеймера, смешанного типа). Использовался клинико-анамнестический метод (клиническая беседа, наблюдение, сбор жалоб, анамнеза), психометрический (шкала MMSE, Гамильтона, способ определения суицидального риска), метод статистической обработки результатов.

Результаты исследования. В статье освещены взаимосвязь между клиническими особенностями больных деменции различных типов и риском суицида. На основании полученных данных сформулированы предикторы суицида у больных с различными клиническими вариантами деменции. К наиболее значимым при деменции вследствие болезни Альцгеймера относятся: раннее начало заболевания, атипичная или смешанного типа деменция; легкая степень когнитивного дефицита, коморбидная депрессия; при сосудистой деменции предикторами суицидального риска является подкорковых впечатле-

ние белого вещества мозга (лейкоэнцефалопатия) для смешанного типа дементных процесса суицидальный риск был высоким при сочетании деменции при болезни Альцгеймера с ранним началом и подкорковой сосудистой деменции, признаков деменции при болезни Альцгеймера с поздним началом и неуточненной сосудистой деменции, атипичной деменции при болезни Альцгеймера и мультиинфарктной сосудистой деменции, при наличии дополнительных депрессивных и галлюцинаторных симптомов.

Полученные данные являются симптомами мишенями для профилактики суицида у больных деменцией.

Ключевые слова: деменция сосудистая, смешанная, при болезни Альцгеймера, суицидальное поведение, клинические предикторы.

Автор, відповідальний за листування: mudrenko.irina@gmail.com

Вступ

Деменція – синдром набутого когнітивного дефіциту, внаслідок органічного враження головного мозку. Серед найпоширеніших причин – хвороба Альцгеймера, судинні захворювання (мозковий інсульт, інфаркт). Іноді дементний процес викликають токсичне, травматичне, інфекційне ураження головного мозку, дисметаболічні захворювання [1–3].

На деменцію в світі хворіють близько 50 млн. осіб. Щорічно реєструється близько 10 млн. нових випадків. У віці понад 60 років ознаки деменції мають від 5 до 8 % населення. Деменція є основною причиною інвалідності і обмеження повсякденної активності серед осіб похилого віку [4–6].

Клінічно вона проявляється прогресуючим порушенням когнітивних (пам'ять, інтелект), вищих кіркових (читання, письмо, праксис, гнозис, мова, рахунок), поведінкових, афективних функцій. Патоморфологічно відбувається загибель нейронів внаслідок накопичення тау-протеїну в нейронах при первинних нейродегенеративних деменціях та/ або внаслідок цереброваскулярного захворювання (гіпертонічна хвороба, атеросклероз, інсульт, інфаркт). Часто зустрічаються змішані форми деменції (внаслідок поєднання нейродегенеративного та судинного процесу) [3–5, 7].

Особливий інтерес викликають коморбідні психічні розлади в клініці різних форм деменцій, які мають значний негативний вплив на якість і тривалість життя пацієнтів. Найчастіше деменції супроводжують депресія, тривога, ажитація, деліріозна сплутаність свідомості, марення [4, 5, 8–11].

Мета роботи явилось вивчення клінічних особливостей хворих на деменції різних типів з високим ризиком суїциду та виділення клінічних

предикторів ризику та антиризиків суїцидальної поведінки.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 213 хворих на деменцію, які були розділені на три групи за типом деменції: 75 пацієнтів з хворобою Альцгеймера (F 00), 73 хворих на судинну деменцію (F 01) та 60 хворих зі змішаним типом деменції (F00F01). Обстеження проводилось на базі КЗ СОР «Сумський геріатричний пансіонат для ветеранів війни та праці», КЗ СОР «Сумський обласний клінічний госпіталь для ветеранів війни», КУ «СМКЛ №4», КЗ СОР «СОКПНД ім. Співака». Використовувалась наступні методи дослідження: клінічна бесіда (збір скарг, анамнезу від хворого та його родичів), психометричний: спосіб визначення вираженості суїцидального ризику (СВСР) (В. Л. Гавенко та співавт., 2001), шкала Гамільтона для оцінки депресії (HDRS) (Hamilton M., 1967). Усі хворі були розподілені на 2 групи за наявністю чи відсутністю суїцидального ризику. Для визначення предикторів суїцидальної поведінки нами досліджувались особливості пацієнтів з високим ризиком суїциду за даними методики СВСР (> 23 балів) та наявністю суїцидальної поведінки при клініко-анамнестичному обстеженні (враховувалось наявність суїцидальних думок, антивітальних висловлювань, намірів, реальних спроб самогубства). Ці пацієнти увійшли в основну групу (з високим суїцидальним ризиком), а пацієнти без ознак суїцидальної поведінки (спроб, суїцидальних думок, висловлювань, намірів) та результатом методики СВСР (< 23 балів) – в контрольну. Так, у групі пацієнтів з хворобою Альцгеймера основну групу склали 36 хворих, контрольну групу – 39 хворих; при судинних деменціях 39 осіб увійшли у основну групу та 34 – у контрольну групу; при змішаних деменціях 30 пацієнтів



склали основну групу та 30 – контрольну групу. Всі хворі дали усвідомлену згоду на лікування. Діагностика психічних розладів проводилась у відповідності до критеріїв МКХ 10, на підставі даних результатів нейровізуалізаційного та клінічного обстеження. Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою точного методу Фішера.

Результати та їх обговорення. Серед пацієнтів з хворобою Альцгеймера в основній групі переважали пацієнти з пізнім початком (58,33 ± 10,76) %, у 27,78 % хворих основної групи була встановлена хвороба Альцгеймера змішаного типу та у 13,89 % пацієнтів визначалась деменція з раннім початком (Табл.1). В контрольній групі переважали пацієнти з раннім початком (53,85 ± 9,63) %, у 35,90 % відзначався пізній початок захворювання та у 10,26 % пацієнтів була зафік-

сована хвороба Альцгеймера змішаного типу. Слід зазначити, що у 38,89 % пацієнтів основної групи були зафіксовані додаткові депресивні симптоми та у 25 % – маячні симптоми. В контрольній групі у 33,33 % пацієнтів не були зафіксовані додаткові симптоми, у 30,77 % були зафіксовані маячні симптоми, у 20,51 % – змішані симптоми та у 15,38 % – депресивні симптоми. Також аналізувалась вираженість деменції. У пацієнтів основної групи в 38,89 % випадків був зафіксований легкий рівень вираженості деменції, у 36,11 % – тяжкий та у 25,00 % хворих рівень вираженості деменції був помірним. У більшості хворих контрольної групи був встановлений тяжкий рівень вираженості деменції (53,85 ± 9,63) %, у 30,77 % – помірний рівень та лише у 10,26 % пацієнтів спостерігався легкий рівень вираженості деменції.

Таблиця 1 – Представленість пацієнтів з хворобою Альцгеймера

Найменування показників		Основна група	Контрольна група
		% ± m %	
Деменція при хворобі Альцгеймера	F00.0*	13,89 ± 3,68	53,85 ± 9,63
	F00.1*	58,33 ± 10,76	35,90 ± 7,56
	F00.2*	27,78 ± 6,74	10,26 ± 2,56
	F00.9	0	0
Вираженість деменції	легка*	38,89 ± 8,69	10,26 ± 2,56
	помірна	25,00 ± 6,19	30,77 ± 6,74
	тяжка*	36,11 ± 8,25	53,85 ± 9,63
Додаткові симптоми	без додаткових симптомів	25,00 ± 6,19	33,33 ± 7,16
	маячні	25,00 ± 6,19	30,77 ± 6,74
	галюцинаторні	0	0
	депресивні*	38,89 ± 8,69	15,38 ± 3,72
	змішані*	0	20,51 ± 4,81

Умовні позначення: * – вірогідність розбіжностей на рівні $p \leq 0,05$

Був проведений статистичний аналіз, який показав, що хворих з раннім початком деменції було більше в контрольній групі ($p \leq 0,00025$, ДК = 5,88, МІ = 1,18), у той час коли у хворих основної групи переважали пацієнти з пізнім початком хвороби ($p \leq 0,05$, ДК = -2,11, МІ = 0,24) та хворі зі змішаним типом деменції при хворобі Альцгеймера ($p \leq 0,05$, ДК = -4,33, МІ = 0,38). Також було встановлено, що легкий рівень вираженості деменції переважав у пацієнтів основної групи ($p \leq 0,005$, ДК = -5,79, МІ = 0,83), в контрольній групі – пацієнти з тяжким рівнем вираженості деменції ($p \leq 0,05$, ДК = 1,74, МІ = 0,15). Серед додаткових симптомів також були встановлені вірогідні розбіжності, що полягали в переважанні депресивних симптомів у пацієнтів ос-

новної групи ($p \leq 0,01$, ДК = -4,03, МІ = 0,47) та змішаної симптоматики у пацієнтів контрольної групи ($p \leq 0,005$).

Серед хворих з судинною деменцією в основній групі у 33,33 % пацієнтів була встановлена підкіркова судинна деменція, у 25,64 % пацієнтів – мультиінфарктна, у 15,38 % пацієнтів була встановлена деменція з гострим початком, змішана (15,38 ± 3,72) % та не уточнена деменції (15,38 ± 3,72) % (Табл.2). В контрольній групі переважали пацієнти з мультиінфарктною деменцією (38,24 ± 9,11) %, у 23,53 % пацієнтів була встановлена деменція з гострим початком, у 14,71 % деменція була не уточнена, та у 11,76 % пацієнтів була зафіксована підкіркова та змішана судинна деменція.

Таблиця 2 – Представленість хворих на судинну деменцію

Найменування показників		Основна група	Контрольна група
		% ± m %	
Судинна деменція	F01.0.	15,38 ± 3,72	23,53 ± 6,24
	F01.1.	25,64 ± 5,82	38,24 ± 9,11
	F01.2.*	33,33 ± 7,16	11,76 ± 3,35
	F01.3	15,38 ± 3,72	11,76 ± 3,35
	F01.8	0	0
	F01.9	15,38 ± 3,72	14,71 ± 4,12
Вираженість деменції	легка	20,51 ± 4,81	26,47 ± 6,88
	помірна	51,28 ± 9,42	41,18 ± 9,57
	тяжка	28,21 ± 6,29	32,35 ± 8,06
Додаткові симптоми	без додаткових симптомів	33,33 ± 7,16	47,06 ± 10,38
	маячні*	5,13 ± 1,31	23,53 ± 6,24
	галюцинаторні	5,13 ± 1,31	0
	депресивні	28,21 ± 6,29	17,65 ± 4,85
	змішані	23,08 ± 5,33	11,76 ± 3,35

Умовні позначення: * – вірогідність розбіжностей на рівні $p \leq 0,05$

В основній групі хворих переважали пацієнти без наявності додаткових симптомів (33,33 ± 7,16) %, але у 28,21 % пацієнтів відзначались депресивні та у 23,08 % – змішані додаткові симптоми. В контрольній групі також переважали пацієнти без наявності додаткових симптомів (47,06 ± 10,38) %, але у 23,53 % пацієнтів була зафіксована маячна симптоматика, у 17,65 % – депресивна та у 11,76 % – змішана додаткова симптоматика. При аналізі рівня вираженості деменції було встановлено, що у більшості пацієнтів основної групи переважав помірний рівень вираженості деменції (51,28 ± 9,42) %, у 28,21 % – тяжкий рівень та у 20,51 % – легкий рівень вираженості деменції. В контрольній групі у 41,18 % хворих був встановлений помірний рівень вираженості деменції, у 32,25 % – тяжкий та у 26,47 % – легкий рівень вираженості деменції.

Статистичний аналіз отриманих даних дозволив встановити, що пацієнтів з підкорковою судинною деменцією було більше в основній групі ($p \leq 0,025$, ДК = -4,52, МІ = 0,49), у той час коли в контрольній групі було більше пацієнтів з додатковою маячною симптоматикою ($p \leq 0,025$, ДК = -6,62, МІ = 0,61).

У пацієнтів зі змішаною деменцією в основній групі переважали хворі, у яких була виставлена змішана деменція, що характеризувалась поєднанням діагнозів «Деменція при хворобі Альцгеймера з раннім початком» та «Підкоркова судинна деменція» (33,33 ± 9,39) %, також серед пацієнтів зі змішаною деменцією в основній групі

пі були хворі з деменцією, обумовленою поєднанням деменції з пізнім початком при хворобі Альцгеймера та підкорковою (16,67 ± 5,25) %, мультиінфарктною (16,67 ± 5,25) % та неуточненою судинною деменцією (16,67 ± 5,25) % (Табл.3). Також у 16,67 % пацієнтів було встановлено поєднання атипової деменції при хворобі Альцгеймера та мультиінфарктної судинної деменції.

У контрольній групі переважали пацієнти з змішаною деменцією, що полягала у поєднанні деменції при хворобі Альцгеймера з раннім початком та змішаною судинною (20,00 ± 6,17) % і неуточненою судинною деменцією (20,00 ± 6,17) %. Також у 20,00 % хворих був встановлений поєднаний діагноз «Деменція при хворобі Альцгеймера з пізнім початком» і «Підкоркова судинна деменція».

Аналіз наявної додаткової симптоматики дозволив встановити, що у більшості пацієнтів основної групи переважали особи з депресивними симптомами (33,33 ± 9,39) %, у пацієнтів основної групи була зафіксована також додаткова маячна (16,67 ± 5,25) % та галюцинаторна (16,67 ± 5,25) % симптоматика, а також були хворі зі змішаною симптоматикою (16,67 ± 5,25) % та відсутністю додаткових симптомів (16,67 ± 5,25) %.

У більшості пацієнтів контрольної групи не спостерігались додаткові симптоми (40,00 ± 10,68) %, у 30,00 % пацієнтів були зафіксовані змішані симптоми, у 20,00 % спостерігалась додаткова маячна симптоматика та у 10,00 % пацієнтів – депресивна симптоматика.

Таблиця 3 – Представленість хворих на змішану деменцію

Найменування показників		Основна група	Контрольна група
		% ± m %	
Змішана деменція	F00.0/F01.0		0
	F00.0/F01.1	0	10,00 ± 3,27
	F00.0/F01.2*	33,33 ± 9,39	10,00 ± 3,27
	F00.0/F01.3*	0	20,00 ± 6,17
	F00.0/F01.9*	0	20,00 ± 6,17
	F00.1/F01.0	0	10,00 ± 3,27
	F00.1/F01.1	16,67 ± 5,25	10,00 ± 3,27
	F00.1/F01.2	16,67 ± 5,25	20,00 ± 6,17
	F00.1/F01.3	0	0
	F00.1/F01.9*	16,67 ± 5,25	0
	F00.2/F01.1*	16,67 ± 5,25	0
	F00.2/F01.2	0	0
	F00.2/F01.3	0	0
	F00.2/F01.9	0	0
Вираженість деменції	легка	16,67 ± 5,25	20,00 ± 6,17
	помірна	50,00 ± 12,19	50,00 ± 12,19
	тяжка	33,33 ± 9,39	30,00 ± 8,66
Додаткові симптоми	без додаткових симптомів*	16,67 ± 5,25	40,00 ± 10,68
	маячні	16,67 ± 5,25	20,00 ± 6,17
	галюцинаторні*	16,67 ± 5,25	0
	депресивні*	33,33 ± 9,39	10,00 ± 3,27
	змішані	16,67 ± 5,25	30,00 ± 8,66

Умовні позначення: * – вірогідність розбіжностей на рівні $p \leq 0,05$

При змішаній деменції у досліджуваних основної групи у 50 % хворих був встановлений помірний рівень вираженості деменції, у 16,67 % – легкий та у 33,33 % – тяжкий рівень вираженості деменції. В контрольній групі у 50,00 % пацієнтів був встановлений помірний рівень вираженості деменції, у 30,00 % – тяжкий рівень та у 20,00 % – легкий рівень вираженості деменції.

Статистичний аналіз результатів продемонстрував суттєві розбіжності між пацієнтами основної та контрольної груп за клінічними ознаками. Так, було встановлено, що у пацієнтів основної групи переважали хворі з поєднанням раннього початку хвороби Альцгеймера з наявністю підкоркової судинної деменції ($p \leq 0,025$, ДК = -5,23, МІ = 0,61), у той час коли в контрольній групі хворих переважали пацієнти з поєднанням раннього початку хвороби Альцгеймера з наявністю змішаної ($p \leq 0,01$) та неуточної судинної деменції ($p \leq 0,01$). Поєднання пізнього початку деменції при хворобі Альцгеймера з неуточною судинною деменцією було пере-

важним клінічним діагнозом змішаної деменції в основній групі ($p \leq 0,025$); поєднання атипової форми хвороби Альцгеймера з мультиінфарктною формою судинної деменції також переважало серед пацієнтів основної групи ($p \leq 0,025$). Також було встановлено, що у пацієнтів основної групи переважали депресивні ($p \leq 0,025$, ДК = -5,23, МІ = 0,61) та галюцинаторні ($p \leq 0,025$) додаткові симптоми, а пацієнти контрольної групи відрізнялися більшою кількістю пацієнтів з відсутністю додаткових симптомів ($p \leq 0,05$, ДК = 3,80, МІ = 0,44).

Також проводився порівняльний аналіз між хворими з високим СР при різних типах деменцій. Так, було визначено, що пацієнти з хворобою Альцгеймера відрізнялись від хворих на судинну та змішану деменцію більшою кількістю хворих з легким рівнем вираженості деменції ($(p \leq 0,01$, ДК = 3,87, МІ = 0,57) та ($p \leq 0,05$, ДК = 3,68, МІ = 0,41) відповідно), у той час коли при судинних та змішаних деменціях було більше пацієнтів з помірним рівнем вираженості деменції ($(p \leq 0,01$, ДК = 3,12, МІ = 0,41) та ($p \leq$

0,025, ДК = -3,01, МІ = 0,38) відповідно). Серед додаткових симптомів також були встановлені розбіжності, що полягали в переважанні маячної симптоматики при хворобі Альцгеймера, ніж при судинній деменції в основній групі ($p \leq 0,01$, ДК = -6,88, МІ = 0,68), змішаної симптома-

тики – у пацієнтів з судинною та змішаною деменцією у порівнянні з хворобою Альцгеймера ($p \leq 0,01$), а також переважання галюцинаторних додаткових симптомів серед пацієнтів зі змішаним типом деменції у порівнянні з хворобою Альцгеймера ($p \leq 0,01$).

Висновки

Були встановлені клінічні фактори ризику та анти ризику суїцидальної поведінки при різних типах деменції.

а) при хворобі Альцгеймера клініко-діагностичними ознаками СР є:

- деменція при хворобі Альцгеймера з пізнім початком (ДК = 2,11);
- деменція при хворобі Альцгеймера атипова або змішаного типу (ДК = 4,33);
- легкий рівень вираженості деменції (ДК = 5,79);
- наявність додаткових депресивних симптомів (ДК = 4,03).

Клініко-діагностичними ознаками відсутності СР при хворобі Альцгеймера є:

- деменція при хворобі Альцгеймера з раннім початком (ДК = 5,88);
- тяжкий рівень вираженості деменції (ДК = 1,74);
- наявність додаткової змішаної симптоматики.

б) при судинній деменції клініко-діагностичною ознакою СР є наявність підкоркової судинної деменції (ДК = 4,52). Наявність додаткової маячної симптоматики є клініко-

діагностичною ознакою відсутності СР при судинній деменції.

в) при змішаній деменції клініко-діагностичними ознаками СР є:

- поєднання клінічних ознак деменції при хворобі Альцгеймера з раннім початком та підкоркової судинної деменції;
- поєднання клінічних ознак деменції при хворобі Альцгеймера з пізнім початком та не уточненої судинної деменції;
- поєднання клінічних ознак атипової деменції при хворобі Альцгеймера та мультиінфарктною судинною деменцією;
- наявність додаткових депресивних та галюцинаторних симптомів (ДК = 5,23).

Клініко-діагностичними ознаками відсутності СР при змішаній деменції є:

- поєднання клінічних ознак деменції при хворобі Альцгеймера з раннім початком та змішаної та не уточненої судинної деменції;
- відсутність додаткової симптоматики (ДК = 3,80).

Отже, отримані дані слід враховувати при проведенні діагностики СР у пацієнтів з різними типами деменцій.

References (список літератури)

1. Solomenchuk TM. [The problem of vascular dementia in general medical practice: rational antihypertensive therapy as a priority direction of treatment]. *Arterial hypertension*, 2012;1(21): 9–15.
2. Rizzi L. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types . *BioMed Research International*, 2014;3:2. Retrieved from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/908915/>
3. World Health Organization, Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority. Retrieved from: http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/.
4. Mudrenko IH. [Modern views on socio-psychological, clinical and psychopathological patterns of suicidogenesis in dementia and methods of medical and social assistance]. *Psykhatriya, nevrolohiya ta medychna psykhohiia*, 2017;2(8): 33–42.
5. Lyubov EB, Enaliev IR, Kryuchenkova TP. [Clinical-epidemiological, pharmacoepidemiological and economic aspects of senile dementia]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2010;3: 33–38.
6. Levin OS. *Diagnostika i lecheniye dementsii v klinicheskoy praktike* [Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice]. М.: Medpress Publ., 2010. p. 256.
7. Mishchenko TS, Zdesenko IV. [Clinical and pathogenetic features of development of various forms of dementia]. *Ukrayins'kyi visnyk psikhonevrolohiyi*, 2014; (81): 15–19.

8. Saiko DYU. [Features of the clinic and regularities of the formation of mental disorders in Parkinson's disease]. *Ukrayins'kyi visnyk psyhonevrolohiyi*, 2012; 3 (72): 54–58.
 9. Mudrenko IH. [Pharmacological correction of depressive symptoms in patients with different clinical variants of dementia]. *Ukrayins'kyi visnyk psyhonevrolohiyi* .2017; 3 (92): 49–54.
 10. Mudrenko IH. [Factors of suicidal behavior in patients with dementia]. *Medychna psykholohiya*.2017; 3 (47): 53–57.
 11. Mudrenko IH. [The efficacy of cognifen in the treatment of dementia. *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya*. 2017;81(12): 409–421.
- (received 31.12.2017, published online 01.04.2018)**
- (одержано 31.12.2017, опубліковано 01.04.2018)**

Abstract

V. F. Orlovsky,
L. B. Vynnychenko,
N. V. Demikhova,
O. G. Gayvoronska,
R. V. Bezsmertna,
*Sumy State University, Medical
Institute;
Municipal Institution Sumy City
Clinical Hospital №1*

**FEATURES OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA
COURSE IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR EVENTS**

An increased risk of developing cardiovascular complications was found in patients with community-acquired pneumonia (CAP). The literature review suggests that pneumococcal pneumonia, elder age, renal insufficiency, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and insulin-dependent diabetes mellitus are risk factors for cardiovascular events (CVE) in patients with pneumonia. The purpose of this study was to identify the peculiarities of the course of pneumonia in patients with CAP, to establish additional factors that lead to CVE.

A prospective study was conducted in 420 patients who were treated in the pulmonary and therapeutic departments of the Sumy Clinical Hospital No 1. Among them, men were 241 (57 %), women were 179 (43 %). The average age of patients was 56.1 ± 18.5 . We evaluated the incidence of CVE, such as acute pulmonary edema, new cases and worsening of cardiac arrhythmias and worsening of chronic heart failure in patients with CAP. Patients with CVE were compared with those who did not have such events to identify additional factors that increase or reduce the risk of such complications.

The results of our research showed that CVE occurred in 51 (13 %) hospitalized patients with CAP. CVE in patients with CAP were more likely to occur in persons older than 65 years of age with atrial fibrillation (AF), hyperlipidemia and late admission. The most commonly in patients with CAP in combination with hyperlipidemia worsened the course of chronic heart failure (CHF). With a high pneumonia severity index (PSI), there is a high risk of pulmonary edema. Both risk factors, hyperlipidemia and high ITP, contribute almost equally to the onset of arrhythmia. The duration of treatment for patients with CVE was statistically higher, however, the early outcomes of patients with and without CVE did not differ statistically. Statins are drugs that improve the prognosis of patients with NF in combination with CVD.

Keywords: community-acquired pneumonia, cardiovascular events, atrial fibrillation, hyperlipidemia.

Corresponding author: luvynnychenko@gmail.com

Резюме

**В. Ф. Орловський,
Л. Б. Винниченко,
Н. В. Деміхова,
О. Г. Гайворонська,
Р. В. Безсмертна,**

*Сумський державний університет, медичний інститут,
вул. Римського-Корсакова, 2,
м. Суми, Україна, 40007;
Комунальний заклад Сумська
міська клінічна лікарня №1,
вул. 20 років Перемоги, 13,
м. Суми, Україна, 40021*

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ
У ХВОРИХ З СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ПОДІЯМИ**

Підвищений ризик розвитку серцево-судинних ускладнень був виявлений у хворих на негоспітальну пневмонію (НП). Дані огляду літератури дають можливість припустити, що пневмококові пневмонії, старший вік, ниркова недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та інсулінозалежний цукровий діабет є факторами ризику виникнення серцево-судинних подій (ССП) у хворих з пневмоніями. Метою даного дослідження було виявити особливості перебігу пневмоній у пацієнтів з ССП, встановити додаткові чинники, що спричиняють ССП. Було проведено проспективне дослідження 420 пацієнтів, що лікувались в пульмонологічному та терапевтичному відділеннях КУ Сумської міської клінічної лікарні №. 1. Серед них чоловіків 241 (57 %), жінок 179 (43 %). Середній вік хворих склав $56,1 \pm 18,5$. Оцінювали частоту розвитку ССП таких як гострий набряк легень, нові випадки та погіршення перебігу серцевої аритмії й хронічної серцевої недостатності ХСН під час госпіталізації пацієнтів з НП. Пацієнти, що мали ССП, порівнювались з такими, що не мали таких подій, для встановлення додаткових чинників, які підвищують або зменшують ризик таких ускладнень. Результати наших досліджень показали, що ССП мали місце у 51 (13 %) госпіталізованих хворих з НП. ССП у хворих на НП в більшій мірі мали місце у осіб, старших від 65 років з ФП, гіперліпідемією та пізньою госпіталізацією. Найбільш часто у хворих на НП в поєднанні з гіперліпідемією погіршувався перебіг ХСН. При високому індексі тяжкості пневмонії (ІТП) спостерігається високий ризик виникнення набряку легень. Обидва фактори ризику, гіперліпідемія та високий ІТП, майже в однаковій мірі сприяють виникненню аритмії. Тривалість лікування пацієнтів з ССП була статистично вищою, проте ранні наслідки НП у осіб з ССП та без них статистично не відрізнялись. Статини є препаратами, що покращують прогноз хворих на НП в поєднанні з ССП.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, серцево-судинні події, фібриляція передсердь, гіперліпідемія.

Резюме

**В. Ф. Орловский,
Л. Б. Винниченко,
Н. В. Демихова,
О. Г. Гайворонская,
Р. В. Безсмертная,**

*Сумский государственный университет, медицинский институт, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007;
КУ Сумская городская клиническая больница №1, ул. 20 лет Победы, 13, г. Сумы, Украина, 40021*

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ
СОБЫТИЯМИ**

Повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений обнаружено у пациентов с внебольничной пневмонией (ВБН). Обзор литературы по этому вопросу дает возможность предположить, что пневмококковые пневмонии, пожилой возраст, почечная недостаточность, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), инсулинозависимый сахарный диабет – факторы риска возникновения сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных с ВП. Целью нашего исследования было изучить особенности течения ВП у пациентов с СССР, определить дополнительные факторы, которые способствуют развитию СССР. Проведено проспективное исследование 420 пациентов, которые лечились в пульмонологическом и терапевтическом отделениях Комунального учреждения

Сумской городской клинической больницы №1. Среди них мужчин 241 (57 %), женщин 179 (43 %). Средний возраст больных составил $56,1 \pm 18,5$. Оценивали частоту развития ССС таких как острый отек легких, новые случаи и ухудшения течения сердечных аритмий и случаи ухудшения течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) во время госпитализации пациентов с ВП. Пациенты с ССС сравнивались с теми, которые не имели таких событий, для установления дополнительных факторов, которые повышают или снижают риск этих событий. Результаты наших исследований показали, что ССС имеют место у 51 (13 %) госпитализированных больных с ВП. ССС в большей мере наблюдались у людей, старше 65 лет с фибрилляцией предсердий (ФП), гиперлипидемией и поздней госпитализацией. Наиболее часто у больных с ВП в сочетании с гиперлипидемией ухудшалось течение ХСН. При высоком индексе тяжести пневмонии (ИТП) наблюдался высокий риск возникновения отека легких. Оба фактора риска, гиперлипидемия и высокий ИТП, почти в одинаковой мере способствуют возникновению аритмий. Длительность лечения пациентов с ССС была статистически выше, но ранние последствия ВП у лиц с ССС и без них статистически не отличались. Статины являются препаратами, которые улучшают прогноз больных с ВП в сочетании с ССС.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, сердечно-сосудистые события, фибрилляция предсердий, гиперлипидемия.

Автор, відповідальний за листування: luvynnychenko@gmail.com

Вступ

Пневмонія – захворювання, що може мати тяжкий перебіг, спричинити різні ускладнення і, навіть, призвести до смерті хворого. Частіше всього причинами несприятливого прогнозу пневмоній є ССП. В літературі є дані про підвищений ризик інфаркту міокарда у пацієнтів з пневмоніями [1]. ССП частіше трапляються у пацієнтів похилого віку і у тих, хто має в анамнезі хронічні серцево-судинні захворювання (ССЗ) [2,3]. В групу ризику щодо ССП входять також хворі з пневмококовою пневмонією [4], тяжким перебігом захворювання [5], хворі з хронічною нирковою недостатністю, ХОЗЛ [6] та інсулінозалежним цукровим діабетом [7]. В деяких дослідженнях для пом'якшення перебігу ССЗ у пацієнтів з пневмоніями призначали інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), бета блокатори, статини, проте в жодному з досліджень не враховувався зв'язок прийому ліків з ССП. Як результат, метою нашого дослідження було вивчення особливостей перебігу пневмоній з ССП та з'ясування додаткових чинників ризику чи захисних факторів, що впливають на ССП у хворих з пневмонією.

Метою дослідження було виявити особливості перебігу НП у пацієнтів з ССП, встановити додаткові чинники, що сприяють ССП.

Матеріали та методи дослідження

Було проведено проспективне дослідження 420 пацієнтів з НП, що знаходились на лікуванні в пульмонологічному та терапевтичному відділеннях КУ Сумської міської клінічної лікарні №. 1 протягом 2016р. Серед них чоловіків 241 (57 %), жінок 179 (43 %). Середній вік хворих склав $56,1 \pm 18,5$ років (табл.1). Базові характеристики досліджуваних хворих наведені в таблиці 1.

Оцінювали частоту розвитку ССП таких як гострий набряк легенів, погіршення перебігу серцевої аритмії (або наявність такої, що вперше виникла) та хронічної серцевої недостатності (ХСН). В подальшому пацієнти, що мали ССП порівнювались з такими, що їх не мали для встановлення додаткових чинників, які підвищують або зменшують ризик таких ускладнень. Порівнювали вік, стать, історію ССЗ до виникнення пневмонії, паління, сімейний анамнез, використання серцево-судинних лікарських засобів (антикоагулянтів – варфарину; антиагрегантів – аспірину; альтернатив-

ніх антиагрегантів – клопідогрелю, тиклопідину; бета-блокаторів; інгібіторів АПФ ; статинів), роду та види інфікування бактеріями, початок емпіричної терапії амінопеніцилінами (амоксиклав, амоксицилін), цефалоспоринами (цефотаксим, цефтриаксон), макролідами (азитроміцин, кларитроміцин), фторхінолонами (левофлоксацин, моксифлоксацин), тяжкості перебігу пневмонії (ІТП – індекс тяжкості пневмонії). Оцінювали також суб'єктивні, об'єктивні симптоми НП, дані клініко-лабораторних досліджень, рентгенологічного

обстеження як на початку захворювання, так і протягом лікування у стаціонарі з урахуванням позитивних та негативних змін у стані хворих зазначених груп за допомогою методів описової статистики та визначення показника хі-квадрат.

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась за допомогою пакету статистичних програм SPSS для Windows версія 11. Рівень значущості для всіх показників, що аналізувались, враховувався при $p < 0,05$.

Таблиця 1 – Базова характеристика досліджуваних пацієнтів з НП

	Хворі на НП n (%)
	(n = 420)
Демографічні дані	
Середній вік /років	66,2 ± 14,3
Чоловіки	241 (57)
Жінки	179 (43)
Особі, молодші 65 років	281 (67)
Особі, старші 65 років	139 (33)
Супутня патологія	
Серцево-судинні захворювання	
227 (54) – всього осіб	
ІХС	104 (25)
Фібриляція передсердь	63 (15)
Артеріальна гіпертензія	172 (41)
ХСН І ст.	86 (20)
ХСН ІІ ст.	88 (21)
Інші захворювання та стани	
Гіперліпідемія	67 (16)
Цукровий діабет	67 (16)
Ожиріння	59 (14)
Кардіоваскулярні хвороби в сімейному анамнезі	63 (15)
ХОЗЛ	76 (18)
Курці більше >10 пачко-років	155 (37)
Використання кардіологічних препаратів	
Бета-блокатори	80 (19)
Інгібітори АТФ	102 (24)
Статини	75 (18 %)
Аспірин	86 (20 %)
Варфарін	41 (10 %)
Емпірична терапія антибактеріальними препаратами	
Макроліди	97 (23)
Амінопеніциліни	63 (15)
Цефалоспорини	328 (78)
Фторхінолони	315 (75)
ІТП	61,1 ± 19,6

Примітка: ІТП – індекс тяжкості пневмонії

Результати дослідження та їх обговорення

Серед досліджуваних хворих на НП 51 особа (13 %) мала принаймні одну ССП яка виникла під час госпіталізації або протягом періоду перебування в стаціонарі. Такі пацієнти склали 1-у групу і порівнювались з такими, що не мали ССП – 2-га група в кількості 369 (87 %) осіб. В цілому було зареєстровано 16 % (62 випадки) ССП, оскільки у деяких хворих їх нараховувалось декілька. Найчастіше мала місце загострення раніше діагностованої аритмії (24 особи – 39 %) (табл. 2), що супроводжувалась певною новою симптоматикою, такою як біль у грудях, посилення задишки, що клінічно відрізнялась від симптоматики пневмонії.

Таблиця 2 – Розподіл серцево-судинних подій за категоріями подій

ССП	N (%) 62
Набряк легень	4 (5)
Аритмії, що виникли вперше	12 (19)
Погіршення перебігу аритмії	24 (39)
Погіршення перебігу ХСН	22 (35)

Це були випадки ФП (всього 12 осіб: 4 – з ІХС + ХСН І-ІІ ст. та 8 – з АГ+ ІХС + ХСН І-ІІ ст., у тому числі 3 особи з інтермітуючою формою ФП), екстрасистолічної аритмії, що набула вищого функціонального класу по Лауну, ніж при госпіталізації (всього 8 осіб: 2 – з АГ, 2 – з ІХС +ХСН ІІ ст. та 4 – з АГ + ІХС + ХСН І-ІІ ст.) та атріовентрикулярної блокади (АВ) – ІІ ст. (всього 4 особи: 1 – з ІХС+ ХСН І + АВ І ст. та 3 – з АГ + ІХС + ХСН І-ІІ ст. + АВ І ст.).

Серед аритмій, що виникли вперше (12 осіб – 19 %) спостерігались: екстрасистолія (у 7-ми пацієнтів: 2 особи з АГ, 3 – з ІХС т+ ХСН І ст. та ще 3 – з АГ + ІХС + ХСН ІІ ст.), АВ блокада І ступеня (у 2-х осіб з ІХС + ГХ + ХСН І ст. та у 1-го пацієнта з ІХС +ХСН ІІ ст.), ФП (у 3-х хворих на ГХ + ІХС + ХСН ІІ ст.).

Посилення ХСН, як ми бачимо з таблиці 2, мала місце у 22 (35 %) осіб (у 10 осіб з ХСН І ст. та у 11 осіб з ХСН ІІА ст.). Дані літератури також вказують на появу нової ХСН у хворих на НП, проте ми не в змозі були її врахувати, оскільки важко провести проспективно диференційну діагностику пневмонії з симптома-

ми початкової ХСН на тлі інтоксикаційного синдрому – з одного боку, з іншого – для точної диференційної діагностики необхідно визначення натрійуретичного пептиду, який в рутинній клінічній практиці не проводиться [8, 9]. У 17 пацієнтів посилення ХСН спостерігалось вже при поступленні в стаціонар, що пояснюється безпосереднім впливом інтоксикації внаслідок запалення та у 5 – на етапі лікування в стаціонарі. Останні пацієнти, можливо, були гемодинамічно нестабільними, і проведення дезінтоксикаційної терапії призвело до гіперволемії з відповідною симптоматикою.

Набряк легень за нашими даними спостерігався у 4 хворих (у 3-х з наявністю в анамнезі ССЗ, а саме з ІХС + ФП + ХСН ІІ ст. та у 1-го на тлі інфекційно-токсичного міокардиту).

В літературі досить часто наводяться дані про підвищений ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) у пацієнтів з ССЗ на тлі НП, проте в нашому дослідженні жодного з нових випадків ІМ ми не спостерігали [1].

У хворих, що мали ССП майже в 61 % випадків (31 хворий) відзначалась пізня госпіталізація, що на $5,8 \pm 1,1$ діб ($p < 0,05$) перевищувала у хворих групи порівняння. Наявність ССП призвели до невідкладної госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) у 5 (10 %) пацієнтів: через набряк легень у 4-х та у 2-х через інфекційно-токсичний шок, тоді як лише 2 (0,2 %) пацієнта з 2-ї групи знаходились на лікуванні в останньому відділенні: через гостру ниркову недостатність на тлі інфекційно-токсичного шоку. Останні дані вказують на більш тяжкий перебіг НП у пацієнтів з ССП ($p < 0,05$).

Частіше ССП траплялися у старших осіб ($p < 0,001$), які мають серцево-судинні захворювання в анамнезі, фібриляцію передсердь ($p < 0,001$), гіпертонію ($p < 0,05$), або гіперліпідемію ($p < 0,001$). Більше того, вони частіше отримували емпіричну терапію макролідами $< 0,05$. В якості антиагрегантної терапії отримували аспірин. Також такі пацієнти приймали частіше бета-блокатори ($p < 0,05$), або інгібітори АПФ ($p < 0,01$), для лікування супутньої патології. Дані таблиці також підтверджують, що тяжкість НП була вищою на початковій стадії у таких хворих, про що свідчить значно вищий ІТП ($< 0,001$) (табл. 3).

Таблиця 3 – Базові характеристики хворих на пневмонію з і без ССП

	Пацієнти з ССП n (%)	Пацієнти Без ССП n (%)
	(n = 51)	(n = 369)
Демографічні дані		
Середній вік /років	66,2 ± 14,3	48,5 ± 13,8*
Чоловіки	31 (59)	210 (57)
Жінки	21 (41)	158 (43)
Особи, молодші 65 років	32 (63)	249 (67)
Особи, старші 65 років	27 (53)	112(30)**
ІХС	19 (37)	85 (23)
Фібриляція передсердь	18 (35)	45 (11)**
Артеріальна гіпертензія	27 (53)	145 (39)*
ХСН І ст	10 (20)	76 (20)
ХСН ІІ ст	12(24)	76 (20)
Гіперліпідемія	28 (55)	39 (11)**
Цукровий діабет	11 (22)	56 (15)*
Ожиріння	8 (16)	51 (14)
Кардіоваскулярні хвороби в сімейному анамнезі	8 (16)	55 (15)
ХОЗЛ	14 (27)	62 (17)*
Курці більше >10 пачко-років	21 (41)	134 (36)
Використання кардіологічних препаратів		
Бета-блокатори	14 (27)	66 (18)*
Інгібітори АТФ	18 (35)	84 (23) *
Статини	4 (08)	71 (20) *
Аспірин	15 (29)	71 (19) *
Варфарін	8 (16)	33 (09)
Емпірична терапія антибактеріальними препаратами		
Макроліди	19 (37)	78 (21) *
Амінопеніциліни	8 (16)	55 (15)
Цефалоспорины	39 (76)	289 (78)
Фторхінолони	40 (78)	275 (75)
ІТП	89,5 ± 17,4	74,8 ± 13,2* *

Примітка: ІТП – індекс тяжкості пневмонії; *р значення < 0,05; ** р значення < 0,001

Результати наших досліджень узгоджуються з даними літератури щодо підвищеного ризику ССП у пацієнтів старшого віку та з тяжким перебігом пневмонії [5]. Оскільки дані літератури свідчать про більш тяжкий перебіг НП в поєднанні із ССЗ у пацієнтів, які мають пневмококо-

ву етіологію захворювання [4], ми проаналізували структуру збудників НП. Всупереч останнім, статистичної різниці в етіологічному факторі ми не помітили. Ми не встановили зв'язку ССП з пневмококовою інфекцією (Табл.4).

Таблиця 4 – Структура збудників пневмонії у пацієнтів досліджуваних груп

	Пацієнти з ССП n (%) n = 51	Пацієнти Без ССП n (%) n = 369	p-значення
Пневмококи	23 (45)	170 (46)	0,267
Стрептококи	9 (17)	54 (15)	0,792
Стафілококи	3 (6)	0 (0)	0,068
Мікробні асоціації	12 (23)	107 (29)	0,072
Інші збудники	4 (9)	38 (10)	0,298

Після того, як алгоритм цілеспрямованого вибору був виконаний по всім змінним з таблиці 3, ті, що залишилися в остаточному варіанті логістичної регресійної моделі включали вік, гіперліпідемію, терапію статинами, емпіричну

терапію макролідами та тяжкість пневмонії. Однак лише гіперліпідемія та тяжкість пневмонії залишалися значними предикторами ССП, тоді як терапія статинами була пов'язана з меншим ризиком розвитку події (табл. 5).

Таблиця 5 – Результати багатовимірної логістичної регресійної моделі*

Змінні	Співвідношення шансів (95% ДІ)	p-значення
Вік	1,01 (1,00–1,02)	0,137
Гіперліпідемія	2,03 (1,35–3,07)	< 0,001
Терапія статинами	0,54 (0,35–0,86)	0,007
Емпірична терапія макролідами	0,83 (0,67–1,06)	0,089
ІТП	1,02 (1,02–1,03)	< 0,001

Примітка: 95 % ДІ – 95 % – вірогідний інтервал; ІТП – індекс тяжкості пневмонії

* Ці змінні представляють ті, що зберігаються в останній моделі логістичної регресії після виконання алгоритму цілеспрямованого вибору

В деяких дослідженнях показано підвищений ризик ССП у пацієнтів з НП в поєднанні ССЗ, які в якості емпіричної терапії приймали макролідні препарати, що пояснюється можливим подовженням інтервалу QT і виникненням таких подій при нестабільному стані пацієнтів внаслідок інфекційного синдрому [7, 8]. В інших дослідженнях показано зменшення ССП на тлі використання макролідів за рахунок вираженого протизапального, в т.ч імуномодельюючого ефекту зі стабілізацією атеросклеротичної бляшки [10]. В нашому дослідженні, після проведення багатовимірної логістичної регресійно-

го аналізу статистично значимої різниці між досліджуваними групами не знайдено. Лише у одного пацієнта з ІХС в поєднанні з АГ II ст. та ХСН I ст. що приймав макроліди та бета-блокатори спостерігалось підвищення тяжкості ХСН на тлі такікардії та синдром подовженого QT, що спонукало лікарів змінити тактику лікування пацієнта та попередити розвиток життєво небезпечної аритмії та інших ССП. В подальшому, для факторів ризику, визнаних статистично значимими в моделі остаточної регресії, ми розподілили ССП за їх типом, що відображено в таблиці 6.

Таблиця 6 – Найбільш поширені ССП за фактором ризику, що виявилися статистично значущими в моделі остаточної регресії*

Фактори ризику	Серцево-судинні події			
	Набряк легень, n (%)	Аритмії, що виникли вперше, n (%)	Погіршення перебігу аритмії, n (%)	Погіршення перебігу ХСН, n (%)
Гіперліпідемія, 28 (55 %)	4 (14)	10 (36)	3 (11)	11 (39)
ІТП, клас IV та V 42 (82 %)	13 (32)	17 (40)	6 (14)	6 (14)

Примітка: ІТП Індекс тяжкості пневмонії

*Усі значення – це кількість серцево-судинних подій за коефіцієнтом ризику (% від загальних подій для цього фактору ризику)

Дані таблиці 6 свідчать, що найбільш часто у хворих на НП в поєднанні з гіперліпідемією погіршувався перебіг ХСН. При високому ІТП спостерігається високий ризик виникнення набряку легень. Обидва фактори ризику майже в однаковій мірі сприяють виникненню аритмії.

Підвищений ризик ССП при гіперліпідемії, що було виявлено в нашому дослідженні, можливо пов'язаний з асоціацією гіперліпідемії з атеросклеротичною бляшкою, яка може бути нестабільною під час захворювання на пневмонію через інтоксикаційний та виражений запальний синдром. Стабілізація цієї бляшки шля-

хом терапії статинами, зменшує інтенсивність цитокінового каскаду і сприяє послабленню ризику ССП у таких хворих.

За даними нашого дослідження тривалість лікування хворих в групі з ССП склала $14,5 \pm 1,5$ діб, тоді як в групі порівняння – $12,5 \pm 1,6$ діб. У 2-х пацієнтів 1-ї групи з білатеральною пневмонією тривалість лікування склала більше одного місяця. Отже, тривалість лікування хворих на пневмонію з ССП є статистично вищою в порівнянні з тими, що не мали ССП ($p < 0,05$). Наслідки НП у хворих на пневмонію з і без ССП відображені в таблиці 7.

Таблиця 7 – Наслідки НП у хворих на пневмонію з і без ССП

Наслідки	Пацієнти з ССП n (%) n = 51	Пацієнти без ССП n (%) n = 369	p-значення
Одужання	48 (94)	362 (98)	0,137
Переведення в торакальне відділення	2 (4)	7 (2)	
Смерть	1 (2)	0 (0)	

Згідно з даними літератури пацієнти з ССП значно частіше вмирили під час госпіталізації або через 28 днів після прийому [8]. Результати нашого дослідження не показали статистично вірогідної різниці в наслідках НП протягом пе-

ребування в стаціонарі між досліджуваними групами. Можливо, такі пацієнти мають більш тяжкий прогноз протягом 1-го року перенесеної НП, як це було показано в інших дослідженнях [5].

Висновки

- ССП у хворих на НП в більшій мірі мали місце у осіб старших від 65 років з ФП, гіперліпідемією та пізньою госпіталізацією.
- Найбільш часто у хворих на НП в поєднанні з гіперліпідемією погіршувався перебіг ХСН. При високому ІТП спостерігається високий ризик виникнення набряку легень. Обидва фактори ризику, гіперліпідемія та високий ІТП,

майже в однаковій мірі сприяють виникненню аритмії.

- Тривалість лікування пацієнтів з ССП була статистично вищою, проте ранні наслідки НП у осіб з ССП та без них статистично не відрізнялись.
- Статини є препаратами, що покращують прогноз хворих на НП в поєднанні з ССЗ

References (список літератури)

1. Ramirez J, Aliberti S, Mirsaeidi M. et al. [Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia] *Clin Infect Dis.* 2008; 47:182–187.
2. Viasus D, Garcia-Vidal C, Manresa F et al. [Stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia] *J Infect.* 2013; 66: 27–33.
3. Lichtman JH, Fathi A, Radford MJ, et al. [Acute, severe, noncardiac conditions in patients with acute myocardial infarction]. *Am J Med.* 2006; 119: 843–850.
4. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS et al. [The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events]. *Clin Infect Dis.* 2007; 45:158–65
5. Demchuk AV. [Features of community-acquired pneumonia in patients with cardiovascular diseases]. *Ukrainian pulmonology journal.* 2015; 4: 22–26.
6. Lin SH, Perng DW, Chen CP et al. [Increased risk of community-acquired pneumonia in COPD patients with comorbid cardiovascular disease]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11:3051–3058.



7. Torres A, Blasi F, Dartois N, et al. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70:984–9.
8. Bobilev AA, Rachina SA, Koslov RS et al [Community-acquired pneumonia in the patients with chronic heart failure: features of diagnosis and treatment *Bronchopulmonologia*]. 2014; 45:23–27
9. Svanström H, Pasternak B, Hviid A et al. [Use of azithromycin and death from cardiovascular causes]. *N Engl J Med*. 2013; 368:1704–1712.
10. Schembri S, Williamson PA, Short PM. et al. [Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies]. *BMJ*. 2013; 346: 1235.

(received 14.01.2018, published online 01.04.2018)

(одержано 14.01.2018, опубліковано 01.04.2018)



УДК 616.366-003.7-089.816.6:616.381-002:579.545

Abstract

N. A. Maiura,

M. G. Kononenko,

Medical Institute, Sumy State University, Rymskogo-Korsakova str., 2, Sumy, Ukraine, 40007

CLINICAL CASE: FITZ-HUGH-CURTIS SYNDROME AS A CAUSE OF POSTCHOLECYSTECTOMY SYNDROME

Fitz-Hugh Curtis syndrome is an important and understudied factor that significantly affects the quality of life of patients. To date, there are no diagnostic standards that would enable to verify the Fitz-Hugh-Curtis syndrome. In the article on the example of a clinical case we considered the contemporary ideas about etiology and pathogenesis of Fitz-Hugh-Curtis syndrome as the causes of pain in the right upper quadrant of abdominal cavity. A 52-year woman presented with right-upper quadrant pain and digestive disorders during long time after laparoscopic cholecystectomy with no organic reason. Clinical and anamnestic features allow us to find the real reason of complaints and to use target antibacterial therapy. Widening of the ideas about the Fitz-Hugh-Curtis syndrome and orientation of general physicians and surgeons to the search for signs of generalized chlamydia is a direction of improvement of individual therapeutic and diagnostic tactics which helps to optimize the therapeutic process and avoid unnecessary surgical interventions.

Keywords: Fitz-Hugh-Curtis syndrome, perihepatitis, chlamydiosis, postcholecystectomy syndrome.

Corresponding author: n.maiura@med.sumdu.edu.ua

Резюме

Н. А. Маюра,

М. Г. Кононенко,

Медичний інститут СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: СИНДРОМ ФІТЦ-Х'Ю-КУРТІСА ЯК ПРИЧИНА ПОСТХОЛЕЦИСТЕКТОМІЧНОГО СИНДРОМУ

У статті на прикладі клінічного випадку розглянуті сучасні уявлення про етіологію та патогенез синдрому Фітц-Х'ю-Куртіса, як причини болю у правому підбер'ї. Визначені основні аспекти клініко-анамнестичної діагностики хламідійної інфекції при постхолецистектомічному синдромі, наведений приклад лікувальної тактики.

Ключові слова: синдром Фітц-Х'ю-Куртіса, перигепатит, хламідіоз, постхолецистектомічний синдром.

Резюме

Н. А. Маюра,

Н. Г. Кононенко,

Медицинский институт СумГУ, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СИНДРОМ ФИТЦ-Х'Ю-КУРТИСА КАК ПРИЧИНА ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В статье на примере клинического случая рассмотрены современные представления об этиологии и патогенезе синдрома Фитц-Хью-Куртиса, как причины боли в правом подреберье. Определены основные аспекты клинико-анамнестической диагностики хламидийной инфекции при постхолецистэктомическом синдроме, приведен пример лечебной тактики.

Ключевые слова: синдром Фитц-Хью-Куртиса, перигепатит, хламидиоз, постхолецистэктомический синдром.

Автор, відповідальний за листування: n.maiura@med.sumdu.edu.ua

Вступ

Значне поширення жовчно-кам'яної хвороби (ЖКХ), стійка тенденція до зростання її частоти зумовили високу хірургічну активність при цьому захворюванні. Впровадження малоінвазивних технологій при ЖКХ суттєво розширило можливості проведення холецистектомії. Паралельно з цим збільшилася кількість хворих з так званим постхолецистектомічним синдромом (ПХЕС), частота якого, за різними оцінками, становить від 5 до 40 % [2; 10]. Поняття об'єднує гетерогенну групу абдомінальних симптомів, які розвиваються у різні терміни після холецистектомії. Разом з цим окремі дослідження (N. Renz, M. Baur, F. Stickel, 2015) вказують, що у 5 % хворих на ПХЕС не вдається виявити об'єктивні причини виникнення хронічного больового та диспептичного синдрому, який суттєво впливає на якість життя і не усувається традиційним для ЖКХ лікуванням. Холецистектомія не ліквідує ні патофізіологічні процеси, що розвинулися внаслідок камененосійства, ні клінічні прояви хронічного запального процесу у правій підребровій ділянці [2; 10].

Фактором, який суттєво впливає на якість життя хворих з запальними захворюваннями жовчовивідних шляхів, є хламідійне ураження печінкової капсули – синдром Фітц-Х'ю-Куртіса. Епідеміологія синдрому Фітц-Х'ю-Куртіса досі детально не визначена, оскільки він здатний до мімікрії під іншу абдомінальну патологію. За даними англомовної літератури, лапароскопічне підтвердження синдрому Фітц-Х'ю-Куртіса у світовій практиці пов'язується від 4,3 % у хворих з «right upper quadrant pain» до 28 % при хірургічних втручаннях з приводу «pelvic inflammatory disease» [3; 9]. В Україні на сьогодні немає статистичної інформації щодо поширеності цього захворювання, але частота його клінічних проявів за даними одноцентрових досліджень сягає 17 % від усіх хворих зі скаргами на біль у правому підбер'ї [1; 5]. Дослідники вказують, що синдром Фітц-Х'ю-Куртіса частіше спостерігається у жінок молодого та середнього віку (від 20 до 35 років), які ведуть активне статеве життя, отже мають більше шансів на інфікування захворюваннями, що передаються статевим шляхом. При достатній настороженості лікаря захворювання легко діагностується клініко-анамнестичним ме-

тодом та передбачає лише корекцію попереднього плану лікування. Встановлення наявності генералізованої хламідійної інфекції передбачає використання таргетної антибактеріальної терапії, а у випадку інтраопераційного виявлення – додаткових хірургічних маніпуляцій, що суттєво впливають на якість життя хворих у віддалений період. Це і зумовлює актуальність зазначеної проблеми.

Огляд літератури. Синдром Фітц-Х'ю-Куртіса, як рідкісне ускладнення гонококового пельвіоперитоніту, був описаний ще у першій половині XX століття [1; 3]. Вперше на характерний біль у правій підребровій ділянці у жінок звернув увагу професор медичного університету Монтевідео (Уругвай) Carlos Stajano. У 1919 році він у своїх публікаціях детально виклав особливості синдрому, який в подальшому був названий на честь двох американських дослідників – Thomas Fitz-Hugh Jr (1934) та Arthur Hale Curtis (1930) [1; 3]. У 1982 році P. Wolner-Hanssen та співавт. [4; 8] уперше виділили культуру *Chl.trachomatis* зі спайок навколо печінки, довівши хламідійну етіологію синдрому Фітц-Х'ю-Куртіса. Цей синдром у 1970 році M. Kimball та S. Kneе описали у чоловіків [3].

Класично синдром Фітц-Х'ю-Куртіса розглядається як висхідне запалення Глісонової капсули з утворенням площинних злук між капсулою печінки, діафрагмою та очеревиною передньої черевної стінки [3]. Патофізіологічним субстратом цієї патології є хламідієасоційований псевдомембранозний глісоніт [1]. Сучасні дослідники пов'язують синдром Фітц-Х'ю-Куртіса з гіперімунною відповіддю на наявність *Chl.trachomatis*. Проте, до 15 % хворих с клінічно та лапароскопічно підтвердженим синдромом Фітц-Х'ю-Куртіса на момент дослідження не виявляють хламідій в організмі [8].

Синдром Фітц-Х'ю-Куртіса діагностують методом лапароскопії (мал.1). Спайки між діафрагмою та капсулою печінки частіше спостерігають біля правої частки (68 %) або обох часток, рідше – ізольовано навколо лівої частки. I.Bolaji та співавтори вказують, що синдром Фітц-Х'ю-Куртіса діагностують клінічно у 12,0 % хворих, при лапароскопічних втручаннях – у 13,8 %, причому частіше (3:1) у жінок [3].



Малюнок 1 – Лапароскопічна картина навколопечінкової ділянки при синдромі Фітц–Х'ю–Куртіса, спайки типу «струн скрипки» (за I. Bolaji, 2015)

Патогенез синдрому Фітц–Х'ю–Куртіса досі детально не вивчений. Є декілька припущень щодо поширення *Chlamydia trachomatis*: прямий контактний шлях, гематогенний, лімфогенний та надлишкова імунна відповідь [3; 4]. Поширенню збудника сприяють певні анатомо-фізіологічні особливості черевної порожнини, зокрема постійна циркуляція рідини з порожнини тазу по правому фланку вздовж висхідної ободової кишки до підпечінкового та піддіафрагмального простору [4; 7]. Діафрагмально-ободова зв'язка перешкоджає лівобічній циркуляції. Крім того, у правій половині діафрагми більше лімфатичних судин, ніж у лівій. Саме тому навколопечінкові спайки найчастіше спостерігаються у правій частині верхнього поверху черевної порожнини [4]. Існує інформація про супутній гострий або часто рецидивуючий аднексит, еквівалентом якого у чоловіків можна вважати уретрит. Також для обох статей характерні згадування про тривале і малоефективне лікування підгострих артритів (найчастіше колінного суглоба), що свідчить на користь теорії генералізації хламідіозу гематогенним шляхом. Втім ця симптоматика має свої хибні пояснення, розцінюється як окремі супутні захворювання, не пов'язується в єдиний симптомокомплекс та відходить на другий план через скарги, що імітують гострий або загострення хронічного холециститу, а часто й взагалі не береться до уваги [1; 3].

Синдром Фітц–Х'ю–Куртіса може перебігати за гострим або хронічним варіантом, чи безсимптомно [3].

Гострий варіант перебігу спостерігається у молодих сексуально активних жінок. Перигепатит — це ускладнення венеричної інфекції, яка вже маніфестувала. Клінічні ознаки останньої здебільшого виражені слабо. Зазвичай таким

жінкам віком від 15 до 35 років встановлюють діагноз «печінкова колька» чи «гострий холецистит». Ретроспективні дослідження свідчать: у 6 із 7 пацієнток під маскою «недіагностованого болю» ховається синдром Фітц–Х'ю–Куртіса. Лише приблизно у 2,6 % хворих, госпіталізованих з приводу гострого холециститу, діагностують хламідійний перигепатит [1].

Хронічний варіант перебігу виявляють у жінок переважно віком понад 50 років. Цих пацієнток госпіталізують з діагнозом «хронічний калькульозний холецистит». У них немає даних щодо наявності венеричних захворювань. Однак при ретельному зборі анамнезу можна отримати інформацію про перенесену і проліковану хламідійну моно- чи мікст-інфекцію багато років тому. При ультразвукографічному дослідженні у пацієнток виявляється холецистолітіаз, що є показанням до планової лапароскопічної холецистектомії. Інтраопераційно виявляється хронічно запалений жовчний міхур, в якому пальпуються конкременти. Випоту по правому фланку та в порожнині малого тазу немає, петлі кишечника без особливостей. Але у правому підбер'ї, і це характерно, візуалізуються тонкі, прозорі, без судинних включень множинні напружені глісеперитонеальні зрощення, які нагадують «струни скрипки» [5]. В патологічний процес ніколи не залучається жовчний міхур — зрощень між ним, капсулою печінки і очервиною немає, тобто відсутні ознаки перихолециститу [1]. Генез таких зрощень у багатьох хворих хірурги розцінюють помилково, вважаючи їх наслідком багаторазових нападів печінкової кольки, гострого холециститу або залишковими явищами нижньочасткової правобічної пневмонії [1].

На сьогоднішній день ще немає діагностичних стандартів, які дали би можливість верифі-

кувати синдром Фітц-Х'ю-Куртиса. Із окремих повідомлень отримується досить суперечлива інформація. Повідомляється про вірогідну кореляцію між клінічними проявами та серологічними ознаками наявності хламідійної інфекції [4]. Характерно, що після потрапляння хламідійної інфекції в організм людини специфічний IgM буде визначатися лише протягом місяця. У ті ж терміни або пізніше з'являються специфічний IgG, рівень якого залежить від тривалості та тяжкості запального процесу [8]. Виявлення високих титрів IgG свідчить про загострення хронічної хламідійної інфекції. Але таку діагностичну цінність не пов'язують з IgM, який майже повністю зникає з сироватки протягом 6-8 тижнів від початку інфекційного процесу і не продукується за наявності хронічної або рекурентної інфекції [6]. Повідомляється, що після лікування у 47 % хворих відмічається значне зниження антитіл після лікування, у 43 % – незначне зниження, а у 9,8 % – сероконверсія з діагностично вірогідним підвищенням титрів IgG до *Chl.trachomatis* (Pijura B. et al.). Персистенція антитіл після лікування може відбуватися протягом 1,5 років [6].

Лікування хворих на синдром Фітц-Х'ю-Куртиса багато в чому подібне до протоколу лікування запальних захворювань урогенітального тракту [3]. Хламідійна інфекція, як етіологічний чинник, виявляє чутливість до антибактеріальних засобів груп тетрациклінів, макролідів, сульфаніламідів, деяких хінолінів та кліндаміцину. У схему лікування показано включення засобів, що посилюють місцеву резистентність. У більшості пролікованих після таргетної терапії симптоми синдрому Фітц-Х'ю-Куртиса швидко регресують [3].

Матеріали і методи. З метою верифікації діагнозу Фітц-Х'ю-Куртиса було обстежено жінку 52 років, яка скаржилась на біль у правому підребер'ї та диспепсичні розлади. З метою оцінки стану гепатобіліарної зони хворій виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на апараті Toshiba Applio. Для лабораторного підтвердження присутності хламідійної інфекції в організмі було проведено серологічне визначення IgM та IgG до *Chlamydia trachomatis* в сироватці крові хворої імуноферментним методом. Всі дослідження проводились на базі ПП «Флоріс-С».

Клінічне спостереження. Хвора Ч., 52 років, звернулася до хірурга зі скаргами на часті напади тупого ниючого болю у правій підребро-

вій ділянці, нудоту, загальну слабкість. Точно вказати час початку захворювання не змогла. Вісім років тому хворій була проведена лапароскопічна холецистектомія з приводу загострення хронічного калькульозного холециститу. Після втручання було тимчасове полегшення, після чого скарги поновилися. Неодноразові курси лікування у гастроентеролога, дотримання дієти та режиму харчування також не призвели до очікуваного результату.

Під час збирання анамнезу про перенесені захворювання у минулому хвора відмітила, що перенесла правобічну пневмонію, але не пам'ятає коли. Про це їй повідомив хірург після лапароскопічної холецистектомії. Такий висновок був зроблений на основі того, що між капсулою печінки та діафрагмою були множинні спайки без ознак перитоніту.

При ультразвуковому дослідженні ділянки правого підребер'я виявлено нерівномірне потовщення капсули печінки (мал. 2), яке вважають [4] еквівалентом наявності глісoperитонеальних спайок. Встановлено наявність розширення холедоха до 15 мм і склеротичні зміни в його стінці за відсутності сформованих конкрементів або біліарного застою, та ретенційну кісту у ділянці лоба жовчного міхура (мал. 3).

Хворій призначене серологічне визначення IgM та IgG до *Chlamydia trachomatis*. Отримані результати: IgM – 0,8, IgG – 8,81 МО/мл ($R < 0,9$ – негативний результат; $0,9 \leq R \leq 1,1$ – сумнівний результат; $R > 1,1$ – позитивний результат).

Базуючись на протоколах Британської Асоціації Статевого Здоров'я та ВІЛ (BASHH) та Трасту Північного Лінкольншира та Гула НСЗ (NLaG) обрано схему таргетної антибіотикотерапії генералізованого хламідіозу [3]: доксицилін 100 мг та метронідазол 400 мг двічі на день протягом 14 діб, а також ретардну форму диклофенаку натрію (диклак ID) 75 мг протягом 14 діб.

Після проведеного консервативного лікування хвора відмітила суттєве полегшення стану, зникнення болю у правому підребер'ї та диспепсичних розладів. Через 6 місяців після проведеного лікування під час огляду виявляється помірна гіперестезія при пальпації у правій підребровій ділянці за відсутності скарг з боку травної системи.

Обговорення. Значна поширеність патології гепатобіліарної зони поміж населення України, а також її вплив на якість життя роблять проблему їх повноцінної діагностики та етапного

лікування з урахуванням етіопатогенетичних чинників надзвичайно актуальною. До теперішнього часу хірургами не приділялося достатньої уваги щодо специфічності спайкового процесу у верхньому поверсі черевної порожнини, переважно глісоперитонеальних зрощень. Помилкове уявлення про них як про залишкові явища перенесеної правобічної нижньочасткової пневмонії стало причиною відмови хірургів від роз-

січення цих спайок під час лапароскопічної ревізії черевної порожнини з будь-якого приводу. Втім залишення цих спайок стає причиною вкрай низького лікувального ефекту після виконаної холецистектомії, подальшого погіршення якості життя пацієнтів, їх невротизації через хронічний больовий синдром невизначеної етіології.



Малюнок 2 – Нерівномірно потовщена капсула печінки (еквівалент глісоперитонеальних спайок при синдромі Фітц-Х'ю-Куртіса)

Якщо у випадку консервативної терапії підбір антибактеріальної терапії може відбуватися емпірично та випадково включати в себе препарати, до яких чутлива *Chl.trachomatis*, то в разі хірургічного лікування загальноприйнятим методом залишається лапароскопічна холецистектомія, яка при класичному синдромі Фітц-Х'ю-Куртіса, не ускладненому супутніми захворюваннями, є одночасно надлишковою та недостатньою. Надлишковість у такому випадку полягає у видаленні жовчного міхура з мінімальними морфологічними змінами на фоні яскравої клінічної картини.

Безсумнівно, не можна категорично заперечувати класичний підхід у біліарній хірургії – холецистектомія залишається «золотим стандартом».

Інтраопераційно діагностований синдром Фітц-Х'ю-Куртіса не є причиною для відмови від запланованої холецистектомії, але й не є підставою для видалення жовчного міхура. Ця нозологічна форма потребує особливої уваги інтраопераційно у вигляді щадного розсічення глісоперитонеальних спайок та більш ретельного підбору препаратів для антибіотикотерапії у післяопераційний період. При діагностуванні ПХЕС ще не стало правилом виявлення хламідійної інфекції у верхньому поверсі черевної порожнини, як провідного чинника, що викликає больовий синдром. Досвід свідчить, що хворі з ЖКХ до чи після хірургічного лікування потребують більш детального обстеження.



Малюнок 3 – Ретенційна кіста у ділянці ложа жовчного міхура після холецистектомії у хворой з синдромом Фітц-Х'ю-Куртиса

Наявність непрямих ознак персистуючого хламідіозу (хронічні артрити, хронічний або рецидивуючий аднексит) має спонукати лікаря до проведення специфічних досліджень. Сучасні дослідники D.G. Hong et al. [41] відмічають, що діагностика та класифікація синдрому Фітц-Х'ю-Куртиса потребує нового розуміння. Розширення уявлень про синдром Фітц-Х'ю-

Куртиса, орієнтування лікарів загального профілю та хірургів на пошук ознак генералізованого хламідіозу є напрямком покращання індивідуальної лікувально-діагностичної тактики, кінцевою метою якої є оптимізація лікувального процесу з уникненням зайвих хірургічних втручань та покращенням якості життя хворих.

References (список літератури)

1. Vasylyuk SM. Syndrom Fitz-Hji-Kurtisa v hirergichnij praktyci [Fitz-Hugh-Cutris syndrome in surgical practice]. *Khirurgija Ukrainy*. 2013; 1: 100–106.
2. Palij IG, Zajika SV. Biliarnyj sladz: mozhlyvosti diagnostyky ta likuvannja [Biliary sludge: possibilities of diagnostic and treatment]. *Suchasna gastroenterologija*. 2009; 6: 90–95.
3. Bolaji II, Shirley KY. [An odyssey through Fitz-Hugh Curtis syndrome]. *J Reprod & Contr*. 2015; 26(3): 173–186.
4. van Dongen PWJ. [Diagnosis of Fitz-Hugh-Curtis syndrome by ultrasound]. *Eur J Obstetrics & Gynecology Reprod Biol*. 1993; 50: 159–162.
5. Takeuchi H, Kitade M, Sakurai A et al. [Ethiology of Fitz-Hugh and Curtis syndrome?]. *Fertil Steril*. 2006; 85(2): 533–534.
6. Pijura B, Sarov B, Sarov I. [Persistence of antichlamydial antibodies after treatment of acute salpingitis with doxycycline]. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biology*. 1993; 48: 117–121.
7. Reichert JA, Valle R.F. [Fitz-Hugh-Curtis Syndrome. A laparoscopic approach]. *JAMA*. 1976; 236(3): 266–268.

8. Ris HW. [Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis Syndrome)]. *J Adol Healthcare*. 1984; 5: 272-275.
9. Risser WL, Risser JM, Benjamins LJ, Feldmann JM. [Incidence of Fitz-Hugh-Curtis syndrome in adolescents who have pelvic inflammatory disease]. *J Pediatr and Adolesc Gynecol*. 2007; 20: 179-180.

10. Schofer JM. [Biliary causes of postcholecystectomy syndrome]. *J Emerg Med*. 2010; 39(4): 406-410.

(received 18.01.2018, published online 01.04.2018)

(одержано 18.01.2018, опубліковано 01.04.2018)

Abstract

O. Kadykova,

Kharkiv National Medical University, 4 Nauky ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

DIFFERENTIAL APPROACH TO THE USE OF STANDARD THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND OBESITY

Introduction. Coronary artery disease and obesity have many common pathogenic mechanisms that lead to the development and growth of heart failure severity. Previous studies have indicated that the attention of scientists was focused on the study of the role of polymorphisms of genes at the pathogenesis of cardiovascular diseases and associated conditions. In particular, a number of studies have found that certain genotypes of polymorphisms of genes associated with neurohumoral activation, endothelial dysfunction, immune inflammation and adipocytokine and lipid metabolism disorders are associated with the pathogenesis of heart failure. There is evidence that the efficacy of treatment in patients with cardiovascular pathology depends, in particular, on genomic polymorphisms. At the same time, work in this direction is quite contradictory and the association of genetic polymorphisms with therapeutic efficacy in them is significantly different in different populations, which leads to the continuation of research in this direction.

The aim of the study. To evaluate the influence of different schemes of standard therapy of heart failure in patients with coronary artery disease and obesity with unfavorable genotypes of polymorphisms of genes and, in case of obtaining the likely differences, to develop differentiated treatment of this cohort of patients.

Materials and methods. As a result of randomization, two subgroups of observation were formed: 1 subgroup – 22 patients with coronary artery disease and obesity with unfavorable combinations of genotypes receiving enalapril in a daily dose of 20 mg, carvedilol in a daily dose of 50 mg and spironolactone in a dose of 50 mg per day; 2 subgroups – 20 patients with adverse combination of genotypes, patients with coronary artery disease and obesity who received lisinopril in a daily dose of 20 mg, nebivolol in a daily dose of 10 mg and eplerenone in a dose of 50 mg per day. The effect of therapy on the state of carbohydrate, lipid metabolism, anthropometric and cardiohaemodynamic indices was investigated.

Results and discussion. The study showed positive influence of standard therapy on indexes. There was a significant decrease in the levels of systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate in both subgroups. In the analysis of the effect of selected therapy on carbohydrate metabolism rates, no significant deviations were detected. A study of lipid profile in both subgroups after treatment an increase antiatherogenic fraction of high-density lipoproteins and decreasing levels proatherogenic triglycerides, low-density lipoproteins, very low-density lipoproteins and atherogenic factor. The study of changes in the parameters of cardiohaemodynamics demonstrated that

the normalization of morpho-functional parameters of the heart was observed on the background of treatment, which was manifested by the decrease of end-systolic volume, end-diastolic volume, end-systolic size, end-diastolic size, mass of myocardium of left ventricular, and an increase of ejection fraction in both subgroups.

Conclusions. In short, analysis of the dynamics of indicators in patients with coronary artery disease and obesity with adverse combinations of genotypes showed that as a result of complex therapy there was an improvement in clinical picture, lipid profiles and cardiohaemodynamic indexes. At the same time, there was no significant difference in the shifts in the indices when different treatment schemes were used.

Keywords: heart failure, coronary heart disease, obesity, standard therapy, adverse combination of genotypes.

Corresponding author: kadykova.olga1985@gmail.com

Резюме

О. І. Кадикова,

Харківський національний
медичний університет, проспект
Науки, 4, м. Харків, Україна,
61022

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВИКОРИСТАННЯ СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

У статті проведено оцінку впливу різних схем стандартної терапії хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з несприятливими генотипами поліморфізмів генів. Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих з ішемічною хворобою серця й ожирінням, серед яких виділено 42 пацієнта з поєднанням несприятливих генотипів. У результаті рандомізації було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 22 хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з несприятливими комбінаціями генотипів, які отримували еналаприл у добовій дозі 20 мг, карведілол у добовій дозі 50 мг та спіронолактон у дозі 50 мг на добу; 2 підгрупа – 20 пацієнтів із несприятливими комбінаціями генотипів, хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння, які отримували лізіноприл у добовій дозі 20 мг, небівалол у добовій дозі 10 мг та еплеренон у дозі 50 мг на добу. Досліджувався вплив терапії на стан вуглеводного, ліпідного обміну, антропометричні та кардіогемодинамічні показники. Аналіз динаміки показників у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з несприятливими комбінаціями генотипів показав, що в результаті проведення комплексної терапії спостерігалось поліпшення клінічної картини, показників ліпідного профілю та кардіогемодинаміки. При цьому достовірна різниця зсувів показників при застосуванні різних схем лікування не була відзначена.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, ожиріння, стандартна терапія, несприятливі комбінації генотипів.

Резюме**О. И. Кадыкова,***Харьковский национальный медицинский университет, проспект Науки, 4, г. Харьков, Украина, 24089***ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ**

В статье проведена оценка влияния различных схем стандартной терапии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением с неблагоприятными генотипами полиморфизмов генов. С целью исследования проведено комплексное обследование 222 больных ишемической болезнью сердца и ожирением, среди которых выделено 42 пациента с сочетанием неблагоприятных генотипов. В результате рандомизации были сформированы две подгруппы наблюдения: 1 подгруппа – 22 больных ишемической болезнью сердца и ожирением с неблагоприятными комбинациями генотипов, которые получали эналаприл в суточной дозе 20 мг, карведилол в дозе 50 мг и спиронолактон в дозе 50 мг в сутки; 2 подгруппа – 20 пациентов с неблагоприятными комбинациями генотипов, больных ишемической болезнью сердца и ожирением, получавших лизиноприл в дозе 20 мг, небивалол в суточной дозе 10 мг и эплеренон в дозе 50 мг в сутки. Исследовалось влияние терапии на состояние углеводного, липидного обмена, антропометрические и кардиогемодинамические показатели. Анализ динамики показателей у больных ишемической болезнью сердца и ожирением с неблагоприятными комбинациями генотипов показал, что в результате проведения комплексной терапии наблюдалось улучшение клинической картины, показателей липидного профиля и кардиогемодинамики. При этом достоверная разница сдвигов показателей при применении различных схем лечения не была отмечена.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, ожирение, стандартная терапия, неблагоприятные комбинации генотипов.

Автор, відповідальний за листування: *kadykova.olga1985@gmail.com*

Вступ

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – є актуальною проблемою сучасної медицини, що значно частіше спостерігається у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) за умов коморбідності з ожирінням. ІХС й ожиріння мають багато спільних патогенетичних механізмів, що призводять до розвитку та наростання тяжкості ХСН.

Сьогодні велика увага науковців прикута до вивчення ролі поліморфізмів генів у патогенезі серцево-судинних захворювань і пов'язаних з ними станів. Зокрема, у ряді робіт встановлено, що з патогенезом ХСН пов'язані деякі генотипи поліморфізмів генів, асоційованих з нейрогуморальною активацією, ендотеліальною дисфункцією, імунним запаленням і порушеннями ади-поцитокінового та ліпідного обмінів [1–8].

Існують дані про те, що ефективність лікування у хворих із серцево-судинною патологією залежить, зокрема, від поліморфізмів генів [9–11]. При цьому роботи у зазначеному напрямку досить суперечливі та наведені в них асоціації генетичних поліморфізмів з ефективністю терапії істотно відрізняються у різних популяціях, що обумовлює продовження досліджень у цьому напрямку.

Мета – оцінити вплив різних схем стандартної терапії хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з несприятливими генотипами поліморфізмів генів та, у разі отримання вірогідних відмінностей, розробити диференційоване лікування даної когорти хворих.

Матеріали та методи. Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих з

ІХС й ожирінням, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні №27, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Групу порівняння склали 115 хворих на ІХС з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. У дослідження не включали хворих з важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз встановлювався у відповідності з діючими наказами МОЗ України [12,13].

У дослідженні визначали антропометричні показники об'єм талії (ОТ) та об'єм стегон (ОС), ОТ/ОС, об'єм шиї (ОШ), зріст, індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою (індекс Кетле): вага(кг)/ріст (м²).

Із метою контролю вуглеводного обміну визначали рівень глюкози глюкозооксидантним методом, визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у цільній крові проводили фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно до доданої інструкції.

Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом із використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT виробництва фірми «Monobind» (США). Інсулінорезистентність визначалася за моделлю HOMA-IR = концентрація інсуліну (мкОД/мл) х глюкоза (ммоль/л)/22,5.

Дослідження параметрів ліпідного обміну включало визначення загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ферментативним методом за допомогою наборів реагентів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина), «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина). Вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою Friedewald W. T.: ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ХСЛПВЩ + ТГ/2,22), де ТГ/2,22 – це вміст холестерину в складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою Клімова А. М.: КА = (ЗХС – ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ.

Дослідження алейних поліморфізмів Met235Thr гена ангіотензиногена (АТГ),

Gln27Glu гена β₂-адренорецепторів, G-308A гена фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α), Arg223Gln гена лептину проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичної детекцією результатів із використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ); алейних поліморфізмів Glu298Asp гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), C-174G гена інтерлейкіну (ІЛ-6), гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності (OLR1) – з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ЗАО «Синтол» (РФ). Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$). Дослідження проводились у молекулярно-генетичному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Ехокардіографічне дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М-режимі визначали такі параметри лівого шлуночка (ЛШ): кінцевий діастолічний розмір (КДР) (мм), кінцевий систолічний розмір (КСР) (мм), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) (мм), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (мм). Кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) (см³) ЛШ обчислювали за методом Simpson (1991), після чого обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою (Devereux R. і співавт., 1986): $1,04 \times [(ТМШП + ТЗСЛШ + КДР)^3] - [КДР]^3 - 13,6$. Також визначали розмір лівого передсердя (ЛП) (см) та аорти (см). Діастолічна функція ЛШ (ДДЛШ) досліджувалася шляхом реєстрації доплерівського трансмітрального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е) (см/с) і пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А) (од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (iVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв (Алехин М. Н., Седов В. П., 1996). Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

У ході дослідження вже встановлено, що незалежними предикторами виживання пацієнтів з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння, за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса є наступні генотипи: Т/Т поліморфного

локусу M235T гена АТГ, А/А поліморфного локусу G-308A гена ФНП- α , G/G поліморфного локусу C-174G гена ІЛ-6, G/G поліморфного локусу Glu298Asp гена eNOS, C/C поліморфного локусу A/C гена OLR1, G/G поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів, G/G поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину. Тому було вирішено оцінити ефективність використання стандартної терапії з урахуванням генетичних поліморфізмів.

У процесі дослідження встановлено, що серед 222 пацієнтів із ІХС й ожирінням 72 хворих мали генотип T/T поліморфного локусу M235T гена АТГ, 77 – G/G генотип поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів, 58 – A/A генотип поліморфного локусу G-308A гена ФНП- α , 131 – G/G генотип поліморфного локусу C-174G гена ІЛ-6, 109 – G/G генотип поліморфного локусу Glu298Asp гена eNOS, 79 – C/C генотип поліморфного локусу A/C гена OLR1 і 108 – G/G генотип поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину. Поєднання всіх несприятливих генотипів спостерігалось у 42 хворих з ІХС й ожирінням.

Нами проведено порівняльний аналіз ефективності різних модулаторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем: іАПФ (еналаприл, лізіноприл), β -адреноблокаторів (карведілол, небівалол), антагоністів альдостерону (спіронолактон, еплеренон).

Перед залученням до дослідження всі хворі отримували стандартизований лікувальний комплекс: фуросемід 60–100 мг на добу, при вираженій затримці рідини внутрішньовенно, деяким хворим в поєднанні з гідрохлоротіазидом в дозі 25–100 мг на добу, спіронолактон в дозі 25–100 мг на добу, еналаприл в дозі від 2,5 до 20 мг, аспірин у дозі 75 мг на добу, клопидогрель у дозі 75 мг на добу, аторвастатин у дозі 20–40 мг на добу. За наявності показань 8 (19,05 %) пацієнтів отримували ізосорбід динітрат у дозі 20–80 мг на добу, 3 (7,14 %) хворих – дигоксин у дозі 0,125–0,25 мг на добу та 2 (4,76 %) пацієнти – аміодарон у дозі 200–300 мг на добу.

У результаті рандомізації було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 22 хворих на ІХС й ожиріння з несприятливими комбінаціями генотипів, які отримували еналаприл у добовій дозі 20 мг, карведілол у добовій дозі 50 мг та спіронолактон у дозі 50 мг на добу; 2 підгрупа – 20 пацієнтів із несприятливими комбінаціями генотипів, хворих на ІХС й ожиріння, які отримували лізіноприл у добовій дозі 20 мг, небівалол у добовій дозі 10 мг та еплеренон у дозі 50 мг на добу.

Слід зазначити, що лише після досягнення стану еуволемії через 7–8 днів від початку лікування додатково до стандартизованого комплексу призначали один із β -адреноблокаторів. Дозу β -адреноблокаторів обирали індивідуально, методом титрування, починаючи з 1/8 від середньої терапевтичної дози. Карведілол: початкова доза становила 3,125 мг 2 рази на добу після їжі, із збільшенням на 3,125 мг через кожні 2 тижні, цільова доза – 50 мг. Небівалол: цільова доза становила 10 мг, початкова доза – 1,25 мг, кожні 2 тижні дозу збільшували на 1,25 мг.

Адекватною клінічною відповіддю на титраційні дози β -адреноблокаторів вважали відсутність таких проявів: зниження систолічного артеріального тиску (САТ) нижче 90 мм рт. ст., частоти серцевих скорочень (ЧСС) менше 55 на хвилину, поява задишки у спокої або явного її посилення при звичайному фізичному навантаженні, епізоди задухи, ортопное. За необхідності у хворих із тяжкою ХСН титрування β -адреноблокаторів проводили дуже повільно, із збільшенням інтервалів між черговими етапами титрування.

Отримані результати представлені у вигляді середнього значення $\pm$ стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm m$). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Вплив на досліджені показники стандартної терапії у хворих з ІХС й ожирінням з несприятливими комбінаціями генотипів представлено в таблиці 1.

Під впливом стандартної терапії спостерігалось достовірне зниження рівнів САТ, діастолічного АТ (ДАТ) та ЧСС в обох підгрупах. Як видно з таблиці 1, у середньому в підгрупах офісний САТ знизився з $161,4 \pm 3,2$ мм рт. ст. до $129,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) у 1 підгрупі та до $126,6 \pm 2,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) у 2 підгрупі. Рівень ДАТ відповідно знизився з $97,9 \pm 2,4$ мм рт. ст. до $81,3 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) та до $78,4 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Таблиця 1 – Вплив на досліджені показники стандартної терапії у хворих з ІХС й ожирінням з несприятливими комбінаціями генотипів ($M \pm m$)

Показники	До лікування, (n = 42)	Після лікування, (n = 42)	
		1 підгрупа, (n = 22)	2 підгрупа, (n = 20)
САТ, мм рт. ст.	161,4 ± 3,2	129,3 ± 2,1*	126,6 ± 2,7#
ДАТ, мм рт. ст.	97,9 ± 2,4	81,3 ± 1,9*	78,4 ± 2,2#
ЧСС, уд. за 1 хв.	89,6 ± 2,8	69,4 ± 1,8*	69,9 ± 1,7#
Інсулін, мкОД/мл	10,5 ± 0,8	9,1 ± 0,9	9,0 ± 0,8
Глюкоза, ммоль/л	4,43 ± 0,07	4,39 ± 0,05	4,33 ± 0,06
НОМА, од.	2,4 ± 0,48	2,39 ± 0,42	2,41 ± 0,38
HbA _{1c} , %	5,12 ± 0,51	5,08 ± 0,45	5,11 ± 0,49
ОТ, см	113,71 ± 1,68	111,66 ± 1,67	112,34 ± 1,72
ОС, см	114,52 ± 1,86	113,99 ± 1,76	113,29 ± 1,82
ОТ/ОС	0,99 ± 0,002	0,98 ± 0,005	0,99 ± 0,002
ІМТ, кг/м ²	38,56 ± 0,46	37,92 ± 0,55	38,01 ± 0,42
ОШ, см	58,41 ± 0,78	57,93 ± 0,67	57,69 ± 0,71
ЗХС, ммоль/л	5,59 ± 0,22	5,37 ± 0,20	5,33 ± 0,28
ТГ, ммоль/л	2,12 ± 0,18	1,49 ± 0,20*	1,51 ± 0,19#
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,01 ± 0,03	1,64 ± 0,03*	1,69 ± 0,02#
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,78 ± 0,24	3,15 ± 0,21*	3,13 ± 0,22#
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,86 ± 0,04	1,09 ± 0,06*	1,08 ± 0,05#
КА	4,67 ± 0,18	3,41 ± 0,12*	3,39 ± 0,19#
КДО, мл	180,37 ± 30,6	157,43 ± 29,4*	158,21 ± 30,5#
КСО, мл	88,8 ± 9,4	73,7 ± 10,1*	73,5 ± 10,2#
КДР, см	5,38 ± 0,43	4,69 ± 0,42*	4,65 ± 0,39#
КСР, см	3,98 ± 0,41	3,72 ± 0,39*	3,69 ± 0,43#
Аорта, см	3,44 ± 0,24	3,39 ± 0,26	3,41 ± 0,27
ЛП, см	3,92 ± 0,18	3,88 ± 0,22	3,87 ± 0,20
ПП, см	3,87 ± 0,19	3,83 ± 0,17	3,88 ± 0,18
ТЗСЛЩ, см	1,30 ± 0,09	1,29 ± 0,08	1,28 ± 0,10
ТМШП, см	1,30 ± 0,08	1,29 ± 0,09	1,28 ± 0,08
ВТС, см	0,53 ± 0,07	0,52 ± 0,08	0,52 ± 0,09
ФВ, %	41,27 ± 7,4	48,13 ± 8,1*	49,36 ± 8,3#
ММЛЩ, г	268,3 ± 43,5	239,1 ± 46,4*	238,8 ± 44,2#
Е, мм/с	63,89 ± 2,2	71,67 ± 2,3*	72,48 ± 2,4#
А, мм/с	72,41 ± 1,9	65,321 ± 1,8*	64,97 ± 1,9#
IVRT, мс	104,9 ± 2,2	101,4 ± 2,4	101,3 ± 2,3
DT, мс	231,4 ± 6,2	226,7 ± 7,1	225,3 ± 6,9
Е/А, од.	0,88 ± 0,02	1,09 ± 0,02*	1,12 ± 0,05#

Примітка: * – між до лікування та після лікування в 1 підгрупі $p < 0,05$, # – між до лікування та після лікування в 2 підгрупі $p < 0,05$; ° – між 1 та 2 підгрупами після лікування $p < 0,05$

ЧСС також достовірно зменшилася в обох підгрупах з $89,6 \pm 2,8$ уд. за 1 хв. до $69,4 \pm 1,8$ уд. за 1 хв. і $69,9 \pm 1,7$ уд. за 1 хв., що свідчить про антиадренергічну дію блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У той же час, порівняльна оцінка динаміки САТ, ДАТ та ЧСС у підгрупах хворих з ІХС й ожирінням з

несприятливими комбінаціями генотипів, які приймали різні схеми лікування, не показала достовірних різниць у виборі терапевтичної стратегії.

При аналізі впливу обраної терапії на показники вуглеводного обміну не виявлено суттєвих відхилень. Відмічено лише тенденцію, яка міс-

тилася у зниженні рівнів глюкози на 0,9 % і 2,26 % ($p > 0,05$), інсуліну – на 13,33 % і на 14,29 % у 1 і 2 підгрупах відповідно ($p > 0,05$) до та після проведеної терапії. Різниця за показниками вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння залежно від схем лікування встановлено не було.

Аналіз конституційних показників показав, що вірогідних відмінностей щодо ОС, ОТ, ОШ, ІМТ і співвідношення ОТ/ОС у хворих ІХС й ожирінням з несприятливими комбінаціями генотипів, як до та після лікування, так і між досліджуваними підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$).

При вивченні ліпідного спектра крові в обох підгрупах після лікування відзначено збільшення рівня антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ і зменшення рівнів проатерогенних ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА. У пацієнтів 1 підгрупи рівень ХС ЛПВЩ підвищився на 38,41 % з $1,01 \pm 0,03$ ммоль/л до застосування терапії до $1,64 \pm 0,03$ ммоль/л після лікування ($p < 0,05$), а рівні ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА знизились на 29,72 % (з $2,12 \pm 0,18$ ммоль/л до $1,49 \pm 0,20$ ммоль/л), 16,67 % (з $3,78 \pm 0,24$ ммоль/л до $3,15 \pm 0,21$ ммоль/л), 41,40 % (з $1,86 \pm 0,04$ ммоль/л до $1,09 \pm 0,06$ ммоль/л) і 26,98 % (з $4,67 \pm 0,18$ до $3,41 \pm 0,12$) відповідно ($p < 0,05$). Рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів 2 підгрупи збільшився на 40,24 % з $1,01 \pm 0,03$ ммоль/л до застосування терапії до $1,69 \pm 0,02$ ммоль/л після лікування ($p < 0,05$), а рівні ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА зменшились на 28,77 % (з $2,12 \pm 0,18$ ммоль/л до $1,51 \pm 0,19$ ммоль/л), 17,19 % (з $3,78 \pm 0,24$ ммоль/л до $3,13 \pm 0,22$ ммоль/л), 41,94 % (з $1,86 \pm 0,04$ ммоль/л до $1,08 \pm 0,05$ ммоль/л) і 21,41 % (з $4,67 \pm 0,18$ до $3,39 \pm 0,19$) відповідно ($p < 0,05$). Вірогідних відмінностей за показниками ліпідного обміну в залежності від застосування різних схем лікування встановлено не було. Слід зауважити, що антропометричні дані пацієнтів не зазнали істотних змін ні в одній з груп, отже динаміка лабораторних показників може бути пов'язана лише з впливом модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем.

Висновки

Таким чином, аналіз динаміки показників у хворих на ІХС й ожиріння з несприятливими комбінаціями генотипів показав, що в результаті проведення комплексної терапії спостерігалось

Дослідження змін показників кардіогемодинаміки продемонструвало, що на тлі лікування відбулась нормалізація морфо-функціональних параметрів ЛШ, що проявилось зменшенням КДО, КСО, КДР, КСР, ММЛШ і збільшенням ФВ в обох підгрупах. При цьому в обох підгрупах вірогідно знизились КДО на 12,72 % і 12,29 % (з $180,37 \pm 30,6$ мл до $157,43 \pm 29,4$ мл і $158,21 \pm 30,5$ мл у 1 і 2 підгрупах відповідно), КСО на 17,01 % і 17,23 % (з $88,8 \pm 9,4$ мл до $73,7 \pm 10,1$ мл і $73,5 \pm 10,2$ мл), КДР на 12,83 % і 13,57 % (з $5,38 \pm 0,43$ см до $4,69 \pm 0,42$ см і $4,65 \pm 0,39$ см), КСР на 6,53 % і 7,29 % (з $3,98 \pm 0,41$ см до $3,72 \pm 0,39$ см і $3,69 \pm 0,43$ см), ММЛШ на 10,88 % і 10,99 % (з $268,3 \pm 43,5$ г до $239,1 \pm 46,4$ г і $238,8 \pm 44,2$ г), підвищилась ФВ на 14,25 % і 16,38 % (з $41,27 \pm 7,4$ % до $48,13 \pm 8,1$ % і $49,36 \pm 8,3$ %) ($p < 0,05$). Порівняння даних ехокардіографії між підгрупами після лікування встановило лише тенденцію, яка міститься у зниженні КДО, КСО, КДР, КСР, ММЛШ і збільшенні ФВ у пацієнтів, які отримували комбінацію лізіноприлу, небівалолу й еплеренону ($p > 0,05$). Підвищення скоротливості міокарда, можливо, зумовлено антиішемічним ефектом інгібування внутрішньосерцевої системи ангіотензину II внаслідок збільшення коронарного кровотоку та зниження потреби міокарда в кисні, а також попередження апоптозу міоцитів.

Дія комбінації препаратів в обох підгрупах на показники діастолічної функції ЛШ виявилась суттєвою. Вона проявилась у достовірному ($p < 0,05$) збільшенні швидкостей раннього наповнення ЛШ як при спектральному, так і при тканинному доплері, зниження швидкостей пізнього наповнення ЛШ, а також зростання їх співвідношень. При цьому в обох підгрупах відзначено тенденцію до зниження DT та IVRT ($p > 0,05$). Крім того, встановлено достовірне ($p < 0,05$) зниження інтегрального показника діастолічної функції E/A, що є свідченням зменшення виразності діастолічної дисфункції. У той же час, порівняльна оцінка динаміки показників діастолічної функції ЛШ у підгрупах хворих, яким були призначені різні комбінації лікарських засобів, не показала достовірних різниць у виборі терапевтичної стратегії.

поліпшення клінічної картини, показників ліпідного профілю та кардіогемодинаміки. При цьому достовірна різниця зсувів показників при застосуванні різних схем лікування не була відзначена.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні ефективності використання різних гіполіпідемічних засобів у хворих на

ішемічну хворобу серця з супутнім ожирінням у залежності від поліморфізмів генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

References (список літератури)

1. Rudyk YuS. KhSN i geneticheskie polimorfizmy: rol β -adrenoretseptorov [CHF and genetic polymorphism: the role of β -adrenergic receptors]. *Sertseva nedostatnist*. 2009; 2: 20–27.
2. Chen S, Zhang L, Wang HW, Wang XY, Li XQ, Zhang LL. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis. *J. of the Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2014; 15(2): 190–195. doi: 10.1177 / 1470320312465455.
3. Bai Y, Wang L, Hu S, Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol Cell. Biochem*. 2012; 361(1–2): 297–304.
4. Zhang H, Wu J, Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms in Beta2-Adrenergic Receptor Gene with Obesity Susceptibility: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014; 9(6): e100489. doi: 10.1371/journal.pone.0100489.
5. Tardin OMA, Pereira SB, Velloso MWM, Balieiro HM, Costa B, Alves ThO, Giro C, Pessoa LP, Ribeiro GS, Mesquita ET. Genetic Polymorphism G894T and the Prognosis of Heart Failure Outpatients. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Oct; 101(4): 352–358. doi: 10.5935/abc.20130167
6. Li S, Jiao X, Tao L. Tumor necrosis factor-alpha in mechanic trauma plasma mediates cardiomyocyte apoptosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2007; 293(3): H1847–H1852.
7. Yang Y, Zhang F, Skrip L, Lei H, Wang Y, Hu D, Ding R. IL-6 gene polymorphisms and CAD risk: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep*. 2013; 40: 2589–2598. DOI: 10.1007/s11033-012-2345-x.
8. Leonarduzzi G, Gamba P, Gargiulo S, Biasi F, Poli G. Inflammation-related gene expression by lipid oxidation-derived products in the progression of atherosclerosis. *Free Radic. Biol. Med*. 2012; 52: 19–34. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.031.
9. Shalimova AS. Dyferentsiyovane likuvannya patsiyentiv z komorbidnoyu patolohiyeyu – hipertoničnoyu khvoroboyu i tsukrovym diabetom 2 typu v zalezhnosti vid polimorfizmu hena AGTR1 [Differentiated treatment of patients with comorbid pathology – hypertension and type 2 diabetes depending on the polymorphism of the AGTR1 gene]. *Visnyk problem biolohiyi i medytyny*. 2015; 2(121): 198–201.
10. Shevchenko OV. Vliyaniye geneticheskikh polimorfizmov na effektivnost' losartana u bol'nykh essentsial'noy arterial'noy gipertenziyey [Influence of genetic polymorphisms on the efficacy of losartan in patients with essential arterial hypertension]. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy*. 2012; 2(8): 598–600.
11. Martínez-Gómez LE, Cruz M, Martínez-Nava GA, Madrid-Marina V, Parra E, García-Mena J, Espinoza-Rojas M, Estrada-Velasco BI, Piza-Roman LF, Aguilera P, Burguete-García AI. A replication study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPAR γ gene polymorphisms associated with type 2 diabetes in two different populations of Mexico. *Ann Hum Genet*. 2011 Sep; 75(5): 612–620. doi: 10.1111/j.1469-1809.2011.00668.x..
12. Nakaz MOZ Ukrainy vid 02.03.2016 № 152. *Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy «Stabil'na ishemichna khvoroba sertsya»* [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 02.03.2016 № 152 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care" Stable ischemic heart disease "].
13. Rekomendatsiyi Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrainy z diahnozyky ta likuvannya khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti (2017) [Recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist' ta komorbidni stany*. 2017; 1(1): 6–66.

(received 05.02.2018, published online 01.04.2018)

(одержано 05.02.2018, опубліковано 01.04.2018)



Abstract

V. Z. Netyazhenko¹,

P. P. Bidzilya²,

V. G. Kadjaryan²,

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv;

²Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya

CLINICAL, ECHOCARDIOGRAPHIC, LABORATORY AND PROGNOSTIC ASPECTS OF CHRONIC HEART FAILURE WITH OVERWEIGHT AND OBESITY DEPENDING ON SERUM ADIPONECTIN CONTENT

Today, chronic heart failure (CHF) is one of the main causes of death and disability among patients with cardiovascular disease. Despite the fact that significant progress has been made in the treatment and diagnosis of CHF, mortality rates remain high. The possible explanation for this is the increase in the age of the human population and the involvement of other mechanisms that have not yet been investigated to the pathogenesis of the disease. Recently, more and more attention of researchers is devoted to the study of the components of the exchange of adipocytokines, biologically active substances, which produced by visceral fatty tissue. One of the most interesting representatives of adipocytokines is adiponectin, which has a number of metabolic and pleiotropic effects. Scientists have proven a significant role in the pathogenesis of diabetes mellitus, lipid metabolism disorders, obesity and cardiovascular pathology. There are a number of studies that examined the effects of adiponectin on the development, course, and results of CHF. Disseminating thoughts of researchers regarding changes in the level of adiponectin in CHF conditions, some of them have shown hypo adiponectinemia, but more and more works have recently shown an increase in adiponectin content and its negative prognostic effect. The World Health Organization has reported obesity as a non-infection epidemic. The abdominal type of obesity and overweight remain one of the main predictors of the onset and progression of many diseases, and CHF in particular. However, recently, more and more works show the better course and results of disease in patients with moderate obesity. This was called as "obesity paradox". Taking into account the foregoing, the study of the effect of adiponectin content in serum on various pathogenetic components of CHF in patients with overweight and obesity is relevant and timely, in order to further develop prognostic criteria and therapeutic effects.

Purpose: to investigate clinical course of CHF, structural and functional changes in the heart, lipid, carbohydrate, adipocytokines metabolism and markers of systemic inflammation in patients with overweight and obesity depending on the serum content of adiponectin, to assess its prognostic effects on the five-year course of the disease.

Materials and methods. Totally 84 patients with CHF II–III functional class (FC) with overweight and obesity I–III degree were examined. Patients were divided into 2 groups depending on adiponectin content in blood serum. To the I group entered 21 investigated, with adiponectin content higher than 31,5 (40,4 [37,3; 47,2]) mcg/ml, the II group was presented by 63 patients with the level of adiponectin lower than 31,5 (12,3 [8,50; 18,7]) mcg/ml. All patients were subject standard clinical, biochemical and to echocardiographic research, in obedience to

the existent generally accepted guidelines. Content of adiponectin in serum of blood were measured by ELISA method. Statistical analysis were conducted by means of the licensed package of statistical software's (Statistica 6.0)

Results. The high content of adiponectin in blood serum of patients with CHF with overweight and obesity was accompanied by higher heart rate, FC of disease, left atrium size, left ventricle posterior wall diameter, left ventricle myocardial mass index₁, degree of calcinosis mitral and aortal valve, degree of regurgitation of mitral and tricuspid valve, increasing prevalence of subjective, objective symptoms of the disease, frequency CHF III FC, the content of IL-6, IL-10, TNF- α , the ratios of adiponectin/resistin, TNF- α / IL-10, the incidence of five-year mortality and total cumulative endpoint. At the same time, there were lower systolic blood pressure, left ventricle ejection fraction, very low-density cholesterol and triglycerides contents and resistin/adiponectin ratio. The obtained data indicate that the high content of adiponectin results in a heavier course of CHF in the conditions of overweight and obesity, which is manifested by the deepening of violations of clinical, echocardiographic, laboratory and humoral links pathogenesis of the disease.

Conclusion. The high content of adiponectin in serum of blood in patients with overweight and obesity characterized by a severe course of CHF and has a negative prognostic influence on the results of the disease for five years.

Keywords: heart failure, overweight, obesity, adiponectin.

Corresponding author: pbidzilya@ukr.net

Резюме

В. З. Нетяженко¹,
П. П. Бідзіля²,
В. Г. Каджарян²,

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ;

²Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

КЛІНІЧНІ, ЕХОКАРДІОГРАФІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД СИРОВАТКОВОГО ВМІСТУ АДІПОНЕКТИНУ

Метою дослідження було вивчення особливостей клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності (ХСН), структурно-функціональних змін серця, показників ліпідного, вуглеводного, адипоцитокінового обміну та маркерів системного запалення у хворих з надлишковою масою тіла (НМТ) та ожирінням залежно від сироваткового вмісту адипонектину, для оцінки його прогностичної значущості щодо впливу на перебіг захворювання впродовж 5 років.

Матеріали і методи дослідження. Загалом було обстежено 84 хворих на ХСН II–III функціонального класу (ФК) з НМТ та ожирінням I–III ступеня. Пацієнти були поділені на 2 групи залежно від вмісту адипонектину в сироватці крові. До I групи увійшов 21 досліджуваний, з вмістом адипонектину більше 31,5 (40,4 [37,3; 47,2]) мкг/мл, II групу становили 63 пацієнти з рівнем адипонектину менше 31,5 (12,3 [8,50; 18,7]) мкг/мл. Всі хворі підлягали стандартному клінічному, біохімічному та ехокардіографічному дослідженню, згідно існуючих загальноприйнятих настанов. Вміст адипонектину в сироватці крові визначали імуноферментним методом. Статистичну обробку проводили за допомогою ліцензійного пакету статистичних програм Statistica 6.0.

Результати дослідження. Високий вміст адипонектину в сироватці крові хворих на ХСН з НМТ та ожирінням супроводжувалося більшими частотою серцевих скорочень (ЧСС), ФК захворювання, розміром лівого передсердя (ЛПС), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), індексу маси міокарда ЛШ₁ (ІММЛШ₁), ступеня кальцинозу мітрального (МК) та аортального клапанів (АК), ступеня регургітації МК та АК, переважанням поширеності суб'єктивних, об'єктивних симптомів захворювання, частоти ІІІ ФК ХСН, вмісту ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α , співвідношення адипонектин/резистин, ФНП- α /ІЛ-10, частоти смерті впродовж 5 років та сумарної кумулятивної кінцевої точки. Одночасно були нижчими систолічний артеріальний тиск (САТ), фракція викиду ЛШ, вміст холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЦ), тригліцеридів (ТГ) та співвідношення резистин/адипонектин. Отримані дані свідчать, що за високого вмісту адипонектину відбувається важчий перебіг ХСН в умовах НМТ та ожиріння, що проявляється поглибленням порушень клінічних, ехокардіографічних, лабораторних та гуморальних ланок патогенезу захворювання.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, надлишкова вага, ожиріння, адипонектин.

Резюме

В. З. Нетяженко¹,
П. П. Бідзіля²,
В. Г. Каджарян²,

¹Національний медичний
університет імені А. А. Бого-
мольця, г. Київ;

²Запорозький державний
медичний університет,
г. Запоріжжя

КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЫВОРОТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ АДИПОНЕКТИНА

Целью исследования было изучение особенностей клинического течения хронической сердечной недостаточности (ХСН), структурно-функциональных изменений сердца, показателей липидного, углеводного, адипоцитокинового обмена и маркеров системного воспаления у больных с избыточной массой тела (ИМТ) и ожирением в зависимости от сывороточного содержания адипонектина, для оценки его прогностического влияния на пятилетнее течение заболевания.

Материалы и методы исследования. Всего было обследовано 84 больных ХСН II-III функционального класса (ФК) с ИМТ и ожирением I-III степени. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от содержания адипонектина в сыворотке крови. В I группу вошел 21 исследуемый, с содержанием адипонектина больше 31,5 (40,4 [37,3; 47,2]) мкг/мл, II группу составили 63 пациента с уровнем адипонектина меньше 31,5 (12,3 [8,50; 18,7]) мкг/мл. Все больные подлежали стандартному клиническому, биохимическому и эхокардиографическому обследованию, согласно существующим общепринятым руководствам. Содержание адипонектина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Статистическую обработку проводили с помощью лицензионного пакета статистических программ Statistica 6.0.

Результаты исследования. Высокое содержание адипонектина в сыворотке крови больных ХСН с ИМТ и ожирением сопровождалось большими частотой сердечных сокращений, ФК заболевания, размером левого предсердия, толщины задней стенки левого желу-

дочка (ЛЖ), індекса маси міокарда ЛЖ₁, ступені кальциноза мітрального (МК) і аортального клапанів (АК), ступені регургітації МК і АК, преобладанням розповсющеності суб'єктивних, об'єктивних симптомів захворювання, частоти ІІІ ФК ХСН, содержания ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, соотношение адипонектин/резистин, ФНО-α/ИЛ-10 частоты смерти в течении 5 лет и суммарной кумулятивной конечной точки. Одночасно були нижче систолічне артеріальне тиснення, фракція викида ЛЖ, содержание холестерина липопротеїнов дуже низької щільності, тригліцеридів і соотношение резистин/адипонектин. Отримані дані свідчать, що при високому содержанию адипонектина має місце більш тяжке перебіг ХСН в умовах ІМТ і ожиріння, яке проявляється углубленням порушень клінічних, ехокардіографічних, лабораторних і гуморальних ланок патогенеза захворювання.

Ключевые слова: серцева недостаточність, надмірний вага, ожиріння, адипонектин.

Автор, відповідальний за листування: pbidzilya@ukr.net

Вступ

На сьогодні хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з головних причин смерті та втрати працездатності серед хворих з серцево-судинними захворюваннями [1]. Не дивлячись на досягнення значного прогресу в лікуванні та діагностиці ХСН показники смертності лишаються високими. Можливим поясненням цьому є збільшення віку людської популяції та залучення до патогенезу захворювання інших механізмів, що поки недостатньо досліджені. Останнім часом все більше уваги дослідників присвячується вивченню обміну адипоцитокінів, біологічно активних речовин, які продукуються вісцеральною жировою тканиною [2]. Одним з найбільш цікавих представників адипоцитокінів є адипонектин, який володіє низкою метаболічних та плейотропних ефектів [3]. Науковцями доведена значна його роль в патогенезі цукрового діабету, порушень ліпідного обміну, ожиріння та кардіоваскулярної патології [4]. Існує низка робіт, в яких вивчався вплив адипонектину на розвиток, перебіг та наслідки ХСН [5]. Лишаються дискусійними думки дослідників щодо змін рівня адипонектину в умовах ХСН, деякі з них засвідчили наявність гіпоадипонектиємії [6], проте останнім часом все більше робіт демонструють збільшення вмісту адипонектину та його негативний прогностичний вплив [7, 8]. Всесвітня організація охорони здоров'я об'явила ожиріння неінфекційною епідемією [9]. Абдомінальний тип ожиріння та надлишкова маса тіла (НМТ) лишаються одним

з головних факторів виникнення та прогресування багатьох захворювань, та ХСН зокрема [10]. Однак останнім часом за вже наявної ХСН все більше робіт демонструють кращий перебіг та наслідки захворювання у хворих з помірним ожирінням [11, 12]. Це отримало назву «парадокс ожиріння» [13].

Враховуючи вищесказане, вивчення впливу вмісту адипонектину в сироватці крові на різні патогенетичні складові ХСН у хворих з НМТ і ожиріння є актуальним та своєчасним, задля подальшої розробки прогностичних критеріїв та методів терапевтичного впливу.

Мета дослідження вивчення особливостей клінічного перебігу ХСН, структурно-функціональних змін серця, показників ліпідного, вуглеводного, адипоцитокінового обміну та маркерів системного запалення у хворих з надлишковою масою тіла (НМТ) та ожирінням залежно від сироваткового вмісту адипонектину, для оцінки його прогностичної значущості щодо впливу на перебіг захворювання впродовж 5 років.

Матеріали і методи. Загалом було обстежено 84 хворих на ХСН ІІ–ІІІ функціонального класу (ФК) з НМТ та ожирінням І–ІІІ ступеня. Діагноз ХСН встановлювали відповідно Рекомендацій з діагностики та лікування ХСН Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2012) [14]. ФК ХСН визначали за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА). Захворювання було спричинено хронічними формами ІХС

(стабільна стенокардія напруги, постінфарктний та дифузний кардіосклероз), АГ, або їх поєднанням. Надлишкову масу тіла та ступінь ожиріння встановлювали за допомогою розрахунку індексу маси тіла (ІМТ). Дослідження проводилось відповідно настанов Належної клінічної практики (Good Clinical Practice) та принципів Гельсінської декларації. Протокол схвалено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ), у роботу залучено пацієнтів, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Відповідно до мети роботи пацієнти були поділені на 2 групи залежно від вмісту адипонектину в сироватці крові, що визначався за допомогою ROC-аналізу. До І групи увійшов 21 досліджуваний, з вмістом адипонектину більшим 31,5 (40,4 [37,3; 47,2]) мкг/мл, ІІ групу становили 63 пацієнти з рівнем адипонектину меншим 31,5 (12,3 [8,50; 18,7]) мкг/мл. Всі хворі підлягали стандартному клінічному, біохімічному та ехокардіографічному дослідженню, згідно існуючих загальноприйнятих настанов. Вміст адипонектину, резистину, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α та інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним на базі навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ (завідувач, професор Абрамов А.В.) Використовували наступні стандартні набори реактивів Human Adiponectin ELISA, Human IL-6 ELISA, Human IL-10 ELISA (Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Business Unit, Фінляндія), Human Resistin ELISA (BioVendor, Чехія), Human insulin ELISA (DRG, Germany). Розрахунковим методом обчислювали співвідношення адипонектин/резистин, резистин/адипонектин, ІЛ-6/ІЛ-10 та ФНП- α /ІЛ-10. Ехокардіографічне дослідження проводили за загальноприйнятою методикою на ультразвуковому сканері SAMSUNG Medison "SONOACE" 8000 SE. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою ліцензійного пакету програм Statistica (version 6.0, StatSoft Inc., США, номер ліцензії AXXR712D833214FAN5). Гіпотеза про нормальність розподілу показників перевірялась критерієм Шапіро-Уїлка. Відповідно до розміру вибірки та розподілу значень використовувались методи непараметричної статистики (U-критерій Манна-Уїтні). Категоріальні значення порівнювали за допомогою χ^2 -тесту (з поправкою Йетса за малого обсягу вибірки). Взаємозв'язки параметрів аналізувались із ви-

користанням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). За досягненням сумарної кумулятивної кінцевої точки впродовж 5 років, яка включала серцево-судинну смерть, повторні епізоди декомпенсації ХСН та інфаркт міокарда, методом ROC-аналізу з побудовою характеристичної кривої (ROC-curve, receiver operator characteristic curve) розраховувалась прогностично оптимальна точка розподілу вмісту адипонектину, який становив більше 31,5 мкг/мл (оптимальне співвідношення чутливості та специфічності). Показники наведені у вигляді $M \pm SD$ (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення), Me (25, 75 %) (Медіана; 25; 75 перцентиль) та n (%) абсолютне значення (відсоток). Різниця вважалась за вірогідну при значеннях $p < 0,05$.

Результати дослідження. При вивченні клініко-демографічної та анамнестичної характеристики хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину (табл. 1) встановлено відсутність вірогідної різниці за віком та гендерним фактором. В І групі були меншими ІМТ (на 16,5 %), вага (на 12,0 %), САТ (на 9,4 %) ($p < 0,05$), поширеність ІІ ФК ХСН (на 47,6 %, $\chi^2 = 14,3$, $p = 0,0002$), переважали ФК ХСН (на 20,2 %), ЧСС (на 12,1 %) ($p < 0,05$) та частота ІІІ ФК захворювання (на 47,6 %, $\chi^2 = 14,3$, $p = 0,0002$). Відмічалась пряма кореляційна залежність вмісту адипонектину з ФК ХСН ($r = +0,49$), ЧСС ($r = +0,33$) та негативна з вагою ($r = -0,47$), ІМТ ($r = -0,58$) і САТ ($r = -0,29$) ($p < 0,05$). В І групі мала місце більша загальна кількість ІХС (на 17,5 %, $\chi^2 = 4,22$, $p = 0,04$) та нижча поширеність АГ загалом (на 19,0 %, $\chi^2 = 12,6$, $p = 0,0004$), яка зворотнo корелювала з вмістом адипонектину ($r = -0,30$) ($p < 0,05$).

Дослідження основних суб'єктивних клінічних симптомів у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням встановило (табл. 2), що в І групі переважала частота ортопноє (на 22,2 %, $\chi^2 = 4,62$, $p = 0,0316$), нічного кашлю (на 28,6 %, $\chi^2 = 6,02$, $p = 0,0142$), зниження толерантності до фізичного навантаження (на 19,0 %, $\chi^2 = 4,67$, $p = 0,0308$), слабкості, швидкої втомлюваності (на 28,6 %, $\chi^2 = 7,64$, $p = 0,0057$), серцебиття (на 32,0 %, $\chi^2 = 5,76$, $p = 0,0164$), набряку гомілок (на 34,9 %, $\chi^2 = 7,97$, $p = 0,0048$) та збільшення маси тіла більше 2 кг на тиждень (на 50,8 %, $\chi^2 = 16,6$, $p < 0,001$).

Таблиця 1 – Клініко-демографічна та анамнестична характеристика хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, $M \pm SD$, n (%)

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
Вік, років	66,2 $\pm$ 12,8	62,5 $\pm$ 12,3
Чоловіки	11 (52,4)	28 (44,4)
Жінки	10 (47,6)	35 (55,6)
ІМТ	30,3 $\pm$ 3,44	35,3 $\pm$ 5,90*
Зріст, см	170,0 $\pm$ 10,1	166,8 $\pm$ 9,13
Вага, кг	88,3 $\pm$ 17,3	98,9 $\pm$ 20,9*
ОТ, см	100,0 $\pm$ 14,7	106,3 $\pm$ 17,2
ОС, см	93,4 $\pm$ 9,33	96,1 $\pm$ 10,3
ОТ/ОС	1,07 $\pm$ 0,08	1,10 $\pm$ 0,08
ФК ХСН за NYHA	2,86 $\pm$ 0,36	2,38 $\pm$ 0,49*
II ФК ХСН	3 (14,3)	39 (61,9)*
III ФК ХСН	18 (85,7)	24 (38,1)*
САТ, мм рт. ст.	140,0 $\pm$ 17,6	153,1 $\pm$ 21,1*
ДАТ, мм рт. ст.	85,7 $\pm$ 10,5	89,2 $\pm$ 11,1
ЧСС, уд/хв.	93,8 $\pm$ 18,8	83,7 $\pm$ 14,4*
ІХС загалом	21 (100,0)	52 (82,5)
ІХС ізольована	4 (19,0)	-
АГ загалом	17 (81,0)	63 (100,0)*
АГ ізольована	-	11 (17,5)
Поєднання ІХС та АГ	17 (81,0)	52 (82,5)
Анамнез ІХС, років	5,0 [3,0; 11,0]	5,0 [2,25; 9,0]
Анамнез АГ, років	12,0 [11,0; 19,0]	14,0 [7,0; 20,0]
Ліжко-день, доба	16,0 [12,0; 20,0]	14,0 [10,0; 16,0]
Цукровий діабет 2 тип	7 (33,3)	16 (25,4)
Анемія	5 (23,8)	8 (12,7)
Дисфункція нирок	21 (100,0)	60 (95,2)

Примітки: * - різниця показників вірогідна ($p < 0,05$)

Спостерігався прямий кореляційний зв'язок вмісту адипонектину з поширеністю ортопноє ($r = +0,29$), нічного кашлю ($r = +0,30$), зниження толерантності до фізичного навантаження

($r = +0,40$), слабкості, швидкої втомлюваності ($r = +0,45$), серцебиття ($r = +0,31$), набряку гомілок ($r = +0,29$) та збільшення маси тіла більше 2 кг на тиждень ($r = +0,42$) ($p < 0,05$).

Таблиця 2 – Основні суб'єктивні клінічні симптоми у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, n (%)

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
Задишка	21 (100,0)	63 (100,0)
Ортопноє	8 (38,1)	10 (15,9)*
Нічний кашель	11 (52,4)	15 (23,8)*
Пароксизмальна нічна задишка	11 (52,4)	19 (30,2)
Знижена толерантності до фізичних навантажень	21 (100,0)	51 (81,0)*
Слабкість, швидка втомлюваність	21 (100,0)	45 (71,4)*
Серцебиття	16 (76,2)	29 (46,0)*
Набряк гомілок	18 (85,7)	32 (50,8)*
Збільшення маси тіла (> 2 кг/тиждень)	17 (81,0)	19 (30,2)*

Примітки: * - різниця показників вірогідна ($p < 0,05$)

Аналіз основних об'єктивних клінічних симптомів при ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину (табл. 3), встановив переважання в I групі за поширеністю набухання та пульсації яремних вен (на 38,0 %, $\chi^2 = 11,2$, $p = 0,0008$), патологічного III тону (ритму галопу) (на 25,4 %, $\chi^2 = 4,98$, $p = 0,0257$), перкуторного розширення меж серця (на 30,1 %, $\chi^2 = 6,15$, $p = 0,0131$) та притуплення над нижніми відділами легень (на 34,9 %, $\chi^2 = 7,68$, $p = 0,0056$), вологих хрипів (на 27,0 %, $\chi^2 = 4,72$, $p = 0,0298$), тахікардії (на 25,3 %, $\chi^2 = 4,31$,

$p = 0,0379$), тахіпное (на 36,5 %, $\chi^2 = 9,29$, $p = 0,0023$), гепатомегалії (на 50,8 %, $\chi^2 = 16,6$, $p < 0,001$) та асцит (на 38,1 %, $\chi^2 = 18,7$, $p < 0,001$). Відмічалась позитивна кореляція вмісту адипонектину з частотою набухання та пульсації яремних вен ($r = +0,32$), ритмом галопу ($r = +0,23$), перкуторним розширенням меж серця ($r = +0,35$), притупленням над нижніми відділами легень ($r = +0,35$), вологими хрипами ($r = +0,28$), тахікардією ($r = +0,24$), тахіпное ($r = +0,33$), гепатомегалією ($r = +0,42$) та асцитом ($r = +0,35$) ($p < 0,05$).

Таблиця 3 - Основні об'єктивні клінічні симптоми у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, n (%)

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
Набухання та пульсація яремних вен	12 (57,1)	12 (19,1)*
Патологічний III тон (ритм галопу)	10 (47,6)	14 (22,2)*
Перкуторне розширення меж серця	18 (85,7)	35 (55,6)*
Вологі хрипи	13 (61,9)	22 (34,9)*
Перкуторне притуплення над легеньми	16 (76,2)	26 (41,3)*
Акцент II тону над легеневою артерією	16 (76,2)	34 (54,0)
Тахікардія/тахісистоія	12 (57,1)	20 (31,8)*
Тахіпное (> 18 на хв.)	13 (61,9)	16 (25,4)*
Гепатомегалія	17 (81,0)	19 (30,2)*
Асцит	9 (42,9)	3 (4,8)*

Примітки: * - різниця показників вірогідна ($p < 0,05$)

При вивченні ехокардіографічних показників у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням (табл. 4) в I групі виявлено більші розмір ЛПс (на 9,0 %), ТЗСЛШ (на 3,1 %), ІММЛШ₁ (на 12,3 %), ступінь кальцинозу МК (на 15,0 %), АК (на 18,6 %), регургітації на МК (на 52,0 %) та ТК (на 45,0 %), одночасно зі зниженням ФВ ЛШ (на 6,3 %) ($p < 0,05$). Вміст адипонектину позитивно корелював з розміром ЛПс ($r = +0,35$), ІММЛШ₁ ($r = +0,24$), ступенем кальцинозу МК ($r = +0,27$) та АК ($r = +0,32$), ступенем регургітації на МК ($r = +0,48$) та ТК ($r = +0,41$), і негативно з ФВ ЛШ ($r = -0,29$) ($p < 0,05$). Вірогідного впливу вмісту адипонектину на типи ремоделювання (табл. 5) та показники діастолічної функції ЛШ (табл. 6) при ХСН з НМТ та ожирінням не встановлено.

Показники ліпідного обміну при ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину (табл. 7) характеризувались вірогідним знижен-

ням в I групі вмісту ХС ЛПДНЩ (на 34,4 %) та ТГ (на 33,3 %) ($p < 0,05$). Це супроводжувалось негативним кореляційним зв'язком вмісту адипонектину з рівнем ХС ЛПДНЩ ($r = -0,31$) та ТГ ($r = -0,31$) ($p < 0,05$).

При аналізі показників адипоцитокінового обміну, системного запалення та вуглеводного метаболізму у хворих з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину (табл. 8), в I групі встановлено переважання вмісту ІЛ-6 (в 4,2 рази), ІЛ-10 (в 4,1 рази), ФНП- α (в 5,1 разів), співвідношення адипонектин/резистин (в 2,3 рази), ФНП- α /ІЛ-10 (на 71,5 %) та зниження показника резистин/адипонектин (в 2,3 рази) ($p < 0,05$). Вміст адипонектину прямо корелював зі рівнем ФНП- α ($r = +0,41$) та співвідношенням адипонектин/резистин ($r = +0,54$), і негативно зі значенням резистин/адипонектин ($r = -0,54$) та ІЛ-6/ІЛ-10 ($r = -0,25$) ($p < 0,05$).

Таблиця 4 – Структурні-функціональні показники серця у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, $M \pm SD$, n (%)

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
Аорта, см	3,51 $\pm$ 0,24	3,39 $\pm$ 0,32
ЛПс, см	4,47 $\pm$ 0,49	4,10 $\pm$ 0,47*
ПП, см	4,44 $\pm$ 0,64	4,27 $\pm$ 0,46
КДР ЛШ, см	5,47 $\pm$ 0,77	5,16 $\pm$ 0,74
КСР ЛШ, см	3,93 $\pm$ 0,72	3,62 $\pm$ 0,64
ПШ, см	2,12 $\pm$ 0,52	2,0 $\pm$ 0,39
ТМШП, см	1,32 $\pm$ 0,12	1,27 $\pm$ 0,10
ТЗСЛШ, см	1,32 $\pm$ 0,09	1,28 $\pm$ 0,06*
ММЛШ, г	293,5 $\pm$ 73,9	274,4 $\pm$ 62,4
ІММЛШ ₁ , г/м ²	147,8 $\pm$ 35,5	131,6 $\pm$ 26,6*
ІММЛШ ₂ , г/м ^{2,7}	70,0 $\pm$ 16,6	68,9 $\pm$ 15,8
ВТС ЛШ	0,49 $\pm$ 0,08	0,51 $\pm$ 0,07
Гідроперикард, n (%)	2 (10,0)	2 (3,2)
Аневризма ЛШ, n (%)	2 (10,0)	2 (3,2)
ФВ ЛШ, %	42,4 $\pm$ 9,12	48,7 $\pm$ 8,17*
СД ЛШ, n (%)	9 (42,9)	17 (27,0)
СТЛА, мм рт. ст.	22,4 $\pm$ 10,3	21,0 $\pm$ 12,7
Легенева гіпертензія, n (%)	11 (52,4)	25 (39,7)
Кальциноз МК, n (%)	20 (95,2)	60 (95,2)
Кальциноз МК, ст.	2,45 $\pm$ 0,51	2,13 $\pm$ 0,50*
Кальциноз АК, n (%)	20 (95,2)	61 (96,8)
Кальциноз АК, ст.	2,55 $\pm$ 0,51	2,15 $\pm$ 0,54*
Регургітація МК, n (%)	16 (76,2)	46 (73,0)
Регургітація МК, ст.	2,31 $\pm$ 0,60	1,52 $\pm$ 0,69*
Регургітація АК, n (%)	8 (38,1)	11 (17,5)
Регургітація АК, ст.	1,50 $\pm$ 0,76	1,55 $\pm$ 0,69
Регургітація ТК, n (%)	10 (47,6)	39 (61,9)
Регургітація ТК, ст.	1,90 $\pm$ 0,74	1,31 $\pm$ 0,57*
Регургітація ПК, n (%)	7 (33,3)	9 (14,3)
Регургітація ПК, ст.	1,86 $\pm$ 0,69	1,33 $\pm$ 0,50

Примітки: * - різниця показників вірогідна (p < 0,05)**Таблиця 5 – Типи ремоделювання ЛШ у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, n (%)**

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
Нормальна геометрія ЛШ, n (%)	1 (4,8)	-
КРЛШ, n (%)	-	2 (3,2)
КГЛШ, n (%)	16 (76,2)	53 (84,1)
ЕГЛШ, n (%)	14 (19,0)	8 (12,7)

Примітки: * - різниця показників вірогідна (p < 0,05)

Таблиця 6 – Показники діастолічної функції ЛШ у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, n (%)

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 11	n = 45
VE, см/с	58,3 ± 14,7	56,3 ± 10,7
VA, см/с	76,6 ± 6,12	70,5 ± 10,7
VE/VA	0,77 ± 0,22	0,80 ± 0,21
IVRT, мс	120,1 ± 18,2	111,0 ± 17,3
ДД ЛШ, n (%)	10 (90,9)	39 (86,7)
СД та ДД ЛШ, n (%)	5 (45,5)	9 (20,0)
ДД ЛШ відсутня, n (%)	1 (9,1)	6 (13,3)

Примітки: * - різниця показників вірогідна (p < 0,05)

Таблиця 7 – Показники ліпідного обміну у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, Ме [Q25; Q75]

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
ЗХС, ммоль/л	4,86 [3,94; 5,56]	5,40 [4,50; 6,70]
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,30 [1,16; 1,40]	1,20 [1,10; 1,30]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,60 [2,65; 3,82]	3,17 [2,4; 4,0]
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,61 [0,46; 0,73]	0,82 [0,59; 1,09]*
ТГ, ммоль/л	1,35 [1,02; 1,60]	1,80 [1,30; 2,40]*
Індекс атерогенності	3,0 [2,82; 4,13]	3,63 [2,74; 4,33]
ХС ЛПНЩ/ ХС ЛПВЩ	2,57 [2,25; 3,67]	2,85 [2,18; 3,15]
ТГ/ ХС ЛПВЩ	1,0 [0,82; 1,77]	1,50 [1,02; 2,19]

Примітки: * - різниця показників вірогідна (p < 0,05)

Таблиця 8 – Показники адипоцитокінового обміну, системного запалення та вуглеводного метаболізму у хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину, Ме [Q25; Q75]

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
Резистин, нг/мл	36,0 [13,4; 57,4]	18,5 [12,7; 48,0]
ІЛ-6, пг/мл	21,7 [5,60; 24,9]	5,22 [3,67; 8,34]*
ІЛ-10, пг/мл	5,17 [2,51; 11,3]	1,26 [0,94; 1,57]*
ФНП-α, пг/мл	57,1 [27,0; 65,5]	11,1 [4,17; 18,3]*
С-РБ, мг/л	6,0 [5,0; 12,0]	4,30 [3,0; 14,5]
Резистин/адипонектин	0,85 [0,36; 1,54]	1,97 [0,91; 5,26]*
Адипонектин/резистин	1,17 [0,65; 2,80]	0,51 [0,19; 1,09]*
ІЛ-6/ІЛ-10	3,17 [2,76; 4,68]	3,86 [2,89; 4,95]
ФНП-α/ІЛ-10	11,3 [6,37; 15,2]	6,59 [3,93; 9,70]*
Інсулін, мкОд/мл	37,1 [24,2; 45,2]	21,6 [5,61; 55,9]
НОМА-IR	7,60 [4,41; 10,0]	4,02 [1,47; 12,5]

Примітки: * - різниця показників вірогідна (p < 0,05)

Прогностична характеристика хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину представлено в таблиці 9. В І групі був вірогідно вищий показник смерті впродовж п'яти років (на 31,8 %, $\chi^2 = 7,78$, $p = 0,0053$) та досягнення сумарної кумуляти-

вної кінцевої точки (на 28,5 %, $\chi^2 = 6,65$, $p = 0,0099$). Вміст адипонектину прямо корелював з частотою сумарної кумулятивної кінцевої точки ($r = +0,28$) та випадками смерті впродовж 5 років ($r = +0,33$) ($p < 0,05$).

Таблиця 9 - Прогностична характеристика хворих на ХСН з НМТ та ожирінням залежно від вмісту адипонектину впродовж 5 років, n (%)

Показник, одиниці виміру	I група	II група
	n = 21	n = 63
Повторна декомпенсація ХСН	18 (85,7)	41 (65,1)
Серцево-судинна смерть впродовж	11 (52,4)	13 (20,6)*
Інфаркт міокарда	1 (4,8)	1 (1,6)
Сумарна кумулятивна кінцева точка	20 (95,2)	42 (66,7)*

Примітки: * - різниця показників вірогідна ($p < 0,05$)

Обговорення результатів. Таким чином збільшення вмісту адипонектину в сироватці крові хворих з НМТ та ожирінням супроводжувалося важким клінічним перебігом ХСН, яке проявлялося більшими ЧСС, ФК ХСН, переважанням поширеності суб'єктивних, об'єктивних симптомів захворювання та частоти встановлення ІІІ ФК ХСН одночасно з нижчим САТ. Глибші прояви кардіальної дисфункції за високого вмісту адипонектину характеризувалися значнішими структурно-функціональними порушеннями серця у вигляді дилатації ЛП, гіпертрофії ЛШ, зниженні скоротливої здатності міокарда, які підтверджувалися вірогідним переважанням розміру ЛПС, ТЗСЛШ, ІММЛШ₁, ступеня кальцинозу МК та АК, ступеню регургітації МК та ТК одночасно зі зниженням ФВЛШ. Лабораторні зміни при високому вмісті адипонектину в сироватці хворих на ХСН з НМТ та ожирінням характеризувалися порушенням ліпідного спектру у вигляді вірогідного нижчого вмісту ХС ЛПДНЩ та ТГ. Серед

гуморальних змін в групі високого вмісту адипонектину відбувалась активація імунзапальних реакцій та наростання метаболічних порушень, які проявлялись вірогідним збільшенням рівня ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α , співвідношення адипонектин/резистин, ФНП- α /ІЛ-10 та зниженням показника резистин/адипонектин. Переважання за високого вмісту адипонектину випадків смерті впродовж 5 років та сумарної кумулятивної кінцевої точки засвідчують його негативний прогностичний вплив на перебіг та наслідки ХСН у хворих з НМТ та ожирінням.

Отримані дані свідчать, що за високого вмісту адипонектину відбувається важчий перебіг ХСН в умовах НМТ та ожиріння, що проявляється поглибленням порушень клінічних, ехокардіографічних, лабораторних та гуморальних ланок патогенезу захворювання. Це узгоджується з даними інших авторів, які довели прогностично несприятливий вплив високого рівня адипонектину стосовно перебігу та наслідків ХСН [5, 7, 8].

Висновки

1. Високий вміст адипонектину в сироватці крові характеризується більш важким клінічним перебігом ХСН на тлі НМТ та ожиріння, що проявляється вірогідним переважанням ФК захворювання (на 20,2 %), поширенням ІІІ ФК (на 47,6 %), суб'єктивних та об'єктивних симптомів ХСН.

2. В групі з вищим рівнем адипонектину при ХСН з НМТ та ожирінням є вірогідно більшими розмір ЛПС (на 9,0 %), ТЗСЛШ (на 3,1 %), ІММЛШ₁ (на 12,3 %), ступінь кальцинозу МК (на 15,0 %) та АК (на 18,6 %), ступінь регургітації МК (на 52,0 %) та ТК (на 45,0 %), одночасно зі зни-

женням ФВ ЛШ (на 6,3 %), що засвідчує глибші структурно-функціональні змін серця.

3. При ХСН з НМТ та ожирінням на тлі високого вмісту адипонектину відбуваються порушення ліпідного, адипоцитокінового обміну одночасно з активацією системного запалення, це проявляється вірогідним зниженням рівня ХС ЛПДНЩ (на 34,4 %), ТГ (на 33,3 %) та співвідношення резистин/адипонектин (в 2,3 рази), переважанням концентрації ІЛ-6 (в 4,2 рази), ІЛ-10 (в 4,1 рази), ФНП- α (в 5,1 разів), показників адипонектин/резистин (в 2,3 рази) та ФНП- α /ІЛ-10 (на 71,5 %).

4. У хворих на ХСН з НМТ та ожирінням вміст адипонектину в сироватці крові більше 31,5 мкг/мл є прогностично несприятливим, супроводжується вірогідно більшою частотою дося-

гнення сумарної кумулятивної кінцевої точки (на 28,5 %) та випадків серцево-судинної смерті впродовж 5 років (на 31,8 %).

Перспективи подальших досліджень

Планується подальше вивчення впливу порушень компонентів адипоцитокінового обмі-

ну на перебіг і наслідки ХСН у пацієнтів з НМТ та ожирінням.

References (список літератури)

- Voronkov LG et al. (2016). Kharakteristika imunopatolohichnykh reaktsij u patsientiv iz khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu zalezno vid naiavnosti insulinorezistentnosti [Characteristics of immunopathological reactions in patients with chronic heart failure depending on the presence of insulin resistance]. *Ukrainiskyi revmatolohichnyi zhurnal*, 4 (66): 35–40.
- Szabo T, Postrach E, Mañhler A, et al. (2013). Increased catabolic activity in adipose tissue of patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, (15). <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hft067> [Epub ahead of print]
- Hirose H, Yamamoto Y, Seino-Yoshihara Y et al. (2010). Serum high-molecular-weight adiponectin as a marker for the evaluation and care of subjects with metabolic syndrome and related disorders. *J. Atheroscler. Thromb*, 17: 1201–1211.
- Marques MB, & Langouche L. (2013). Endocrine, metabolic, and morphologic alterations of adipose tissue during critical illness. *Crit. Care Med.*, 41 (1): 317–325. doi: 10.1097/CCM.0b013e318265f21c.
- Djousse L, Wilk JB, Hanson NQ et al. (2013). Association between adiponectin and heart failure risk in the physicians' health study. *Obesity (Silver Spring)*, 21, 831–834. doi: 10.1002/oby.20260.
- Kistorp C, Faber J, Galatius S et al. (2005). Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 112: 1756–1762.
- Laoutaris ID, Vasiliadis IK, Dritsas A et al. (2010). High plasma adiponectin is related to low functional capacity in patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol*, 144: 230.
- Szabo T, Scherbakov N, Sandek A et al. (2014). Plasma adiponectin in heart failure with and without cachexia: Catabolic signal linking catabolism, symptomatic status, and prognosis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 24: 50–56. doi: 10.1016/j.numecd.2013.04.015.
- Fryar CD, Carroll MD, Ogden CL (2012). Prevalence of overweight, obesity, and extreme obesity among adults: United States, trends 1960–1962 through 2009–2010. *NCHS Health E-Stat*. http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_adult_09_10/obesity_adult_09_10.pdf.
- Wang TJ. (2014). The Obesity Paradox in Heart Failure Weighing the Evidence. *Journal of the American College of Cardiology*, 64: 2751–2752.
- Nagarajan V, Kohan L, Holland E et al (2016). Obesity paradox in heart failure: a heavy matter. *ESC Heart Failure*, 3: 227–234.
- Oga EA, Eseyin OR (2016). The Obesity Paradox and Heart Failure: A Systematic Review of a Decade of Evidence. *Journal of Obesity*, Article ID 9040248, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9040248>.
- Clark LA, Fonarow GC, Horwich TB. (2014). Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Progression cardiovascular diseases*, 56: 409 – 414.
- Voronkov LG et al. (2013). Rekomendacii po diagnostice i lecheniyu khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti Asotsiatsii kardiologov Ukraini ta Ukraïnskoi asotsiatsii fakhivtsiv iz sertsevoi nedostatnosti (2012) [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure Association of cardiologists of Ukraine and the Ukrainian Association of specialists in heart failure (2012)]. *Ukrainian cardiological journal*, 1 (Add), 6–44.

(received 15.02.2018, published online 01.04.2018)

(одержано 15.02.2018, опубліковано 01.04.2018)



Abstract

O. D. Kibar,
 V. O. Kosovska,
 T. M. Kosovska,
 O. R. Shylo,

*I. Horbachevsky Ternopil State
 Medical University, 1 Freedom
 Square, Ternopil, Ukraine, 46001;
 Ternopil Regional Children's Clin-
 ical Hospital, 2 Acad. Sakharova
 str., Ternopil, Ukraine, 46023*

**FEATURES OF DISTRIBUTION OF IODINE INTRACELLULAR
 POOL IN THE BODY OF CHILDREN WITH COMMUNITY-
 ACQUIRED PNEUMONIA IN PRESENCE OF IODINE
 DEFICIENCY**

Introduction. Community-acquired pneumonia (CAP) is a leading cause of morbidity and mortality globally. The severity of the course of CAP in childhood depends on difficulties with concomitant pathology, the state of the endocrine system and the immunity of the organism, especially among people living in conditions of endemic iodine deficiency.

The aim of the study was to study the features of intracellular distribution of iodine in the blood of children with community-acquired pneumonia (CAP) living in iodine deficiency areas.

Materials and methods. We investigated 74 children with CAP aged 4–14 years (45 children with moderate and 29 with severe pneumonia) and 35 healthy children. The severity of pneumonia in children was assessed according to the classification criteria of the disease. All children were assessed the level of iodine in the urine; inorganic iodine, total and organificated iodine in the blood.

Results. According to iodine median we detected mild iodine deficiency in all study groups (36.2 µg/L, 63.8 µg/L and 61.9 µg/L, respectively ($p < 0.05$)). When examining the intracellular pool of iodine of patients from group I showed an inverse relationship between the levels of iodine distribution for organic and inorganic iodine ($r = -0.737$, $p < 0.05$), which tends to decrease depending on the severity of pneumonia. A close correlation between the levels of total and organic iodine ($r = 0.538$, $p < 0.05$) Data of group II patient indicate a slight decrease in the level of total and organificated iodine, as well as a moderate increase in the concentration of inorganic iodine in the blood of patients. These changes are less pronounced when compared with the results of group I, but statistically significant ($p < 0.05$). It has been established not significant reduction in organic and total iodine and not much increase in the level of inorganic form compared with the control ($p < 0.05$). When carrying out the correlation analysis among Group I patients, we proved a close correlation between the changes in the intracellular pool of iodine and the clinical and laboratory data characterizing the severity of the pathological process in pneumonia. In particular, a close relationship was found between the concentration of inorganic iodine and the sum of scores on the Pneumonia Severity Index ($r = 0.783$; $p < 0.05$). These data confirm the effect of severe pneumonia on changes in intracellular distribution of iodine in children.

Conclusions. The revealed changes in the indices of the intracellular pool of iodine and its distribution in the child's body are directly proportional to the severity of CAP.

Severe course of CAP in children could be caused by disruption of iodine organification in the body. Reduction in organic and total iodine and an increase in the level of inorganic form during persistent iodine deficiency lead to more severe course of pneumonia in children.

Keywords: pneumonia, iodine deficiency, intracellular iodine distribution.

Corresponding author: dr.olgapediatr@yahoo.com

Резюме

**О. Д. Кібар,
В. О. Косовська,
Т. М. Косовська,
О. Р. Шило,**

*Тернопільський Державний
медичний університет
ім. І. Я. Горбачовського, майдан
Воли 1, м. Тернопіль, Україна;
Тернопільська обласна дитяча
клінічна лікарня, вул. Академіка
Андрія Сахарова, 2, м. Тернопіль,
Україна, 46023*

ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО ПУЛУ ЙОДУ В ОРГАНІЗМІ ДІТЕЙ З ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЄЮ НА ТЛІ ЙОДОДЕФІЦИТУ

У статті представлені результати дослідження особливості внутрішньоклітинного розподілу йоду в крові дітей з позалікарняної пневмонією різного ступеня тяжкості на тлі йододефіциту. У крові досліджуваних визначали вміст загального, органіфікованого і неорганічного йоду. Для оцінки йодної забезпеченості використовували показник екскреції йоду з сечею. Результати оцінювали в залежності від тяжкості пневмонії і порівнювали з показниками групи здорових дітей. У всіх досліджуваних групах виявлено супутній йододефіцит різного ступеня тяжкості. Встановлено зниження концентрації загального та органіфікованого йоду і збільшення вмісту неорганічного йоду щодо групи контролю. Виявлені показники внутрішньоклітинного пулу йоду змінювалися щодо ступеня тяжкості захворювання. У ході проробленої роботи доведено залежність між тяжкістю захворювання і «неправильним» внутрішньоклітинним розподілом йоду на фракції на тлі виявленого йододефіциту. Таким чином, супутній йододефіцит призводить до різкого підвищення концентрації неорганічного йоду з одночасним зниженням рівня органічного і загального йоду в крові, що призводить до більш важкого перебігу пневмонії і розвитку ускладнень.

Ключові слова: пневмонія, йододефіцит, внутрішньоклітинний розподіл йоду.

Резюме

**О. Д. Кибар¹,
В. А. Косовская¹,
Т. М. Косовская¹,
О. Р. Шило²,**

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского», майдан Воли 1, г. Тернополь, Украина, 46001;

² Тернопольская областная детская клиническая больница, ул. Академика Андрея Сахарова, 2, г. Тернополь, Украина, 46023

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ПУЛА ЙОДА В ОРГАНИЗМЕ ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ЙОДОДЕФИЦИТА

В статье представлены результаты исследования особенности внутриклеточного распределения йода в крови детей с внебольничной пневмонией разной степени тяжести на фоне йододефицита. В крови пациентов определяли содержание общего, органифицированного и неорганического йода. Для оценки йодной обеспеченности использовали показатель экскреции йода с мочой. Результаты оценивали в зависимости от тяжести пневмонии и сравнивали с показателями группы здоровых детей. Во всех исследуемых группах выявлен сопутствующий йододефицит разной степени тяжести. Установлено снижение концентрации общего и органифицированного йода и увеличение содержания неорганического йода относительно группы контроля. Выявленные показатели внутриклеточного пула йода изменялись относительно степени тяжести заболевания. В ходе проделанной работы доказана зависимость между тяже-

стью заболевания и «неправильным» внутриклеточным распределением йода на фракции на фоне выявленного йододефицита. Таким образом, сопутствующий йододефицит приводит к резкому повышению концентрации неорганического йода с одновременным снижением уровня органического и общего йода в крови, что приводит к более тяжелому течению пневмонии и развитию осложнений.

Ключевые слова: пневмония, йододефицит, внутриклеточное распределение йода.

Автор, відповідальний за листування: dr.olgapediatr@yahoo.com

Вступление

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении патогенеза, диагностики и лечении внебольничной пневмонии (ВП), заболеваемость и смертность от этой патологии все еще остается на первом месте как в промышленно-развитых, так и в развивающихся странах [1; 2]. Существует множество факторов, влияющих на частоту и тяжесть течения ВП, развития осложнений. Огромную роль на заболеваемость детей оказывают такие факторы, как доступ к здравоохранению, реализацию эффективности вакцинации, условия проживания и питания [3]. Особое внимание заслуживает природный дефицит эссенциальных микроэлементов, так как недостаток их в организме ведет к серьезным последствиям. Так, огромное воздействие на организм, в частности на иммунологическую реактивность, оказывает дефицит йода, особенно у населения, проживающего в условиях йодной эндемии. На сегодняшний день Украина относится к странам, где проблема йодного дефицита все еще не решена на национальном уровне [4].

Ключевым моментом при ЙД является снижение секреции тиреоидных гормонов, что отрицательно влияет на иммунную систему с развитием соматических заболеваний, предрасположенности к частым респираторным заболеваниям. Развитие инфекционного процесса, на фоне хронического дефицита йода приводит к более тяжелому течению основного заболевания, склонностью к рецидивированию и развитию осложнений [1;2;5]. В механизмах развития йододефицитных заболеваний большое значение отводится изменениям интратиреоидного пула йода [6]. Определение концентрации йода в депонирующих тканях, крови, а также внутриклеточное распределение интратиреоидного пула йода на его органические и неорганические фракции в крови, отражает экспозицию этого

элемента в течение длительного времени, что может являться индивидуальным показателем обмена йода в организме человека. Это имеет огромное значение при оценке состояния здоровья населения проживающего в условиях йодного дефицита.

Цель исследования – изучить особенности внутриклеточного распределения йода в крови детей с ВП, в зависимости от степени тяжести заболевания и обеспеченности организма йодом.

Материалы и методы

Проведено обследование 74 детей в возрасте 4–14 лет, которые находились на стационарном лечении в областной детской клинической больнице г. Тернополя с диагнозом внебольничная пневмония. В условиях стационара пациентам с ВП проводилось клинико-лабораторное, инструментальное обследование соответственно критериям диагностики пневмонии и оценки тяжести состояния согласно существующим протоколам и шкале Pneumonia Severity Index [7–9]. По степени тяжести течения пневмонии всех больных распределили на две группы. Первую группу (I) составили 29 (39,2 %) детей с тяжелым течением заболевания, что соответствует III–IV степени по шкале тяжести, вторую (II) – 45 (60,8 %) пациентов с ВП средней степени тяжести, что соответствует I–II степени по шкале тяжести. По возрасту подавляющее большинство больных составили дошкольники (4–5 лет) – 29 (39,2 %) детей, от 6 до 9 лет – 25 (33,8 %) ребенка, от 10 до 14 лет – 20 (27,0 %) детей. Группу контроля (III) составили 35 практически здоровых детей сопоставимых по возрасту. Все обследованные дети постоянно проживали в регионе ЙД умеренной и средней степени тяжести.

Для оценки йодной обеспеченности исследуемых групп использовали показатель экскреции йода с мочой. Анализ мочи на содержание йода проводили церий–арсенитным методом. Сте-

пень йодного дефицита оценивали согласно рекомендациям WHO/ICCIDD (2001, 2007) [10; 11].

Всем пациентам проводили ультразвуковое обследование ЩЖ с оценкой эхоструктуры и определением ее объема в мм³.

Уровень общего, неорганического и органифицированного йода в крови определяли по методике (патент на полезную модель № 45332 (UA), МПК G09B 23/28 (2009.01)) [12]. Принцип ее основан на способности хлороформа экстрагировать молекулярный йод из водного раствора с образованием продукта розового цвета. Интенсивность окраски комплекса прямо пропорциональна количеству йода в пробе. Для определения общего содержания йода кровь подвергали щелочному озолению. С этой целью 0,5 г NaOH расплавляли в тигле и охлаждали. 0,5 мл крови помещали в охлажденный NaOH и нагревали при температуре 700–800 °C в течение 5–7 мин до получения гомогенного расплава. После охлаждения до расплава добавляли 5 мл воды и полученный раствор нейтрализовали концентрированной H₂SO₄ до pH 5–6. Для определения йода реакционную смесь обрабатывали 1,0 мл 0,50 М нитрита натрия. Йод экстрагировали 4 мл CHCl₃ и регистрировали оптическое поглощение пробы при длине волны 510 нм [13]. Содержание йода в образце определяли по калибровочной кривой, построенной на калий йодиде и выражали в мкг/л.

Для определения неорганического (небелкового) йода в крови делали 25 % гомогенат в 10 % растворе трихлоруксусной кислоты с добавлением ингибитора протеаз фенилметилсульфонилфториду (0,1 mM, "Sigma"). Гомогенат центрифугировали в течение 15 мин при 10000 оборотов в минуту. Полученный надосадок инкубировали с 1,0 мл 5,0 М H₂SO₄ и 1,0 мл 0,50 М нитрита натрия. Йод экстрагировали 4 мл CHCl₃ и регистрировали оптическое поглощение пробы при длине волны 510 нм. Содержание йода в образце определяли по калибровочной кривой, построенной на KI и выражали в мкг/л. Количество органифицированного (связанного с белками) йода рассчитывали по разнице содержания общего и неорганического йода.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена методом вариационной статистики при помощи стандартизованного пакета программ Statistica 10.0. Учитывали число наблюдений (n), количественные данные (при нормальном распределении при-

знака) представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее, SD (standard deviation) – стандартное отклонение. Для оценки полученного распределения величин йодурии использовали метод непараметрической статистики с расчетом медианы вариационных рядов. Сравнение количественных показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента, статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Для анализа связей между изучаемыми признаками (корреляций) применяли непараметрический метод Спирмана (r).

Результаты и обсуждение

Анализ клинической симптоматики пневмонии выявил преобладание малопродуктивного кашля у всех обследованных детей 96 % в I и 90 % II группе. Почти у половины пациентов отмечались катаральные явления, без достоверной разницы между группами ($p > 0,05$). Практически все дети с пневмонией (83,3 %) I группы имели фебрильную лихорадку. Повышение температуры тела до субфебрильных цифр наблюдалось у 71 % детей II группы. 28,9 % больных детей этой группы вообще не имели повышения температуры на момент поступления в стационар.

Превалирующим синдромом ВП у 48 (68,6 %) обследованных были дыхательные нарушения. У 14 детей (20 %) развивался – интоксикационный. У 8 (11,4 %) тяжесть заболевания обусловлена одновременно обоими синдромами. Следует отметить, что респираторный синдром был отмечен у всех детей I группы, из них у 15 (42,9 %) – в сочетании с интоксикационным синдромом.

У 27 детей (77 %) II группы доминировал синдром дыхательных расстройств, у 1 ребенка (3 %) – в сочетании с интоксикационным. У 7 детей (20 %) со средней степенью тяжести заболевания наблюдался интоксикационный синдром.

Синдром дыхательных нарушений у всех обследованных I группы характеризовался одышкой с участием вспомогательной мускулатуры, тахипноэ, снижение сатурации до 85 %, цианозом, физикальными изменениями со стороны органов дыхания, необходимостью в кислородотерапии. 30 детям (85,7 %) I группы требовалась кислородотерапия, 2 детям (5,7 %) – вентиляционная поддержка.

Сравнительный анализ клинических проявлений респираторного синдрома в группах подтвердил признаки дыхательной недостаточности

у большинства (73–75 %) обследованных детей. При этом более выраженные признаки ДН II–III степени были выявлены у детей I группы с пневмонией, осложненной плевритом – 58,33 % ($p < 0,05$) в сравнении с другими формами внебольничной пневмонии). Кроме этого, межреберные ретракции при нагрузке выявлены у всех (100 %) пациентов I группы и 85,5 % детей II группы. Участие вспомогательной мускулатуры в покое и поверхностное дыхание отмечалось только у детей с тяжелой пневмонией. Практически у всех больных I группы отмечалась бледность кожных покровов и акроцианоз. Среди больных I группы пневмония осложненная плевритом составила 58,3 %.

Йодную обеспеченность исследуемых групп определяли по показателю экскреции йода с

мочой и дальнейшим вычислением медианы (табл. 1). По результатам медианы йодурии у пациентов с пневмонией выявлен дефицит йода и при этом коррелирует со степенью тяжести заболевания, в частности медиана йодурии у детей I группы составила 36,2 мкг/л, что соответствует ЙД средней степени тяжести (WHO/ICCIDD, 2007) и достоверно превышая показатели контроля ($p_{к-1} < 0,05$). У детей II группы и группы контроля медиана йодурии составила – 63,8 и 61,9 мкг/л, что соответствует легкой степени ЙД ($p_{к-2} < 0,05$) и статистически не значима. Однако, при сравнении данного показателя между группами выявлена достоверная разница ($p_{1-2} < 0,05$).

Таблица 1 – Йодная обеспеченность обследованных детей

Исследуемая группа детей	Уровень экскреции йода с мочой (мкг/л), количество пациентов (абс., %)												Общая Ме йода (мкг/л)
	тяжелый дефицит (< 20 мкг/л)		средний дефицит (20–49 мкг/л)		легкий дефицит (50–99 мкг/л)		норма (100–199 мкг/л)		чрезмерное потребление (200–300 мкг/л)		избыток (> 300 мкг/л)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс	%	абс	%	
I группа (n = 29)	5	17,2	12	41,4	7	24,1	5	17,2	0	0	0	0	36,2 ¹
II группа (n = 45)	3	6,7	10	22,2	19	42,2	13	28,9	0	0	0	0	63,8 ²
Группа контроля (n = 35)	0	0	11	31,4	13	37,1	9	25,7	0	0	2	5,7	61,9

Примечание: Ме – медиана йодурии;

¹ – различия в I группе и группой контроля ($p_{к-1} < 0,05$);

² – различия в II группе и группой контроля ($p_{к-2} < 0,05$);

³ – различия в I и II группе ($p_{1-2} < 0,05$)

Во время пальпации и ультразвукового обследования ЩЖ выявлена гиперплазия I ст. у 2 (5,7 %) детей I группы и по 1 (2,9 %) ребенку в II и III группе.

Концентрацию общего йода и его внутриклеточное распределение на органифицированный и неорганический в крови больных детей оценивали в зависимости от тяжести клинического течения пневмонии (табл. 2). Результаты обследования пациентов I группы свидетельствуют о достоверном снижении уровня общего и органифицированного йода, тогда как содержание неорга-

нического йода в крови резко возрастает. Интерпретация полученных показателей методом линейного регрессионного анализа, позволяет сделать заключение о наличии обратной связи между уровнями распределения внутриклеточного йода на органифицированный и неорганический йод ($r = -0.737$, $p < 0,05$), которая имеет тенденцию к уменьшению в зависимости от степени тяжести пневмонии. Нами доведена тесная связь (положительная корреляция) между уровнями общего и органифицированного йода ($r = 0.538$, $p < 0,05$) в организме больного ребенка.

Таблица 2 – Внутриклеточное распределение йода в крови детей

Исследуемая группа детей	Уровень внутриклеточного йода в крови, мкг/г		
	Органифицированный йод	Неорганический йод	Общий йод
I группа (n = 29)	87,43 ± 1,11 ^{1,3}	14,77 ± 9,57 ^{1,3}	108,24 ± 7,51 ^{1,3}
II группа (n = 45)	123,49 ± 5,96 ²	9,82 ± 2,06 ²	133,89 ± 4,19 ²
Группа контроля (n = 35)	138,84 ± 9,51	7,89 ± 4,19	146,73 ± 6,34

Примечание: ¹ – различия в I группе и группой контроля (рк-1 < 0,05);

² – различия в II группе и группой контроля (рк-2 < 0,05);

³ – различия в I и II группе (р1–2 < 0,05)

При проведении корреляционного анализа среди пациентов I группы, нами была доказана тесная взаимосвязь изменения внутриклеточного пула йода с клинико-лабораторными данными, характеризующими тяжесть патологического процесса при пневмонии. В частности, выявлена тесная связь между концентрацией неорганического йода с суммой баллов по шкале Индекса тяжести пневмонии у детей (Pneumonia Severity Index) ($r = 0,783$; $p < 0,05$). Эти данные подтверждают влияние тяжелого течения пневмонии на изменение показателей внутриклеточного распределения йода у детей.

Данные обследования пациентов II группы свидетельствуют о несущественном изменении содержания внутриклеточного пула йода. Отмечается тенденция к незначительному снижению уровня общего и органифицированного йода ($r = 0,119$, $p > 0,05$), а также умеренное повышение концентрации неорганического йода в крови больных. Эти изменения выражены менее интенсивно, чем у детей с пневмонией тяжелого течения, однако зависимость признаков между группами больных детей статистически значима ($p1-2 < 0,05$). Колебания показателей внутриклеточного распределения йода в организме II группы в сравнении с контролем выражены незначительно и не достоверны (рк-2 > 0,05). Выявленные слабые корреляционные связи в этой группе (обратная связь между уровнями органифицированного и неорганического йода ($r = -0,229$, $p > 0,05$); положительная зависимость между концентрацией общего и органифицированного йода ($r = 0,119$, $p > 0,05$)) статистически не значимы.

Исходя из вышесказанного, у пациентов с ВП в зависимости от тяжести заболевания отмечалось уменьшение внутриклеточного содержания общего йода. Эти изменения более интенсивно выражены при тяжелом течении пневмонии (достоверно ниже контрольных показателей ($p < 0,05$)), что говорит о наличии стойкого ЙД в организме ребенка. Колебания концентрации общего внутриклеточного йода в крови больных со средней степенью тяжести основного заболевания относительно контроля не достоверны. Таким образом, можно предположить, что при сопутствующем ЙД тиреоциты постепенно и прогрессивно теряют способность к органификации неорганического йода. Это ведет к повышению концентрации уровня неорганического йода на фоне уменьшения количества общего внутриклеточного йода в крови больного. Эти механизмы приводят к срыву компенсаторных защитных сил организма и нарастанию тяжести заболевания с развитием осложнений внебольничной пневмонии.

Полученные результаты согласуются с данными научной литературы. Так, Н. Falfushynska, L. Gnatyshyna и соавторы (2015) указывают на прямую связь между концентрацией неорганического йода и пониженной способностью тиреоцитов к органификации йода в ЩЖ в условиях ЙД [6]. Отсюда можно предположить, что пониженное содержание йода в организме человека приводит к постепенной гиперплазии эпителия тиреоцитов, которые теряют способность органифицировать весь йод в железе, что ведет к излишнему накоплению неорганического йода в органах и тканях, сыворотке крови, волосах,

моче. В результате чего, складываются предпосылки для дефицита «строительного материала» для гормонов щитовидной железы и развитию гипотироксинемии, что влечет за собой сбой в

регуляции иммунной системы с повышенной адгезией микроорганизмов к клеточной стенке и выраженному снижению противомикробной защиты организма ребенка [4; 14].

Выводы

1. Выявленные изменения показателей интраклеточного пула йода и его распределение в организме ребенка прямо пропорционально тяжести ВП и сопутствующего ЙД.

2. Для больных с тяжелым течением пневмонии на фоне стойкого ЙД характерно резкое повышение концентрации неорганического йода с одновременным снижением уровня органического и общего йода в крови.

References (список литературы)

1. Leung DT, Chisti MJ, Pavia AT. Prevention and Control of Childhood Pneumonia and Diarrhea. *Pediatr Clin North Am.* 2016; 63(1):67–79.
2. Zimmermann M. Iodine deficiency and excess in children: Worldwide status in 2013. *Endocrine practice.* 2013;19(5):839–846. doi: 10.4158/ep13180.ra
3. Rodrigues CM. Challenges of empirical antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in children. *Current Therapeutic Research.* 2017;84:e7–e11. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.curtheres.2017.01.002>
4. Mamenko MYe. [Prevention of iodine deficiency disorders: what should know and can do a pediatrician and general practitioner? (Clinical practice guideline)]. *Sovremennaya Pediatriya.* 2017;82(2):8–16.
5. Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, et al. Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *European Journal Endocrinology.* 2014;170:R1–R15. Retrieved from: www.eje-online.org doi: 10.1530/EJE-13-0651.
6. Falfushynska H, Gnatyshyna L, Shulgai A, et al. Oxidative stress in human thyroid gland under iodine deficiency nodular goiter: from harmless to hazard depending on copper and iodine subcellular distribution. *International Journal of Medicine and Medical Research.* 2015;1(1):5–11.
7. Order of MOH of Ukraine from 13.01.05 № 18 [Protocols for the Provision of Medical Aid to Children in the Specialty "Children's Pulmonology"]. (Normative document of the Ministry of Health of Ukraine). Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua>
8. Majdann'yk VG, Yemchy'ns'ka YeO. [Klinichni nastanovy` z diagnosty`ky` ta likuvannya pozalikamyanoi pnevmoniyi u ditej z pozy`ciyi dokazovoyi medy`cy`ny`]. Ky`yiv, 2014. 43 p.
9. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax.* 2011; 66:ii1-ii23.
10. Assessment of iodine deficiency diseases and monitoring their elimination: a guide for program managers. 3rd edition. Kyiv: "K.I.S.", 2008. 104 p.
11. World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization, 2007.
12. Shidlovs'kij V.O., Stoljar O.B., Osadchuk D.V. et al. [Deklaracijniy patent na korisnu model'. Method for determining the concentration of iodine in a biosubstrate]. UA patent 45332. 2009 Nov 10. (Ukrainian).
13. Saar VG, Koroleva EM, Nikitina TG. Photometric determination of iodine in biological samples of complicated compositions. *Pharm. Chem. J.* 2000;34(8):448–450.
14. Bowen, S.J. and Thomson, A.H. British Thoracic Society Paediatric Pneumonia Audit: a review of 3 years of data. *Thorax.* 2013;68:682–683.

(received 15.02.2018, published online 01.04.2018)

(одержано 15.02.2018, опубліковано 01.04.2018)



Abstract

M. P. Melnychuk,
State Scientific Institution "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of State Administrative Department, 5 Verkhnia str., Kyiv, Ukraine, 01014

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN PROSTATE INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Introduction. Prostate specific antigen (PSA) is a biochemical marker that is routinely used in prostate cancer detection, active surveillance and prognosis. In order to improve sensitiveness of PSA, additional parameters were developed such as PSA coefficient, PSA density, PSA velocity. In last decade a lot of investigations have been directed at the study of PSA role in prostate intraepithelial neoplasia diagnostics. Previous investigations had controversial results due to different approaches and patient numbers.

Purpose. To determine PSA role and significance in prostate intraepithelial neoplasia (PIN) diagnostics.

The use of total PSA, PSA coefficient, PSA density and PSA velocity in patients with high grade and low grade PIN was studied.

Materials and methods. The results of examination of 230 patients with PIN were assessed. Patients were divided into three clinical groups: high grade PIN (n = 156), combination of high and low grade PIN (n = 36) and low grade PIN (n = 38). PIN was diagnosed through prostate biopsy or after transurethral prostate resection. Such PSA characteristics as total PSA, free PSA, PSA coefficient, PSA density and PSA velocity were studied with PIN grade consideration.

Discussion. There was a difference in values of PSA characteristics between high grade PIN and low grade PIN. Compared with normal values low grade PIN had no changes except minimal increase of total PSA ($M = 6.1 \pm 0.2$ ng/ml). PSA coefficient, PSA density and PSA velocity had normal ranges in case of low grade PIN. This is an evidence of low diagnostic value of PSA parameters in low grade PIN detection. Low grade PIN benign prostate hyperplasia has similar properties according to investigation.

PSA parameters in high grade PIN cases differ a lot from those of low grade PIN and normal prostate. It was determined that high grade PIN influences similar way on PSA as prostate cancer. Patients with HGPIN had increased total PSA level ($M = 8.4 \pm 1.1$ ng/ml), PSA coefficient value less than 20 % ($M = 18.3 \pm 1.3$ %), increased PSA density level ($M = 15.1 \pm 1.8$ ng/ml/cm³) and high ranges of PSA velocity.

Further study is required to stratify all PIN patients into groups of high malignisation risk in order to perform detailed examination and treatment.

Keywords: prostate specific antigen, high grade and low grade prostate intraepithelial neoplasia, PSA density, PSA velocity.

Corresponding author: maksymmelnichuk1980@gmail.com

Резюме**М. П. Мельничук,***Державна наукова установа
«Науково-практичний центр
профілактичної та клінічної ме-
дицини» Державного управління
справами, вул. Верхня 5, м. Київ,
Україна, 01014***ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПРОСТАТСПЕЦИФІЧНОГО
АНТИГЕНУ ПРИ ПРОСТАТИЧНІЙ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНІЙ
НЕОПЛАЗІЇ**

Стаття стосується проблеми діагностики простатичної інтраепітеліальної неоплазії (ПІН). Вивчено особливості використання загального простат специфічного антигену (ПСА), коефіцієнта співвідношення загального та вільного ПСА, а також щільності швидкості приросту ПСА у пацієнтів з ПІН високого та низького ступеню.

Одержані дані показали, що показники ПСА у хворих з ПІН відрізняються в залежності від ступеню ПІН. У пацієнтів з простатичною інтраепітеліальною неоплазією низького ступеня (ПІННС) відзначався незначно підвищений рівень ПСА загального ($M = 6,1 \pm 0,2$ нг/мл). В той же час у хворих з ПІННС показники коефіцієнта співвідношення ПСА D та ПСА V перебували у межах «нормальних» значень. Одержані дані свідчать про низьку діагностичну цінність ПСА та його похідних у виявленні ПІННС, а також про близькість властивостей такого передпухлинного стану, як ПІННС, до доброякісних процесів передміхурової залози. На відміну від ПІННС, наявність простатичної інтраепітеліальної неоплазії високого ступеня (ПІНВС) впливає на показники ПСА, змінюючи їх схожим чином, як і рак передміхурової залози (РПЗ). Встановлено, що у пацієнтів з ПІНВС підвищений рівень загального ПСА ($M = 8,4 \pm 1,1$ нг/мл), значення коефіцієнту співвідношення вільного ПСА до загального менше 20 % ($M = 18,3 \pm 1,3$ %), підвищений рівень щільності ПСА ($M = 15,1 \pm 1,8$ нг/мл/см³), а також підвищений рівень показника швидкості приросту ПСА. У пацієнтів з поєднанням обох видів ПІН рівень ПСА та його похідних відповідає ПІНВС. Показники ПСА характеризують подібність патогенетичних механізмів ПІНВС та РПЗ. Перспективним є виокремлення серед хворих з ПІН групи підвищеного ризику розвитку аденокарциноми з подальшим поглибленням обстеженням та розробленням терапевтичних заходів.

Ключові слова: простатспецифічний антиген, простатична інтраепітеліальна неоплазія високого та низького ступеня, щільність ПСА, швидкість приросту ПСА.

Резюме**М. П. Мельничук,***Государственное научное учре-
ждение «Научно-практический
центр профилактической и кли-
нической медицины» Государ-
ственного управления делами,
ул. Верхняя 5, г. Киев, Украина,
01014***ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОСТАТ-
СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА ПРИ ПРОСТАТИЧЕСКОЙ
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ**

Статья посвящена проблеме диагностики предпухловых заболеваний предстательной железы, а именно простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН). Изучена возможность применения общего простатспецифического антигена (ПСА), коэффициента соотношения общего и свободного ПСА, а также плотности скорости прироста ПСА у пациентов с ПИН высокой и низкой степени.

Полученные данные показали, что показатели ПСА у больных с ПИН отличаются в зависимости от степени ПИН. У пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией низкой степени (ПИННС) уровень ПСА общего был незначительно повышенным ($M = 6,1 \pm 0,2$ нг/мл). В то же время у больных с ПИННС показатели коэффициента соотношения, ПСА D та ПСА V пребывали в пре-

делах «нормальных» значений. Полученные данные свидетельствуют о низкой диагностической ценности ПСА и его производных в выявлении ПИННС. В отличие от ПИННС, наличие простатической интраэпителиальной неоплазмы высокой степени (ПИНВС) изменяет показатели ПСА в большей степени. У пациентов с ПИНВС повышенный уровень общего ПСА ($M = 8,4 \pm 1,1$ нг/мл), значение коэффициента соотношения свободного ПСА к общему менее 20 % ($M = 18,3 \pm 1,3$ %), повышенный уровень плотности ПСА ($M = 15,1 \pm 1,8$ нг/мл/см³), а также повышенный уровень показателя скорости прироста ПСА. У пациентов с сочетанием обоих видов ПИН уровень ПСА и его производных соответствует ПИНВС.

Показатели ПСА характеризуют общность патогенетических механизмов ПИНВС и рака предстательной железы (РПЖ). Перспективным направлением дальнейшего изучения является выделение среди больных с ПИН группы высокого риска злокачественной трансформации с последующим углубленным обследованием и проведением специального лечения.

Ключевые слова: простатспецифический антиген, простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой и низкой степени, плотность ПСА, скорость прироста ПСА.

Автор, відповідальний за листування: maksymmelnychuk1980@gmail.com

Вступ

З часу впровадження тесту простатспецифічного антигену (ПСА) у 1980-х роках він залишається маркером, який найбільш широко використовується з метою виявлення, активного спостереження та прогнозу у пацієнтів з підозрою на рак передміхурової залози (РПЗ) та вже встановленим діагнозом [1]. Незважаючи на те, що з метою збільшення чутливості та специфічності було розроблено чисельні похідні ПСА (коефіцієнт співвідношення вільного ПСА до загального, щільність ПСА, швидкість приросту ПСА та ін.), клінічне значення цього маркера є обмеженим, так як на рівень ПСА у сироватці крові можуть впливати багато факторів, серед яких розмір передміхурової залози, запальний процес, діагностичні та лікувальні маніпуляції [2]. Велика питома вага поєднання РПЗ з простатичною інтраепітеліальною неоплазією (ПИН), простатитом, доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) знижує чутливість та точність такого широко вживаного лабораторного показника, як ПСА, пальцевого ректального дослідження та трансректального ультразвукового дослідження ТРУЗД [3].

Впродовж останніх років багато досліджень спрямовані на вивчення ролі ПСА у діагностиці ПИН, яка багатьма дослідниками вважається передраковим станом та має спільні морфологічні

ознаки з РПЗ [4]. В той же час попередні дослідження, у яких вивчався кореляційний зв'язок між ПИН та рівнем ПСА роблять контрверсійні висновки [5, 6, 7]. Серед причин розбіжності даних різних дослідників є неоднорідність та несистематичність одержаних даних. У багатьох дослідженнях діагноз ПИН був встановлений шляхом біопсії простати, коли значна частка РПЗ є недиагностованою, або після радикальної простатектомії (РПЕ), коли важко віддиференціювати ефект ПИН та аденокарциноми на рівень ПСА. Hyung L. Kim та співавт. роблять висновок про те, що ПИН не призводить до клінічно значущого підвищення загального ПСА [8]. Окрім того рівень ПСА не корелював з розмірами осередків ПИН у передміхуровій залозі. Грунтуючись на даних біопсії, Brauwer та Lange встановили, що наявність ПИН збільшує показник ПСА [9, 10]. Щоправда при цьому неможливо виключити випадки недиагностованого РПЗ, які могли вплинути на статистичну обробку матеріалу. Інші автори встановили, що у пацієнтів з ПИН значення ПСА перебувають у «сірій зоні», коли зробити однозначний висновок про природу патологічного процесу неможливо [11, 12]. Kosuke M. та спіавт. вивчали 65 препаратів простати після РПЕ та встановили, що об'єм ПИН не корелює з передопераційним рівнем ПСА [13]. F. Lee та спіавт. проводили по-

рівняльні дослідження ПСА на результатах 248 трансректальних голкових біопсій [14]. Автори виявили, що логарифм концентрації ПСА у хворих з ПН дорівнював 1,85, значенню, яке не відповідає ні доброякісному (1,09), ні злоякісному (2,79) процесу. Husain I. та співавт. після вивчення показників ПСА у 197 пацієнтів з ПН прийшли до висновку, що ПН не змінює показник ПСА [15]. Згідно до даних De Luca та співавт. середнє значення загального ПСА у сироватці крові пацієнтів з ПН становило 14,93 нг/мл, а діапазон коливань від 5,6 до 39,7 нг/мл [16].

Окрім вивчення ролі загального ПСА у діагностиці ПН, значний інтерес представляють значення коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального у пацієнтів з ПН. Tarle M. та співавт. встановили, що показник співвідношення вільного ПСА до загального у пацієнтів з простатичною інтраепітеліальною неоплазією високого ступеня (ПНВС) високого ступеню становив 16,9 % та достовірно був нижчим від такого показника у хворих з ДГПЗ та простатичною інтраепітеліальною неоплазією низького ступеня (ПННС) – 29,1 % та 27,9 % відповідно [17]. Згідно до даних Obralic N. для ПНВС характерні проміжні показники ПСА порівняно з ДГПЗ та РПЗ (у дослідженні брали участь пацієнти із загальним ПСА 2–10 нг/мл). Такі показники, як ПСА загальний, ПСА вільний та щільність ПСА не мали статистично вірогідних відмінностей у хворих з ПНВС, ДГПЗ та РПЗ. В той же час пацієнти з ПНВС мали більш високий показник співвідношення вільного ПСА до загального порівняно з РПЗ (16,8 % та 13,3 % відповідно), який був нижчим порівняно з ДГПЗ (18,5 %). Автори роблять висновок про можливість використання співвідношення вільного та загального ПСА у вирішенні питання повторної біопсії у хворих з ПНВС [18]. Cicione A. та співавт. визначили, що вірогідність виявлення аденокарциноми у пацієнтів з ПН високого ступеню є високою незалежно від первинного рівня ПСА. Також високою є ймовірність РПЗ у хворих з ПН низького ступеню та ПСА більше 10 нг/мл. Автори встановили, що показник щільності ПСА не має клінічного значення стосовно ймовірності злоякісної трансформації передпухлинних захворювань передміхурової залози [19]. Isikau та співавт. досліджували роль такого показника, як щільність ПСА у діагностиці передпухлинних захворювань простати. До дослідження було включено 149 пацієнтів, у

яких діагноз ПН було встановлено шляхом біопсії простати, трансуретральної резекції передміхурової залози (ТУРП), РПЕ. Автори встановили, що щільність ПСА не може використовуватися для диференціальної діагностики ПН та ДГПЗ, оскільки цей показник не мав статистично достовірних відмінностей у пацієнтів з ПН та ДГПЗ [20].

Враховуючи незаперечний факт, що ПСА та його похідні відіграють важливу роль у діагностиці захворювань ПЗ, слід зауважити, що, незважаючи на низку проведених досліджень, зміни ПСА у пацієнтів з ПН є недостатньо вивченими. Результати попередніх досліджень, які часто ґрунтуються на невеликих когортах пацієнтів, є контрверсійними. Потребують подальших поглиблених досліджень чутливість та специфічність ПСА та його похідних у діагностиці ПН.

Мета дослідження. Встановити значення ПСА та його похідних у діагностиці простатичної інтраепітеліальної неоплазії.

Матеріали і методи дослідження. До дослідження увійшли 230 пацієнтів з ПН віком від 49 до 77 років (середній вік $65,8 \pm 1,3$ років). Усі хворі були розподілені на 3 групи в залежності від виду (ступеню) неоплазії. До першої групи належали 156 пацієнтів з ПН високого ступеню (ПНВС), до другої групи – 36 хворих із поєднанням ПН високого та низького ступеню (ПННС) і третю групу склали 38 пацієнтів з ПН низького ступеню (ПННС). Між групами дослідження не було встановлено статистично достовірної різниці за віком, об'ємом передміхурової залози, даними загальноклінічних досліджень.

Діагноз ПН було встановлено за допомогою трансректальної мультифокальної біопсії простати, виконаної з приводу підозри на наявність РПЗ та після ТУРП, виконаної з приводу ДГПЗ.

Усім 230 пацієнтам, які увійшли до дослідження, проводилося визначення показників ПСА до початку спостереження. Вивчався рівень загального ПСА, коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального, щільність ПСА (PSA Density, PSA D), швидкість приросту ПСА (PSA Velocity, PSA V). Досліджувалася діагностична цінність вказаних показників ПСА по відношенню до ПН з урахуванням ступеню ПН. Отримані статистичні дані оброблені за допомогою методів варіаційної статистики ЕОМ „Pentium 4” за допомогою програмного пакету „Statistica” (version 7.0, StatSoft Inc,

США). Обчислювалися середні значення (М), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність та рівень значимості (P). Для порівняльного аналізу виборок вірогідність різниці підтверджувалася за допомогою непараметричного критерію Мана–Уїтні для незалежних сукупностей. Для оцінки ступеню взаємного зв'язку між виборками використовувався коефіцієнт кореляції Спірмена.

Результати дослідження. Рівень показника загального ПСА серед усіх пацієнтів з ПН коливався від 1,3 нг/мл до 18,2 нг/мл ($M = 7,9 \pm 0,26$ нг/мл). Враховуючи, що одним із завдань дослідження було встановлення значень та ролі ПСА в залежності від ступеня ПН, проводилася оцінка рівня загального ПСА у пацієнтів з ПНВС, ПНВС + ПННС та ПННС. У хворих з

ПНВС середній рівень ПСА загального становив $8,4 \pm 1,1$ нг/мл, пацієнтів з поєднанням ПНВС та ПННС середній рівень загального ПСА склав $8,2 \pm 1,9$ нг/мл, а у чоловіків з ПННС – $6,1 \pm 0,2$ нг/мл.

Таким чином, найвищий рівень показника загального ПСА спостерігався у пацієнтів з ПНВС, а саме 8,4 нг/мл. Він був на 0,2 нг/мл більшим, ніж у хворих з поєднанням ПНВС та НС, але різниця була статистично недостовірною ($P > 0,05$). У пацієнтів з ПННС середній рівень загального ПСА був на 2,3 нг/мл (на 27,4 %) меншим, ніж у хворих з ПНВС ($p < 0,05$). Графічне зображення порівняння розподілу пацієнтів із різним ступенем ПН в залежності від рівня загального ПСА представлено на рис. 1.

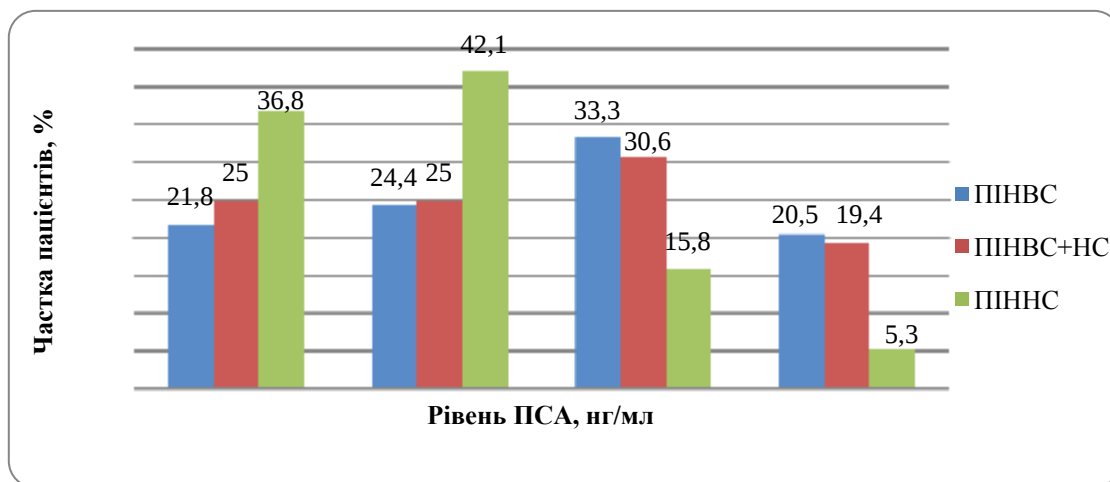


Рисунок 1 – Порівняльний розподіл пацієнтів з ПН в залежності від ступеня ПН та рівня загального ПСА

Окрім вивчення рівня загального ПСА важливим було встановлення діагностичних можливостей використання коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального у виявленні ПН. Середні значення коефіцієнта у пацієнтів з ПН становило $26,6 \pm 2,33$ %. Проводилася оцінка рівня коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального у пацієнтів з ПНВС, ПНВС + ПННС та ПННС. Встановлено, що у хворих з ПНВС середній рівень коефіцієнта становив 18,3 %, у хворих з поєднанням ПНВС та ПННС середній рівень коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального склав 17,1 %, а у пацієнтів з ПННС – 32,7 %.

Таким чином, найнижчий рівень коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального

спостерігався у пацієнтів з поєднанням ПНВС та ПННС, а саме 17,1 %. Він був на 1,2 % меншим, ніж у хворих з ПНВС, але різниця була статистично недостовірною ($P > 0,05$). У пацієнтів з ПННС середній рівень коефіцієнта співвідношення був на 47,7 % більшим, ніж у хворих з поєднанням ПНВС та ПННС ($p < 0,05$). Графічне зображення порівняння розподілу пацієнтів різного ступеню ПН в залежності від рівня коефіцієнта ПСА представлено на рис. 2.

Під час вивчення прогностичного значення показника щільності ПСА (ПСА D) у пацієнтів з ПН встановлено, що середні значення показника щільності ПСА усіх пацієнтів з ПН становило $12,8 \pm 1,3$ нг/мл/см³ (рис.3).

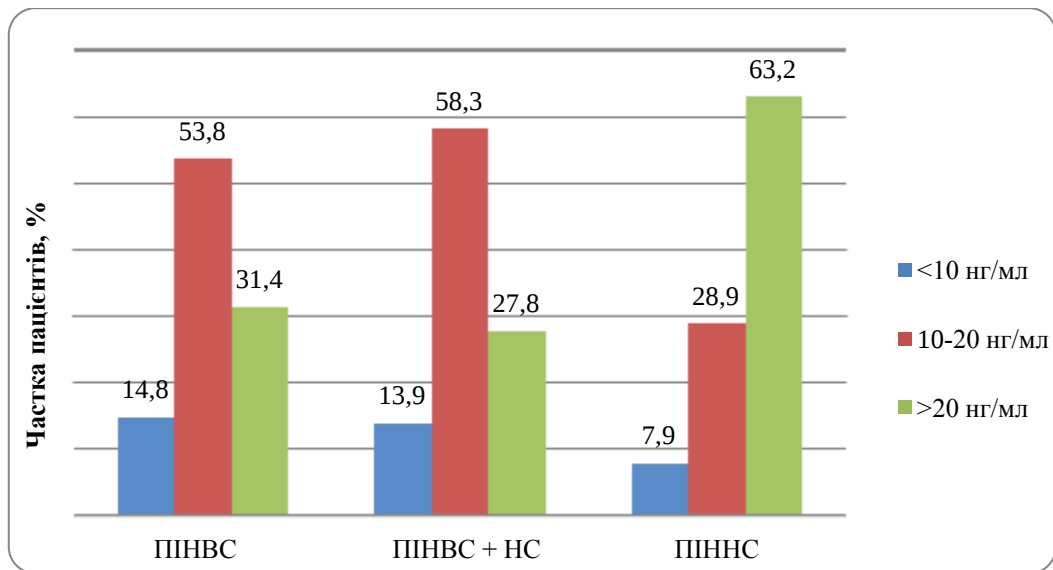


Рисунок 2 – Порівняльний розподіл пацієнтів з ПІН в залежності від ступеня ПІН та коефіцієнта співвідношення ПСА

У хворих з ПІНВС середній рівень показника ПСА D становив $15,1 \pm 1,8$ нг/мл/см³, у пацієнтів з поєднанням ПІНВС та ПІННС середній рівень ПСА D склав $15,8 \pm 1,3$ нг/мл/см³, і у хворих з ПІННС середній рівень ПСА D становив $7,4 \pm 0,5$ нг/мл/см³. Отже, найвищий рівень показника щільності ПСА спостерігався у пацієнтів з поєднанням ПІНВС та ПІННС, а саме $15,8$ нг/мл/см³ та був на 4,4 % більшим, ніж у

хворих з ПІНВС ($P > 0,05$). У пацієнтів з ПІННС середній рівень щільності ПСА був статистично достовірно меншим, ніж у хворих з поєднанням ПІНВС та ПІННС та ПІННС (на 53 % та на 51 % відповідно) ($p < 0,05$). Графічне зображення порівняння розподілу пацієнтів різного ступеню ПІН в залежності від рівня показника щільності ПСА представлено на рис. 3.

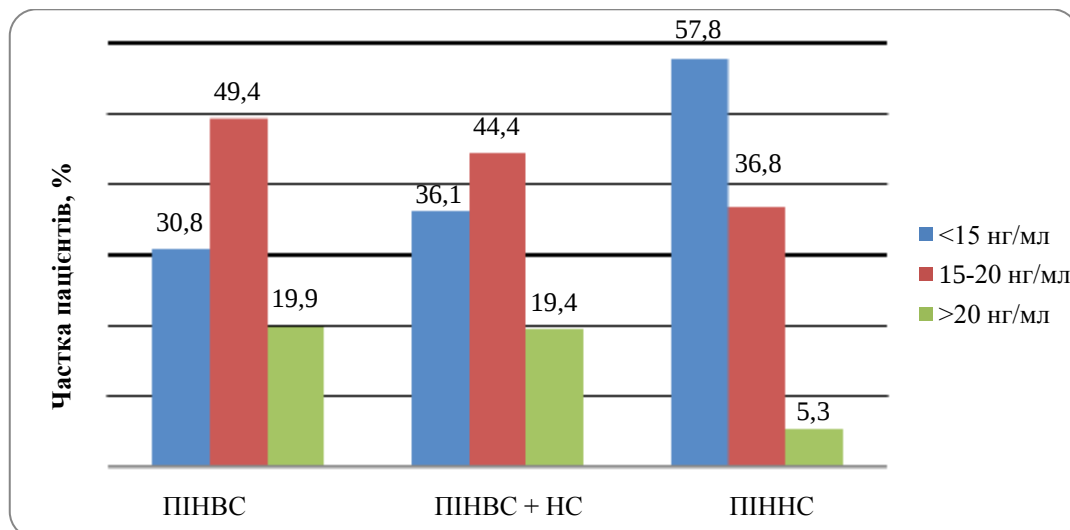


Рисунок 3 – Порівняльний розподіл пацієнтів з ПІН в залежності від ступеня ПІН та швидкості ПСА

Середнє значення показника швидкості приросту ПСА (ПСА V) усіх пацієнтів з ПІН становило $0,65 \pm 0,12$ нг/мл/рік. Проводилася оцінка рівня швидкості приросту ПСА у пацієнтів з різним ступенем ПІН (ПІНВС, ПІНВС + ПІННС

та ПІННС). Так, у хворих з ПІНВС середній рівень показника швидкості приросту ПСА становив $0,76 \pm 0,2$ нг/мл/рік. У хворих з поєднанням ПІНВС та ПІННС середній рівень ПСА V склав $0,74 \pm 0,3$ нг/мл/рік, а у хворих з ПІННС

середній рівень ПСА V становив $0,43 \pm 0,02$ нг/мл/рік. Різниця була статистично недовірною ($P > 0,05$). У пацієнтів з ПІННС середній рівень ПСА V був статистично достовірно меншим, ніж у хворих з поєднанням ПІНВС та

ПІННС та ПІНВС (на 43,4 % та на 41,9 % відповідно) ($p < 0,05$). Графічне зображення порівняння розподілу пацієнтів різного ступеню ПІН в залежності від рівня показника щільності ПСА представлено на рис. 4.

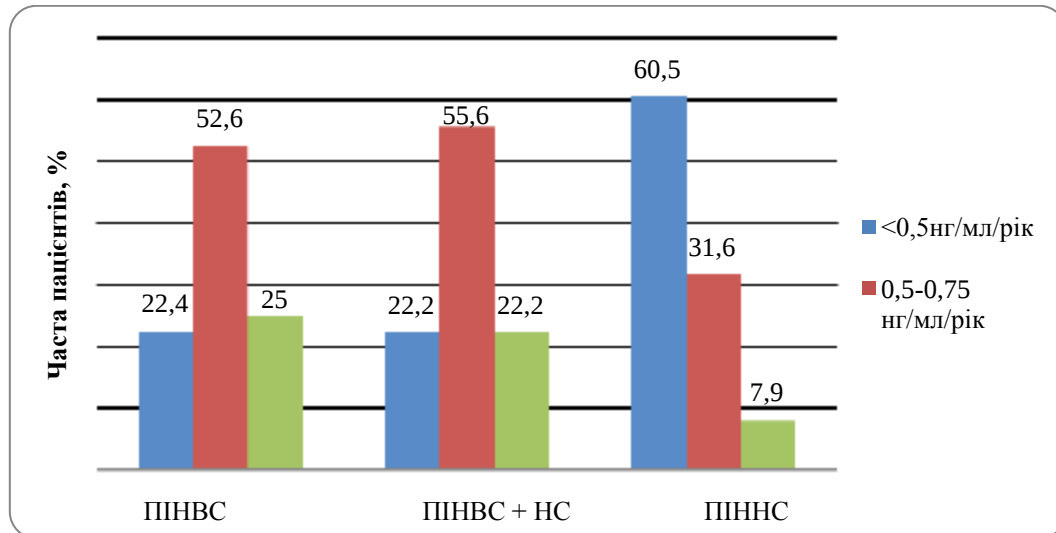


Рисунок 4 – Порівняльний розподіл пацієнтів з ПІН в залежності від ступеню ПІН та швидкості приросту ПСА

Обговорення результатів. Отже, після статистичної обробки одержаних даних відносно ПСА та його похідних (коефіцієнт співвідношення вільного ПСА до загального, щільність ПСА, швидкість приросту ПСА) у пацієнтів з ПІН можна зробити висновок про те, що показники ПСА у хворих з ПІН відрізняються від загальноприйнятих «нормальних» значень. При цьому вказані показники були проаналізовані окремо у випадках ПІНВС та ПІННС, оскільки виявлені зміни залежать від ступеню ПІН. Так, у пацієнтів з ПІННС відзначався незначно підвищений рівень ПСА загального ($M = 6,1 \pm 0,2$ нг/мл). В той же час у хворих з ПІННС показники коефіцієнта співвідношення, ПСА D та ПСА V перебували у межах «нормальних» значень. Дані інших дослідників стосуються вивчення параметрів ПСА у загальному масиві хворих з ПІН без розподілу на ПІНВС та ПІННС. Це є однією з причин розбіжності у висновках у Hyung L. Kim та співавт., Brauwer та Lange, Kosuke M., Husain I. та інших. Враховуючи різні біологічні властивості ПІНВС та ПІННС та відмінності у їх малігнізації, параме-

три ПСА було оцінено окремо для високого та низького ступеню ПІН. Одержані дані свідчать про низьку діагностичну цінність ПСА та його похідних у виявленні ПІННС, а також про близькість властивостей такого передпухлинного стану, як ПІННС, до доброякісних процесів передміхурової залози.

На відміну від ПІННС, наявність ПІНВС впливає на показники ПСА, змінюючи їх схожим чином, як і РПЗ. Встановлено, що у пацієнтів з ПІНВС підвищений рівень загального ПСА ($M = 8,4 \pm 1,1$ нг/мл), значення коефіцієнту співвідношення вільного ПСА до загального менше 20 % ($M = 18,3 \pm 1,3$ %), підвищений рівень щільності ПСА ($M = 15,1 \pm 1,8$ нг/мл/см³), а також підвищений рівень показника швидкості приросту ПСА. Слід відзначити, що при одночасній наявності осередків ПІНВС та ПІННС значення ПСА та його похідних статистично достовірно не відрізняються від значень ПСА при ПІНВС. У пацієнтів з поєднанням обох видів ПІН рівень ПСА та його похідних відповідає ПІНВС.

Висновки

Показники ПСА у діагностиці ПІН мають обмежену роль через відсутність специфічних ознак та широкий діапазон значень. Разом із тим існують певні закономірності, які дозволяють відрізняти ПІН низького та високого ступеня. Для ПІННС характерним є підвищення рівня ПСА загального до 6,1 нг/мл, але відсутність відхилень у показниках коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального, ПСА D та

ПСА V. В той же час для ПІНВС притаманні підвищені рівні ПСА загального, ПСА D та ПСА V та зменшення коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального. Показники ПСА характеризують подібність патогенетичних механізмів ПІНВС та РПЗ. Перспективним є виокремлення серед хворих з ПІН групи підвищеного ризику розвитку аденокарциноми з подальшим поглибленим обстеженням та розробленням терапевтичних заходів.

References (список літератури)

1. Timothy JW, Peter TS, Sigrid VC, Ethan B. Prostate-Specific Antigen Screening in Prostate Cancer: Perspectives on the Evidence. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(3):11–16.
2. Heidenreich A, Abrahamsson P, Artibani W, Catto J. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol.* 2013; 64(3):347–354.
3. Kostiev FI, Krasyluk LI. [PIN – peredrak peredmihurovoi zalozy, patogenetychne obgruntuvannya monitoring hvoryh]. *Urologiya.* 2015; 19(3):230–239.
4. Maru A, Makwana H, Lakum N, Chokshi T. Study on correlation between PSA and varies prostatic pathology. *Int. J. Med. Sci. Public Health.* 2014; 3:735–737.
5. Jung S-H, Shin S, Kim M, Baek I-P. Genetic Progression of High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia to Prostate Cancer. *European Urology.* 2016; 69 (5):831–833.
6. Queisser A, Hagedorn S. Comparison of different prostatic markers in lymph node and distant metastases of prostate cancer. *Modern Pathology.* 2015; 28:138–145.
7. Lee W, Lee S, Hong S, Choi W. Clinical utility of prostate-specific antigen mass ratio for prediction of prostate cancer detection on a repeated prostate biopsy. *Int. braz. J. urol.* 2014; 40(4):484–492.
8. Donghyun L, Chunwoo L, Taekmin K. Clinical features and prognosis of prostate cancer with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Korean J Urol.* 2015; 56(8):565–571.
9. Brawer M, Lange P. Prostate-specific antigen and premalignant change: implications for early detection CA. *Cancer J Clin.* 1989; 39:361–375.
10. Lee Y, Park J, Jeon B, Lee S. Is prostate specific antigen effective for population screening of prostate cancer? A systematic review. *Ann Lab Med.* 2013; 33(4):233–241.
11. Schroder F, Hugosson J. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014; 384:2027–2035.
12. Akhter R, Reshi R, Dar Z. Histopathological study of prostatic lesions on needle biopsies with serum prostate specific antigen (PSA). *Int. Journal of Medicine and Medical Sciences.* 2014; 6:87–91.
13. Kosuke M, Mukul K, Steven S, Brian J, Alberto A, Jae R. Heterogeneous clinicopathological features of intraductal carcinoma of the prostate: a comparison between “precursor-like” and “regular type” lesions. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(5):2518–2526.
14. Kang C, Xiangnan L, Yabing D, Xiance T, Seiji A, Yiwei G, Ying X, Han X, Yue Z, Wang M, Tengfei Z. Chemoprevention of prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): a systematic review and adjusted indirect treatment comparison. *Oncotarget.* 2017; 30: 36674–36684.
15. Husain I, Shukla S. Role of androgen receptor in prostatic neoplasia versus hyperplasia. *Journal of Cancer Research and Theraputies.* 2016; 2(1):112–116.
16. De Luca S, Passera R, Bollito E, Manfredi M. Comparison of Prostate Cancer Gene 3 Score, Prostate Health Index and Percentage Free Prostate-specific Antigen for Differentiating Histological



- Inflammation from Prostate Cancer and Other Non-neoplastic Alterations of the Prostate at Initial Biopsy. *Anticancer Research*. 2014; 34(12):7159–7165.
17. Tarle M, Krajlic I. Free and total serum PSA values in patients with prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), prostate cancer and BPH. Is F/T PSA a potential probe for dormant and manifest cancer?. *Anticancer Res*. 1997; 17(3):1531–1534.
 18. Obralic N, Kulovac B. High grade intraepithelial neoplasia of prostate is associated with values of prostate specific antigen related parameters intermediate between prostate cancer and normal levels. *Bosn J Basic Med Sci*. 2011; 11(4):223–227.
 19. Cicione A, Nunzio C, Janssen T. Metabolic syndrome diagnosis and widespread high grade prostatic intraepithelial neoplasia significantly increase prostate cancer risk: results from a multicenter biopsy study. *BMC Cancer*. 2016; 15(77):2103–2108.
 20. Isakay L, Yaman O. Prostate-specific antigen density: The role in benign prostate hyperplasia, prostate intraepithelial neoplasm, organ-confined prostate carcinoma and advanced prostate carcinoma. *International urology and nephrology*. 2011; 27:757–761.
- (received 21.02.2018, published online 01.04.2018)**
(одержано 21.02.2018, опубліковано 01.04.2018)

Abstract

M. D. Chemych,
N. G. Malysh,
N. I. Ilina,
V. V. Ilina,
Sumy State University, 2
Rymkogo-Korsakova str., Sumy,
Ukraine, 40007

TULAREMIA: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

Rationale. Due to the stability of the natural cells of tularemia, the considerable spread of *Francisella tularensis* in nature, the multiplicity of routes of transmission of the pathogen, the complexity of the diagnosis and the severity of the clinical course of tularemia determine its significance in modern infectious pathology.

Purpose. Evaluate the epidemiological situation with tularemia in Ukraine and the world, to investigate the probable risks of its complication.

Materials and methods. The paper uses PubMed databases, EMBASE, reporting materials of the department of especially dangerous infections, field observations data and laboratory research results of the Sumy Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine. When processing materials used methods of epidemiological, statistical research, Excel program, Statistica 6.0

Results. Tularemia is an endemic disease for non-arctic and paleo-arctic regions, found mostly in the northern hemisphere. In Ukraine and in adjacent to its borders, states of isolated cases of a disease on tularemia are registered. The main reservoirs of *Francisellatularensis* and sources of infection are rodents. Among the carriers a special place is occupied by ticks. Infection of people occurs more often in natural cells.

Conclusions. It is likely that the current epidemiological situation is "the tip of the iceberg", since this disease, due to its multiplicity, is not aetiologically verified, and the cases of tularemia that appear are hidden under the mask of other diseases. For objective assessment and prediction of the epizootic and epidemiological situation with tularemia in the region it is necessary to conduct a complete epidemiological monitoring.

Keywords: tularemia, *Francisella tularensis*, epidemiological situation, rodents, ticks.

Corresponding author: malysh.ng@gmail.com

Резюме

М. Д. Чемич,
Н. Г. Малиш,
Н. І. Ільїна,
В. В. Ільїна,
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007

ТУЛЯРЕМІЯ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Актуальність. *Francisella tularensis* належить до патогенів найвищого пріоритету, які мають найбільший вплив на людську популяцію внаслідок легкості поширення, високої летальності, створення панічних настроїв, спеціальних заходів органів охорони здоров'я.

Мета роботи. Оцінити епідеміологічну ситуацію з туляремією в Україні та світі, дослідити ймовірні ризики її ускладнення.

Матеріали і методи. У роботі використані бази даних PubMed, EMBASE, звітні матеріали відділу особливо небезпечних інфекцій, статистичні форми обліку щеплень, дані польових спостережень і результати лабораторних досліджень ДУ «Сумський обласний лабораторний центр МОЗ України».

Результати. Туляремія є ендемічним захворюванням для неарктичного і палеоарктичного регіонів, зустрічається в основному у

північній півкулі. В Україні та у суміжних з її кордонами державах реєструються поодинокі випадки захворювання на туляремію. Основними резервуарами *Francisella tularensis* і джерелами інфекції є гризуни. Серед переносників особливе місце займають кліщі. Інфікування людей найчастіше відбувається у природних осередках.

Висновки. Імовірно, що сучасна епідеміологічна ситуація є «вершиною айсбергу», оскільки туляремія, зважаючи на багаточисельність, етіологічно не верифікується, а випадки недуги, що виявляються, ховаються під маскою інших захворювань. Для об'єктивної оцінки і прогнозування епізоотичної та епідеміологічної ситуації з туляремії у регіоні необхідно проводити повноцінний епізоотологічний моніторинг з урахуванням чисельності, видового складу і інфікованості основних джерел і переносників даної інфекції.

Ключові слова: *Francisella tularensis*, епідеміологічна ситуація, гризуни, кліщі.

Резюме

Н. Д. Чемич,
Н. Г. Малыш,
Н. И. Ильина,
В. В. Ильина,

Сумський державний університет, ул. Римського-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007

ТУЛЯРЕМИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Актуальность. *Francisella tularensis* относится к патогенам высшего приоритета, которые имеют наибольшее влияние на человеческую популяцию вследствие легкости распространения, высокой летальности, создания панических настроений, специальных мероприятий органов охраны здоровья.

Цель работы. Оценить эпидемиологическую ситуацию по туляремии в Украине и мире, исследовать вероятные риски её осложнения.

Материалы и методы. В работе использованы базы данных PubMed, EMBASE, отчетные материалы отдела особо опасных инфекций, статистические формы учета прививок, данные полевых наблюдений и результаты лабораторных исследований ГУ «Сумской областной лабораторный центр МЗО Украины».

Результаты. Туляремия является эндемическим заболеванием для неарктического и палеоарктического регионов, встречается в основном в северном полушарии. В Украине и в соседствующих с её границами государства регистрируются единичные случаи заболевания туляремией. Основными резервуарами *Francisella tularensis* и источниками инфекции являются грызуны. Среди переносчиков особое место занимают клещи. Инфицирование людей чаще всего происходит в природных условиях.

Выводы. Вероятно, что современная эпидемиологическая ситуация — это «вершина айсберга», поскольку туляремия, учитывая многогранность проявлений, этиологически не верифицируется, а случаи болезни, что выявляются, прячутся под маской других заболеваний. Для объективной оценки и прогнозирования эпизоотической и эпидемиологической ситуации по туляремии в регионе необходимо проводить полноценный эпизоотологический мониторинг с учетом численности, видового состава и инфицированности основных источников и переносчиков данной инфекции.

Ключевые слова: туляремия, *Francisella tularensis*, эпидемиологическая ситуация, грызуны, клещи.

Автор, відповідальний за листування: malysh.ng@gmail.com



Вступ

Протягом тисячоліть інфекційні хвороби супроводжували людство. Ціла низка з них, такі як грип, гепатит, кишкові інфекції тощо, не втратили своєї актуальності і сьогодні. Променш поширені хвороби згадують лише тоді, коли інфекція виходить із-під контролю. Виникнення та поширення таких хвороб органи охорони здоров'я застосовують знехачка: з'являються труднощі з діагностикою, лікуванням і профілактикою, що неминує призводить до зростання захворюваності і летальності.

Зважаючи на стійкість природних осередків туляремії (50–80 років), значне поширення *F. tularensis* у природі, множинність шляхів передачі збудника, потенційну можливість його використання як біологічної зброї, залучення у циркуляцію патогенного агента великої кількості теплокровних тварин і членистоногих, можливість контамінації води і харчових продуктів, складність діагностики і тяжкість клінічного перебігу туляремії визначають не лише важливість проблеми профілактики цього захворювання, а й її значущість у сучасній інфекційній патології.

Туляремія – природно-осередкове зоонозне інфекційне захворювання бактеріальної етіології з множинними механізмами передачі збудника, що характеризується загальною інтоксикацією, лихоманкою і, залежно від механізму передачі збудника, ураженням лімфатичних вузлів, дихальних шляхів, травного тракту, зовнішніх покривів та інших органів і систем [1–4]. Збудник туляремії *F. tularensis*, згідно класифікації, відноситься до родини *Brucellaceae*, роду *Eubacteriales*, за своїми властивостями є мікроорганізмом II групи патогенності, внаслідок чого туляремія має статус особливо небезпечного інфекційного захворювання. *F. tularensis* належить до патогенів найвищого пріоритету, які мають найбільший вплив на людську популяцію внаслідок легкості поширення, високої летальності, створення панічних настроїв і вимагають спеціальних заходів органів охорони здоров'я [5].

У 1972 р. світові держави підписали Конвенцію про заборону розробки, виробництва та накопичення запасів бактеріологічної (біологічної) і токсинної зброї та про їх знищення. Однак, мікроорганізми, що застосовуються у якості біологічної зброї доступні не тільки державним структурам, а й приватним особам при наявності у них достатніх фінансових коштів. У світі існує понад 1500 колекцій культур різних збуд-

ників і придбати будь-який мікроорганізм досить просто. Невідомо, коли і де може бути зроблена спроба біотероризму, які біологічні агенти будуть використані, яким буде масштаб проведеної акції, і які будуть її наслідки. Тому, відносно до цього типу зброї кожна людина є незахищеною [4, 3, 6].

Мета роботи – оцінити епідеміологічну ситуацію з туляремії в Україні та світі, дослідити ймовірні ризики її ускладнення.

Матеріали і методи. У роботі використані звітні матеріали відділу особливо небезпечних інфекцій, карти епідеміологічного обстеження, статистичні форми обліку щеплень, екстрені повідомлення про туляремію, дані польових спостережень і результати лабораторних досліджень ДУ «Сумський обласний лабораторний центр МОЗ України», бази даних PubMed, EMBASE.

При обробці матеріалів використовували методи епідеміологічного, статистичного дослідження, програму Excel, Statistica 6.0

Результати досліджень та їх обговорення.

Загальновідомо, що вперше туляремія була діагностована у 1910 р. у США. В Європі ця хвороба у людини реєструється з 1917 р. (Австрія), з 1926 р. – у Норвегії, Німеччині, Чехословаччині, Франції, Польщі, Швеції. У країнах Азії недуга виявлена в Японії – у 1924 р., Туреччині – у 1936 р., Китаї – у 1958 р. У Північній Америці перші випадки захворювання встановлені у Канаді – у 1930 р., Мексиці – у 1944 р., Венесуелі – у 1948 р. [6]. На території бывшего СРСР перші випадки туляремії виявлені у 1926–1928 рр. У 1940 р. зареєстрований спалах туляремії, що охопив 140 тисяч осіб. У 1946–1956 рр. на теренах бывшего СРСР проводилася масова імунізація проти туляремії, завдяки чому інцидентність знизилася до 1000–2000 випадків на рік [24].

Зараз туляремія є ендемічним захворюванням для неарктичного і палеоарктичного регіонів, зустрічається в основному у північній півкулі (30–71°) північної широти (Північна Америка, Європа, Російська Федерація, Іран, Китай, Японія) [1, 3, 7–10]. Доведено, що ріст захворюваності на туляремію спостерігається у країнах, де відбуваються військові конфлікти. Так, внаслідок війни, у Косово у період 2001–2010 рр. була зареєстрована найвища річна захворюваність серед країн Європи – 5,2 на 100 тис. нас. У Швеції, Фінляндії, Словаччині, Чехії, Норвегії, Сербії-Чорногорії, Угорщині, Болгарії та Хорва-



тії показники сягають, відповідно, 2,80, 1,19, 1,0, 0,81, 0,42, 0,4, 0,36, 0,21 та 0,15 на 100 000 нас. З 1995 по 2012 рр. частота реєстрації випадків туляремії в усіх країнах Європейського Союзу варіювала від 282 до 1685. Все частіше туляремію діагностують у Туреччині, лише у 2011 р. виявлено 2151 випадків [10]. Про туляремію в Африці і Південній Америці немає повідомлень, причини даного явища невідомі. Австралію тривалий час вважали вільною від туляремії. Однак у 2011 р., з'явилося повідомлення про встановлення діагнозу туляремії у жительки Австралії, в анамнезі хвороби – укусу опосума ringtail [11].

Доведено, що туляремія може тривало існувати у природі. Вона уражує більше 100 видів ссавців, птахів, рептилій і риб [31]. Основними резервуарами *F. tularensis* і джерелами інфекції є гризуни (миші, щури, білки, норки, бобрі та зайці). Серед домашніх тварин – вівці, свині, велика рогата худоба, коні. Інфікування людей частіше відбувається у природних осередках. Кліщі, мухи і москіти відповідальні за передачу туляремії ссавцям [12–15]. *F. tularensis* може до двох тижнів виживати у комах. Серед переносників особливе місце займають кліщі, оскільки вони забезпечують сталість туляремійних бактерій у природі. Кліщі передають збудника диким або домашнім тваринам під час укусів. Зазвичай вони найбільш активні влітку [33]. Кліщі роду *Ixodes*, *Dermocentor* або *Rhipicephalus* є головними резервуарами туляремії у Європі та у більшості регіонів Америки, мухи (*Amblyoma*, *Dermocentor*, *Crysops*) є найбільш значущими переносниками в інших регіонах. Вони переносять *F. tularensis* у західній частині США та у Росії. У скандинавських країнах більшість випадків туляремії пов'язано з укусами комарів *Aedes*, *Culex* [36].

Збереженню *F. tularensis* у природі сприяють і птахи. Вони відіграють велику роль у поширенні даного агента в усьому світі, оскільки є носіями тих же кліщів, що гризуни і зайці [37].

Усі ссавці відносно збудника туляремії розподіляються на 3 групи: сприйнятливі та високочутливі (гризуни, комахоїдні і зайцеподібні); сприйнятливі, але малочутливі (польова миша, усі види щурів і ховрахів, білки, їжаки, бобрі та деякі інші види ссавців); недостатньо сприйнятливі та практично нечутливі (до них належить більшість видів хижих ссавців і сільськогосподарських тварин) [6, 31].

Умови формування природних осередків залежать від клімату, ландшафту, наявності гризунів, перелітних птахів, переносників. Розрізняють трансмісивний, промисловий, водний, побутовий, харчовий, сільськогосподарський, виробничий, водний (колодязний), траншейний (позиційний), мисливсько-харчовий типи захворюваності. У залежності від домінування типу захворюваності розвиваються ті чи інші форми туляремії. Так, ангінозно-бубонна форма поширена у регіонах з водним, харчовим типом захворюваності, виразково-бубонна форма – з трансмісивним [32].

В організм людини збудник туляремії потрапляє через мікротравми шкіри і неушкоджену слизову оболонку мигдаликів, ротоглотки, шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів, очей. Випадків передачі від людини до людини не зареєстровано. Зараження людей найчастіше відбувається внаслідок укусу комах, контакту з зараженими тваринами або продуктами тваринного походження [13, 14, 16]. Також описані випадки інфікування при прийомі їжі або контакті із забрудненою водою, зерном, мулом, укусах тварин [15–18].

Ступінь активності епізоотичного процесу безпосередньо визначає можливість виникнення випадків захворювань серед населення [31, 17]. Про інтенсивність епізоотії свідчать показники інфікованості джерел, резервуарів і переносників збудника туляремії. Наочним показником у даному випадку є відсоток позитивних знахідок інфекційного агента і його компонентів (ДНК, антигенів) в організмі сприйнятливих тварин і об'єктах зовнішнього середовища. Провісником можливого неблагополуччя території з туляремії є збільшення чисельності резервуарів і переносників інфекції, перш за все гризунів [17].

Спалахи не є незвичайним явищем у ендемічних районах туляремії. Дослідниками встановлено позитивна кореляція між щільністю тварин-резервуарів та кількістю випадків туляремії у людей [20, 21]. Після десятиліть благополуччя у регіонах можуть виникати спалахи туляремії [40].

Як свідчать опубліковані результати наукових робіт, під дією різних антропогенних факторів (будівництво гідровузла, іригаційні заходи, сільськогосподарська діяльність) на ензоотичних територіях змінюється чисельність і видовий склад резервуарів і переносників інфекції. Так, за даними епідеміологічного нагляду, проведеного у Волгоградській області Російської

Федерації (РФ), змінився основний резервуар туляремії: замість водяного щура, головним джерелом недуги стала миша полівка. При цьому, активно впроваджується в епізоотію і домова миша. Істотно знизилася у даному регіоні і роль основних переносників туляремії – кліщів *R. rossicus* [22].

Туляремія реєструється впродовж року, однак частота випадків захворюваності нерівномірна у різні сезони і залежить від регіону. У Турції, наприклад, у 91,5 % випадків недугу діагностують у серпні-березні [24]. В інших країнах, зокрема РФ, спостерігається два підйоми захворюваності: у квітні – травні (25,2 %) та у вересні-жовтні (28,9 %). Підйоми захворюваності, дослідники пояснюють підвищенням весняної активності кліщів і весняними польовими роботами. Осіннє підвищення пов'язане залученням населення до сільськогосподарських робіт і масовим виїздом людей на дачні ділянки, полювання і риболовлю [22].

У гендерній структурі туляремії більшості країн превалюють чоловіки [30]. Встановлено, що захворюваність на туляремію чоловіків (76 %) є у три рази вищою ніж жінок (24 %). Це пов'язано з особливостями діяльності чоловіків – фермерство, землеробство, риболовля, полювання, що визначає їх частіший контакт з природним середовищем [22]. Однак в окремих країнах, зокрема у Туреччині, жінки хворіють на туляремію частіше [24], що обумовлено, за думкою дослідників, їх більшою активністю у домашніх справах (тривалий і постійний контакт із забрудненою водою, їжею).

Туляремія зазвичай уражує дорослих осіб. Середній вік становить 38,7 року для жінок та 30,6 – для чоловіків [24]. У віковій структурі частка осіб віком 20–29 років є найбільшою (34 %). Питома вага вікової категорії: 15–19 років складає – 21,3 %, 30–39 років – 17 %. Діти віком до 14 років становлять 6,1 %, особи віком 50–59 років та старше 60 складають, відповідно, 6,4 і 2,1 % від загального числа хворих [22].

За даними літератури на сучасному етапі серед хворих переважають міські жителі (40,4 %), які інфікувалися у більшості випадків за місцем роботи і на дачних ділянках, а також під час риболовлі, полювання і на тимчасових сільськогосподарських роботах. Із загальної кількості учнів і студентів, що захворіли на туляремію, 50 % вказували, що відпочивали на дачі та займалися риболовлею. Непрацюючі сільські та міські жителі склали 17,0 і 14,9 %, відповідно. У

сільських районах 75 % хворих інфікувалися при веденні домашнього господарства, прибиранні приміщень для утримання худоби, заготівлі сіна та інших видах сільськогосподарських робіт. Водночас, серед міських жителів 25 % хворих причиною інфікування називали укуси кліщів під час риболовлі і купання у водоймах, а 50 % пов'язували захворювання з перебування у місцевості з високою чисельністю гризунів [22]. Міські жителі, які захворіли на туляремію, у 75 % випадків були не щеплені, сільські – у 42,1 %.

Таким чином, дачники, мисливці, рибалки, особи, що займаються веденням домашнього господарства у сільській місцевості є групами ризику щодо захворюваності на туляремію

Залежно від регіону може переважати той чи інший тип захворюваності. Так, у Поволжі РФ переважає побутовий епідеміологічний тип захворювання (49 %). Водний і промисловий типи складають 17 і 15 %, відповідно. У меншій мірі зараження відбувалося при укусі комахами (9 %), вживання в їжу забруднених продуктів (6 %) і на сільськогосподарських роботах (4 %) [22].

Загальновідомо, що активними осередками туляремії є такі, у яких реєструються захворювання людей, виділяють культури збудника туляремії від дрібних ссавців (гризуни, комахоїдні), кровосисних комах (кліщі, комарі), інших об'єктів довкілля, регулярно виявляються антитіла у дрібних ссавців або антиген до туляремійного мікробу з погадок птахів, екскрементів хижих ссавців. У малоактивних осередках туляремії – в якому не реєструються захворювання людей, але є поодинокі виділення збудника або туляремійного антигену в об'єктах довкілля [6].

Різноманітність природних ландшафтів та біоценозів на території України створює сприятливі умови для довготривалого існування природно-осередкових інфекцій, у тому числі і таких як туляремія. Офіційна реєстрація хвороби в Україні здійснюється з 1941 року. Природні осередки виявлені практично на усій території України де циркулює холарктичний підвид *F. tularensis*, який відрізняється помірною патогенністю для людини і тварин. Масова імунізація населення проти туляремії в Україні, яку почали проводити з 1949 року, в умовах широкого поширення епізоотій, призвела до різкого зниження захворюваності. У цих умовах, на тлі значного зниження епізоотичного потенціалу природних осередків, щорічно протягом тривалого часу (до 1973 року) продовжували щепити-



ся до 4,5 млн. осіб на рік. Були проведені дослідження з встановлення зв'язку між кількістю щорічно щеплених проти туляремії осіб та захворюваністю на туляремію за період з 1949 по 1973 рр. [44]. Дослідниками було доведено відсутність прямого кореляційного зв'язку між цими масивами даних ($r = -0,069$), що є свідченням відсутності прямої залежності захворюваності населення на туляремію від кількості вакцинованого населення [1]. Після 1974 р. в Україні почали застосовувати більш диференційований підхід до імунізації населення проти туляремії, що дозволило знизити кількість щорічно щеплених осіб майже у 10 разів. Найбільш виражені темпи зниження імунізації населення спостерігалося після 1999 р., коли щорічне число осіб, охоплених вакцинацією, скоротилося з 234 тис. у 1990 р. до 111 тис. у 1999 р. У 2005 р. кількість осіб, щеплених проти туляремії, склала усього 15 тис. При цьому щорічно знижувалася кількість щеплених і на ензоотичних територіях.

Одночасно із зниженням обсягів імунізації відбулося і зниження імунного прошарку на неблагополучних з туляремії територіях. До 1980 р. показник становив близько 90 %, а після 1990 р. не перевищував 60 %. Однак, це зниження не позначилося на рівні захворюваності, оскільки як і раніше реєструвалися поодинокі випадки захворювання.

Немає сумніву, що різке зниження захворюваності на туляремію на початку 50-х років минулого століття було також пов'язано і з багатьма іншими факторами. Значну роль відіграла антропогенна трансформація, господарське освоєння територій, зміни умов землекористування, сільськогосподарських технологій (автоматизація, механізація і хімізація), проведення цілого ряду інших протиепідемічних і профілактичних заходів.

Отже, є усі підстави вважати, що утримання епідемічного процесу туляремії на спорадичному рівні може бути досягнуто за умови охоплення імунізацією контингентів населення із груп ризику, а також при диференційованому проведенні комплексу протиепідемічних та профілактичних заходів в осередку інфекції. Масова імунізація населення проти туляремії не може вважатися виправданою ні з епідеміологічної, а ні з економічної точок зору.

Крім того, аналізуючи захворюваність на туляремію осіб із груп ризику з 1959 по 2008 рр., було встановлено, що у структурі захворілих на туляремію частка щеплених осіб склала 14,0 %.

Тобто імунізація проти туляремії, як і імунізація проти багатьох інших інфекцій, не гарантує повний захист від можливого захворювання раніше вакцинованих осіб.

У сучасних умовах епізоотична активність осередків туляремії підтверджується виявленням культур туляремійного мікробу як від домових мишей, так і від кліщів, антитіл у домових мишей та антигенів з погадок птахів. Частота реєстрації туляремії в Україні продовжує зменшуватися. Якщо у 1999 р. було виявлено 140 випадків туляремії (по 70 в Одеській та Миколаївській областях), то у 2005 р. – лише 17 (8 – у Сумській, 5 – у АР Крим, 4 – на Волині). За останні 10 років (2007–2016 рр.) в Україні випадки туляремії реєстрували у Донецькій, Київській, Тернопільській і Черкаській областях (рис. 1).

Сумщина розташована у межах двох природних зон – лісостепової та поліської. Територією області протікають 165 річок, знаходиться 33 великих озера і понад 1600 ставків і водоймищ. Методами узагальнення і аналізу накопиченого матеріалу нами був досліджений епідемічний процес туляремії у Сумській області за останні 70 років. Встановлено, що на Сумщині туляремія є одним з найбільш поширених природно-осередкових інфекційних захворювань. Перші випадки туляремії (всього 75) в області зареєстровані ще у 1945 р. У 1948 р. туляремію виявили у 98 осіб, у 1949 р. – у 187. Перші щеплення проти туляремії були проведені у 1947 р., коли провакцинували 929 осіб, у 1949 р., згідно архівних даних, – 205827. З 1950 р. епідеміологічна ситуація з туляремії була відносно благополучною. Поодинокі випадки недуги зареєстровані лише у 1968, 1973, 2000 рр.

Однак, з 2004 р. епідеміологічна ситуація у Сумській області дещо ускладнилася, медичну допомогу з приводу туляремії надано 5 особам, у 2006 р. – діагноз підтверджено в 11, при цьому показник захворюваності на туляремію у регіоні перевищував середньоукраїнський у 17,4 раза. З метою стабілізації епідемічної ситуації у 2007 р. за кошти епідфонду МОЗ України на ензоотичних територіях Сумщини проти туляремії було щеплено 66279 осіб. Проведена імунізація сприяла зниженню захворюваності: у 2007 р. було зареєстровано 1 випадок туляремії, у 2008 р. – 2, у 2009 р. – 1. У 2010 та 2011 рр. епідеміологічна ситуація знову змінилася (виявлено 6 та 11 випадків захворювання, відповідно). Інфікування більшості сталося під час відпочинку у природних умовах, під час праці на городі, у господарстві.

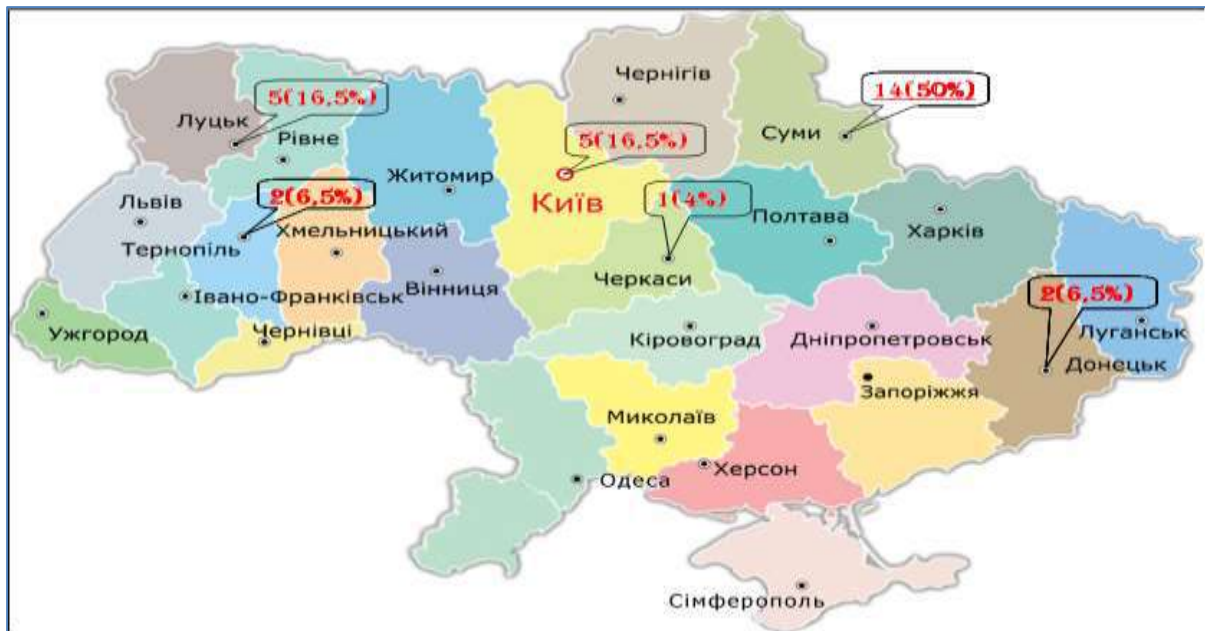


Рисунок 1 – Розподіл випадків туляремії в Україні (2006–2016 рр.)

Усю територію Сумщини вважають єдиним, високоактивним природним осередком туляремії. Епізоотії гризунів встановлені у 11 районах області з 18. Ландшафтні та кліматичні особливості території сприяють виникненню і функціонуванню природних осередків інфекції (рис. 2). Незважаючи на скорочення об'ємів епізоотологічного обстеження, зменшення кількості лабораторних досліджень, про активність природних

осередків туляремії свідчить те, що на території області не тільки реєструються випадки захворювань людей на дану нозологію, а й виділяють культури збудника від кровосисних членистоногих (кліщі), регулярно виявляють у дрібних ссавців (миші) антитіла до туляремійних мікробів, з погадок птахів, що були зібрані на території осередків туляремії, антигени

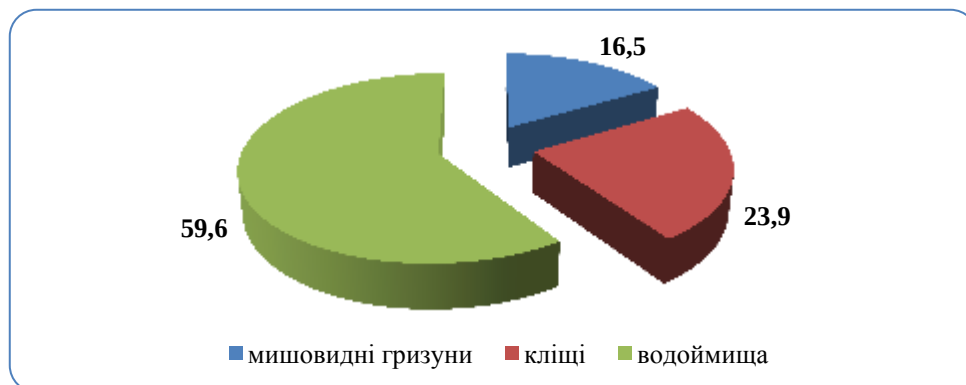


Рисунок 2 – Частота ізоляції *F. tularensis* (1959–2011 рр., %)

Загальновідомо, що інтенсивність епізоотій оцінюється за ступенем інфікованості дрібних ссавців, членистоногих переносників, проб води (у % від числа досліджених екземплярів або кількості проб) по кількості позитивних знайодок антитіл до туляремії, туляремійного антигену в погадках і екскрементах.

Так, у 2011 р. у Шосткинському та Краснопільському районах від іксодових кліщів було виділено 2 культури збудника туляремії. При

дослідженні погадок птахів (екскрементів хижих птахів) працівниками лабораторії особливо небезпечних інфекцій були виявлені антигени збудника туляремії: титри антигену у серологічних реакціях мали як високі показники (1:160 і вище), так і низькі (1:20–1:40), що свідчило як про недавню епізоотію, так і про більш віддалені її терміни. В околицях 20 населених пунктів Сумської області були отримані серопозитивні результати на туляремію від іксодових кліщів

(від 1:40 до 1:320). Загалом, позитивними відносно туляремії виявилось 31,2 % іксодових кліщів, що були зібрані і, зняті з корів, коней, собак. В Охтирському районі виявили серопозитивну (титр 1:160) домашню мишу.

У хворих на туляремію найчастіше реєстрували бубонну і виразково-бубонну форми (рис. 3).

Таким чином, Сумська область є ензоотичною з туляремії, оскільки у регіоні реєструються випадки захворювання людей, були ізольовані культури збудника та виявлені туляреміїні антигени в об'єктах довкілля.

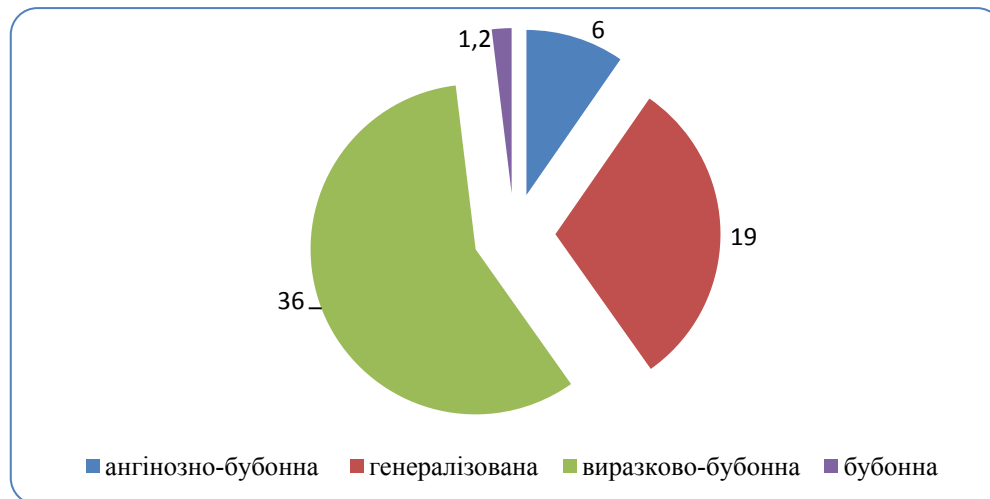


Рисунок 3 – Розподіл клінічних форм туляремії (2001–2011 рр., %)

У даний час *F. tularensis* поділяється на чотири підвиди, що складаються з *F. tularensis subsp. tularensis* (тип А), *F. tularensis subsp. holarctica* (тип В), *F. tularensis subsp. mediasiatica*, *F. tularensis subsp. novicida* [31]. Загальновідомо, що збудник туляремії є високопатогенним: інюляція чи інгаляція 10–50 бактерій спричиняє розвиток недуги. *F. tularensis* – стійка до умов навколишнього середовища, особливо низьких температур. Особливе значення для виживання туляреміїного мікробу у природі має амеба (*Acanthamoeba Castellani*). Бактерії можуть виживати протягом багатьох років у воді, ґрунті, бруді, болоті, екскрементах тварин, замороженому м'ясі [34, 35]. Водночас, збудник туляремії достатньо чутливий до різних фізичних (ультрафіолетові промені, іонізуюча радіація, висока температура) та хімічних чинників [23].

Вищезазначені властивості *F. tularensis*, у певній мірі обумовлюють шляхи інфікування, від яких у значній мірі залежить клінічна картина туляремії.

Поліморфізм клінічних ознак, від легких безсимптомних і грипоподібних форм до тяжкої блискавичної фатальної інфекції, обумовлює значний інтерес до цієї нозології дослідників і практикуючих лікарів [2, 11, 16]. У людей клінічні симптоми хвороби залежать від вірулентності бактерії, кількості, способу інфікування і

імунітету людини. Туляремія може бути виявлена як лише серопозитивні випадки без симптомів взагалі. За даними досліджень, проведених у Туреччині, частка безсимптомної туляремії варіює від 4 до 19 % [24]. Були визначені фактори, асоційовані з несприятливим перебігом захворювання (тобто смерть, рецидив, тривалий період одужання): фонові захворювання (наприклад, алкоголізм, цукровий діабет, стан імуносупресії) пізнє звернення за медичною допомогою, затримка у призначенні раціональної антибактеріальної терапії [25].

За класифікацією ВООЗ розрізняють 7 клінічних форм туляремії: glandularna (бубонна); oculoglandularna (очно-бубонна); ulceroglandularna (виразково-бубонна); anginoglandularna (ангінозно-бубонна); shlyunkovokishkova (абдомінальна); torakalna (легенева); septicna (генералізована); неуточнена. Структура клінічних форм варіює у залежності від територіального розташування природного осередку. Так, у Туреччині 99 % усіх випадків хвороби перебігають у вигляді ангінозно-бубонної форми [24]. Згідно, повідомлень американських дослідників, у США частота реєстрації бубонної форми туляремії знаходиться у діапазоні від 10 до 26 % випадків, виразково-бубонна – від 45 до 85 %, легенева, очно-бубонна, ангінозно-бубонна – складає < 5% [26].

Питома вага бубонної форми туляремії на теренах Росії у сучасних умовах становить – 50 %, ангінозно-бубонна і легенева форми – по 23,8 %. Частка виразково-бубонної форми складає – 2,3 %. При цьому, середньо-тяжкий перебіг захворювання спостерігали у 68,1 % випадків, легкий – у 29,8 %, тяжкий – у 2,1 %. Серед хворих з легким перебігом туляремії нещеплених було 42,8 %, середньо-тяжким – 68,8 %, тяжким – 100 % [22].

Зважаючи на поліморфізм клінічних ознак, при зверненні людей до медичних закладів правильний первинний діагноз встановлюється не завжди, і хворих госпіталізують з діагнозами: «лихоманка неясної етіології», «інфекційний мононуклеоз», «ангіна», «пневмонія», «ГРЗ», «лімфаденіт», «туберкульоз», «лептоспіроз» та «паратиф». За даними досліджень, проведених у РФ, діагноз «туляремія» був поставлений лише 25,4 % випадках, «туляремія під питанням» – у 16,4 % [22].

Дослідниками з Франції описаний випадок туляремії у вагітної жінки. У пацієнтки протягом 3-х тижнів спостерігалася збільшення шийного лімфатичного вузла зліва, у подальшому з'явився біль у горлі, лихоманка. Незважаючи на лікування амоксициліном (3 г на добу) протягом 10 днів, симптоми хвороби зберігалися. Результати обстеження на ВІЛ, гепатити В та С, віруси краснухи, простого герпесу, парвовірус, Епштейна-Барра, цитомегаловірус, *Treponema pallidum*, *Coxiella burnetii*, *Borrelia*, *Brucella*, *Legionella* spp., *Bartonella* виявилися негативними. Хворій був призначений на 13 днів ще один курс амоксициліну. Після короточасного клінічного поліпшення стан пацієнтки погіршився: відбулося нагноєння лімфатичного вузла, некроз. Лімфовузол був видалений. Оскільки туляремія не реєструвалася на території, де пацієнтка проживала, діагноз туляремії не розглядався. Зважаючи на перебіг захворювання, лікарі при детальному зборі епідеміологічного анамнезу звернули увагу на те, що хвора вдома тримала кролів. Зі слів пацієнтки, ознак хвороби кролі не мали. Використовуючи ПЛР у реальному часі, ДНК *F. tularensis* були виявлені у зразках матеріалу, відібраного з уражених лімфатичних вузлів. IgM та IgG виявлені у зразках сироватки крові пацієнтки [39].

Діагноз туляремія традиційно ґрунтується на зіставленні результатів алергічного і серологічних досліджень з остаточним діагностичним критерієм – чотириразовим або ще більшим збі-

льшенням титрів антитіл між сироватками гострої фази і фази одужання. Дослідники вказують на недоліки серологічної діагностики туляремії, у тому числі труднощі з отриманням зразків клінічного матеріалу у гострий період та у період одужання (особливо з неспецифічною клінічною картиною), перехресну реактивність з іншими бактеріями, пригнічення серологічної відповіді антибактеріальною терапією і тривале збереження рівня титру антитіл [27].

Для серологічної діагностики застосовують, зазвичай, реакцію аглютинації (РА) або реакцію пасивної гемаглютинації (РПГА). Інші серологічні методи, наприклад, ІФА, застосовують у сумнівних випадках та для підтвердження достовірності результатів, досягнутих іншими методами (РА і РПГА). РПГА є найбільш чутливим методом серологічної діагностики і використовується як для ранньої, так і ретроспективної діагностики, а також для визначення іммунологічного стану щеплених. У хворих на туляремію титри антитіл, зазвичай, зростають у кінці 1-го або на 2-му тижні захворювання, через 1–1,5 місяця титри у РПГА досягають максимальних показників (1:10000–1:20000, іноді вище), після чого знижуються і на рівні 1:100–1:200 зберігаються тривалий час.

У патогенезі туляремійної інфекції значну роль відіграє розвиток гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ), виявлення якої може бути методом алергічної діагностики туляремії. Метод заснований на особливостях організму людини, відповідати місцевою алергічною реакцією у вигляді гіперемії та інфільтрату на введення туляремійного антигену (тулярина). У хворих на туляремію людей шкірна алергічна реакція стає позитивною з 3–5-ї доби хвороби, рідше – у більш пізні терміни і зберігається багато років, завдяки чому алергічний метод застосовується для ранньої або ретроспективної діагностики, і є суворо специфічним. У щеплених живою вакциною також виникає алергічна реактивність, але вона розвивається повільніше (через 10–15 днів після вакцинації). Алергічна відповідь у вакцинованих зберігається 5–6 років, іноді довше і може бути методом визначення збереження післявакцинального імунітету.

Ще одним перспективним методом діагностики туляремії, що використовується наразі є реакція лізису лейкоцитів (РЛЛ). РЛЛ базується на підрахунку зруйнованих лейкоцитів сенситизованого організму під впливом специфічного алергену (антигену) (*in vitro*). Вона стає позитив-

ною вже у перші дні після вакцинації або захворювання (3–4 день), утримується протягом багатьох років (у перехворілих – до 40 років) [28].

Як додатковий метод діагностики туляремії у людини може бути рекомендована ПЛР, за допомогою якої можна виявити специфічну ДНК у різних біологічних субстратах. ПЛР позитивна у початковому гарячковому періоді захворювання, тому її вважають цінним методом ранньої діагностики хвороби.

Використання бактеріологічного методу при діагностиці туляремії можливе, однак у порівнянні з біологічним методом малоефективне, оскільки в організмі хворого туляремійні бактерії містяться у малій кількості. Крім того, дослідження з виділення збудника від хворого проводяться лише у спеціально обладнаних лабораторіях, що мають дозвіл на роботу із збудником туляремії (П група патогенності мікроорганізмів) [5].

Біологічна проба є найчутливішим способом виявлення туляремійних бактерій у будь-якому досліджуваному матеріалі, у тому числі і при дослідженні матеріалу від хворих людей. Однак навіть біологічний метод не завжди надійний, тому що не в будь-якому зразку матеріалу, взятому від хворого, є життєздатні бактерії. У виділеннях із шкірної виразки і у пунктаті із ураженого лімфатичного вузла збудник туляремії може бути виявлений протягом 3 тижнів від початку захворювання, рідко пізніше. Відомі випадки виділення збудника із мокротиння, матеріалу, взятого із зіву (з мигдаликів) або кон'юнктиви очей. У рідкісних випадках вдається виділити збудника із крові, але не пізніше першої декади хвороби.

При діагностиці туляремії необхідно враховувати клінічні, епідеміологічні та лабораторні дані. Відповідно до розпорядження Кабінету Міністрів України від 26 листопада 2014 року №1141-р «Про схвалення розроблених Міністерством охорони здоров'я планів імплементації деяких актів законодавства ЄС», МОЗ України від 28.12.2015 р. за № 905 був виданий наказ «Про затвердження критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації». Ці критерії встановлюють визначення випадків інфекційних захворювань для подання звітів до мережі Європейського Союзу. Клінічні, епідеміологічні та лабораторні критерії застосовуються для приведення до єдиного формату звітності про випадки інфекційних та паразитарних захворювань і порі-

вняння даних у мережі ЄС. Впроваджується триступенева система визначення випадку захворювання: можливий – з клінічними критеріями, без епідеміологічних чи лабораторних доказів захворювання; ймовірний – з клінічними критеріями і епідеміологічним зв'язком, підтверджені – мають бути лабораторно підтверджені та можуть відповідати або не відповідати клінічним критеріям. Визначення підтвердженого випадку дуже специфічне і менш чутливе, тому більша частина виявлених підтверджених випадків буде вірною, хоча деякі випадки й не будуть враховані.

У Наказі зазначено, що клінічним критерієм випадку захворювання на туляремію є: будь-яка особа, у якої з виразково-бубонною формою хвороби – є шкірна виразка та регіонарна лімфаденопатія; з бубонною – збільшені і болючі лімфатичні вузли без видимих виразок; з очно-бубонною – кон'юнктивіт та регіонарна лімфаденопатія; з оро-фарингеальною – шийна лімфаденопатія та принаймні один із таких трьох симптомів: стоматит, фарингіт, тонзиліт, з інтестинальною – принаймні один із таких трьох симптомів: біль у животі, блювання, пронос; з пневмонічною – пневмонія; тифоподібною – принаймні один із таких двох симптомів: гарячка без ранніх місцевих ознак і симптомів, септицемія.

До лабораторних критеріїв туляремії відноситься: виділення збудника із клінічного зразка; виявлення нуклеїнових кислот *F. tularensis* у клінічних зразках; виявлення специфічних анти-тіл до *F. tularensis*.

До епідеміологічних критеріїв відноситься принаймні один із таких трьох епідеміологічних зв'язків: контакт із спільним джерелом, передача від тварини до людини, контакт із забрудненими продуктами харчування/питною водою.

Враховуючи дані критерії випадок туляремії класифікують як ймовірний або підтверджений (табл. 1).

Туляремія у випадках ранньої діагностики ефективно лікується антибіотиками. Лікування спрямовано у першу чергу на ерадикацію *F. tularensis*. Існує ряд антибіотиків, ефективних для лікування туляремії, зокрема, препарати групи аміноглікозидів (стрептоміцин є препаратом вибору) [29]. Можливе використання фторхінолонів, але клінічний досвід і дані *in vitro* щодо їх ефективності обмежені. Крім того, застосовуються тетрацикліни і хлорамфенікол; однак при цьому частіше, ніж при використанні аміноглікозидів, виникають рецидиви через бактеріостатичну дію препаратів.

Таблиця 1– Класифікація випадку

Визначення випадку	Критерії
А. Можливий випадок	Не визначається
Б. Ймовірний випадок	Будь-яка особа, що відповідає клінічним критеріям і має епідеміологічний зв'язок
В. Підтверджений випадок	Будь-яка особа, що відповідає клінічним та лабораторним критеріям

Основу профілактики туляремії складають: щеплення живою протитуляремійною вакциною населення, що мешкає на ензоотичних територіях та контингенту, що підлягає ризику інфікування, проведення санітарно-гігієнічних заходів з попередження інфікування людей, заходи по зниженню лоймопотенціалу природних осередків (дезінфекція, дератизація та дезінсекція).

Дезінфекція, дезінсекція та дератизація повинні плануватися і проводитися на підставі результатів епізоотичного обстеження і супроводжуватися оцінкою ефективності проведених заходів.

Висновки

1. В Україні та у суміжних з її кордонами державах реєструються поодинокі випадки захворювання на туляремію. Можливо, що сучасна епідеміологічна ситуація є «вершиною айсбергу», оскільки це захворювання, зважаючи на багатолітність, етіологічно не верифікується, а випадки туляремії, що виявляються, ховаються під маскою інших захворювань.

2. Відносно стабільна ситуація із захворюваністю на туляремію в Україні не повинна заспокоювати фахівців закладів охорони здоров'я та санепіднагляду, оскільки збудники продовжують циркулювати серед тваринної популяції як в Україні, так і в інших країнах світу, у тому числі країнах-сусідах нашої держави.

Перспективи подальших досліджень

Проблема епідеміологічного нагляду за зоонозними особливо небезпечними інфекціями загалом, і туляремією зокрема, в Україні у сучасних складних соціально-економічних умовах, є надзвичайно актуальною. У перспективі з метою удосконалення профілактики туляремії,

забезпечення епідеміологічного благополуччя населення з туляремії у сучасних умовах вимагає нових підходів у вирішенні цієї проблеми і корекції профілактичних заходів. Необхідна оптимізація планування епізоотолого-епідеміологічного обстеження, спрямованого на виявлення конкретних місць і умов зараження у діючих осередках і пошук нових; створення баз даних із захворюваності, чисельності носіїв, переносників, карт епідеміологічного районування території за ступенем ризику зараження людей. Це дозволить диференційовано визначати обсяги протиепідемічних заходів.

3. Для об'єктивної оцінки і прогнозування епізоотичної та епідеміологічної ситуації з туляремії у регіоні необхідно проводити повноцінний епізоотологічний моніторинг з урахуванням чисельності, видового складу і інфікованості основних джерел і переносників даної інфекції.

4. Необхідно покращити рівень матеріально-технічної бази лабораторної мережі, забезпечити її сучасним обладнанням та діагностикумами з метою швидкої індикації та ідентифікації патогенів.

5. Комплексне проведення заходів специфічного (щеплення) та неспецифічного (дератизація, дезінсекція, індивідуальні засоби захисту та ін.) характеру сприятиме зниженню захворюваності на туляремію.

вважаємо за необхідне: активізувати дослідження із діагностики туляремії, з впровадженням у практику сучасних технологій, постійно досліджувати зареєстровані ензоотичні території та виявляти нові, з наступним визначенням їх епізоотичного потенціалу.

References (список літератури)

1. Otto P, Kohlmann R, Müller W, Julich S, Geis G, Peters M, Johannes Wolf P, Karlsson E, Forsman M, Myrtenäs K, Tomaso H. [Hare-to-Human Transmission of Francisella tularensis subsp. Holarctica]. *Germany Emerging Infectious Diseases.* 2015; 21(1):153-155. Retrieved from <http://www.cdc.gov/eid>
2. Asano S, Mori K, Yamazaki K, Sata T, Kanno T, Sato Y, Kojima M, Fujita H, Akaike Y, Wakasa H. [Temporal differences of onset between primary skin lesion and regional lymph node lesions for tularemia in Japan: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 skin cases and 54 lymph node cases]. *VirchowsArch.* 2012;(460):651–658.
3. Wang Y, Peng Y, Hai R, Xia L, Li H, Zhang Z, Cai H, Liang Y, Shen X, Yu D, Birdsell D, Wagner DM, Keim P. [Emerging Diversity of Francisella tularensis Subsp. Holarctica Lineages]. *China Infectious Diseases.* 2014;20(7):1191-1194. Retrieved from <http://www.cdc.gov/eid>
4. Aktas D, Celebi B, EmirhanIsik M, Tutus C, Ozturk H, Temel F, Kizilaslan M, Zhu BP. [Oropharyngeal Tularemia Outbreak Associated with Drinking Contaminated Tap Water]. *Emerging Infectious Diseases* 2013;21(12): 2194-2196. Retrieved from <http://www.cdc.gov/eid>
5. Andreychyn M, Kopcha V. *Bioteroryzm: Medychnaprotydiya.* Ternopil. Ukrmedknyha Publ, 2005. 298 p.
6. Chumakov M, Shafeyev M, Zorina L. *Tulyaremiya. Epidemiologiya i profilaktika.* Kazan'. KGMU Publ, 2003. 47 p.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [Tularemia. United States, 2001-2010.] *MMWR Morb. MortalWklyRep* 2013;62(47):963-966.
8. Wayne Conlan J. [Francisella tularensis: A Red-blooded Pathogen.] *J InfectDis.* 2011;204(1): 6-8.
9. Timofeev V, Bakhteeva I, Titareva G, Kopylov P, Christiany D, Mokrievich A, Dyatlov I, Vergnaud G. Russian isolates enlarge the known geographic diversity of Francisella tularensis subsp. Mediasitica. *PLOS ONE.* 2017;(09)1-20. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183714>
10. Zargar A, Maurin M, Mostafavi E. Tularemia, are emerging infectious disease in Iran and neighboring countries. *Epidemiology and Health* 2015;37:e2015011p. 1-6.
11. Gürçan Ş. [Epidemiology of tularemia] *Balkan medical journal.* 2014;31(1):3-10
12. World Health Organization. [WHO guidelines on tularameia] 2015. Retrieved from: <http://www.cdc.gov/tularemia/resources/whotularemiamanual.pdf>.
13. Myrtenna K, Marinov K, Johansson A, Niemcewicz M, Karlsson E, Bystrom M, Forsman M [Introduction and persistence of tularemia in Bulgaria]. *Infection Ecology and Epidemiology* 2016;6. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.3402/iee.v6.32838>
14. Fleming JK, Baca JT. [Update on Emerging Infections: News From the Centers for Disease Control and Prevention]. *Annals of Emergency Medicine.* 2016;68(1):117-118.
15. Jackson J, McGregor A, Cooley L, Ng J, Brown M, WeiOng C, Darcy C, Sintchenko V [Francisella tularensis Subspecies holarctica Tasmania, Australia, 2011]. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(9): 1484–1486.
16. Maleyev VV, Martynov VA, Klochkov IN. [Kliniko-endoskopicheskaya kharakteristika ostroy erozivno-yazvennoy patologii verkhnikh otdelov ZHKT u bol'nykh gemorragicheskoy likhoradkoy s pochechnym sindromom, leptospirozom i tulyaremiyey]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova.* 2014;3:48-55.
17. Polishchuk MV. [Epizooto-epidemiologicheskiiye aspekty formirovaniya zabolevayemosti tulyaremiyey v Ryazanskoy oblasti] *Nauka molodykh. EruditioJuvenium Publ.* 2016;3:16-19.
18. Aravena-Román M, Merritt A, Inglis TJ. *New Microbes and New Infections.* 2015;10(8):75-77.
19. Foley JE, Nieto NC. [Tularemia]. *VetMicrobiol.* 2010;140:332–8.



20. Gyuranecz M, Reiczigel J, Krisztalovics K, Monse L, Szabóné GK, Szilágyi A. Factors influencing emergence of tularemia, Hungary, 1984–2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:1379–81. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1808.111826>
21. Possums R, Eden JS, Rose K, Ng J, Shi M, Wang Q, Sintchenko V, Holmes E. [Francisella tularensis subsp. Holarcticain]. *Emerging Infectious Diseases.* 2017;23(7):1196-1201 Retrieved from: <http://www.cdc.gov/eid>
22. Chayka AN, Savchenko ST, Alekseyev VV. [Epidemiologicheskij nadzor za tulyaremiyey na territorii Volgogradskoy oblasti v sovremennykh usloviyakh]. *Vestnik VolGMu.* 2017;№ . 19-21p
23. Nakaz MOZ Ukrayiny vid 23.07.2003 №342 [Pro zakhody shchodo profilaktyky zakhvoryuvan na tulyaremiyu]
24. Kılıç S. [A General Overview of Francisella tularensis and the Epidemiology of Tularemia in Turkey]. *Flora.* 2010;15:37–58.
25. UPMC Center for Health Security. [Francisella Tularensis (Tularemia)]. 2014;2 Retrieved from: <http://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/publications/francisella-tularensis-fact-sheet>
26. [USAMRIID's Medical Management of Biological Casualties Handbook]. *Six the d. Fort Dietrich, Maryland: U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases.* 2005:56-57.
27. Hepburn MJ, Simpson AJH. [Tularemia: current diagnosis and treatment options] *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2008;6(2):231–240.
28. Kravtsov AL, Klyuyeva SN, Shchukovskaya TN, Bugorkova SA. [Effekt immunomodulyatorov i protivotulyaremiynoy vaktsinatsii na apoptoz i lizis splenotsitov, vzaimodeystvuyushchikh in vitro c tulyarinom]. *Probl. osobo opasnykh inf.* 2017;3:90–94.
29. Gürcan S. [Francisella tularensis and tularemia in Turkey]. *Mikrobiyol Bul.* 2007;41(4):621-36.
30. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E. [Tularemia as a Biological Weapon Medical and Public Health Management]. *JAMA.* 2001;285:2763–73. PMID: 11386933
31. Gürcan Ş, VarolSaraçoğlu G, Karadenizli A, Özkayın EN, Öztürk ŞZ, Çiçek C. [Tularemia as a result of outdoor activities for children in the countryside]. *Turk J Med Sci.* 2012;42:1044–9.
32. Kılıç S. [A General Overview of Francisella tularensis and the Epidemiology of Tularemia in Turkey]. *Flora.* 2010;15:37–58.
33. Şahin M. [Francisella tularensis' in Vektörleri ve Doğal Rezervuarları In: Gürcan Ş., editor. Francisella tularensis ve Tularemi]. *İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.* 2009:139–60.
34. General Directorate of Primary Health Services Zoonotic Diseases Department. [Field Guidance for the Control of the Tularemia Disease]. *Ankara: Başak Matavacılık.* 2011:1-18.
35. Petersen JM, Mead PS, Schriefer ME. [Francisella tularensis: an arthropod-borne pathogen]. *VetRes.* 2009;40:1–9. PMID: PMC2695023.
36. Padeshki PI, Ivanov IN, Popov B, Kantardjiev TV. [The role of birds in dissemination of Francisella tularensis: first direct molecular evidence for bird-to-human transmission]. *Epidemiol Infect.* 2010;138:376–9. PMID: 19664305
37. Girina AA, Dobrovol'skiy AA, Kurganskaya AY, Koshileva NA, Shcheglinkova NY, Nikolayeva GD. [Vspyshka tulyaremi v Khanty-Mansiyske v 2013 g.: kliniko-epidemiologicheskoye osobennosti v detskoy populyatsii]. *Zhurnal infektologii.* 2015;7(4):83-88 p.
38. Dentan FC, Pavese P, Pelloux I, Boisset S, Brion JP, Stahl JP, Maurin M. [Treatment of Tularemia in Pregnant Woman]. *Emerging Infectious Diseases.* 2013;19(6):996-998. Retrieved from: <http://www.cdc.gov/eid>
39. Myrtannas K, Marinov K, Johansson A. [Introduction and persistence of tularemia in Bulgaria]. *Infect Ecol Epidemiol.* 2016;6:32838. DOI:10.3402/iee.v6.32838
40. Yevstegneyeva VA, Chestnova TV, Smol'yaninova OL. [O neyrosetevom modelirovanii i prognozirovanii epizootiy tulyaremi na territorii Tul'skoy oblasti].



- Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2014;1.
41. Trevisanato SI. [The “Hittite plague”, an epidemic of tularemia and the first record of biological warfare]. *Med Hypotheses.* 2007;69:1371–4. PMID: 17499936
42. Kukharkina OV, Borisova IA, Borisova OA. [Biologicheskij terrorizm i yego negativnyye posledstviya (obzor)]. *Trudy Federal'nogo tsentra okhrany zdorov'ya zhivotnykh.* 2013; 11(1):142-156 p.
43. Herasymenko TV, Mohilevskyy LY, Khablo ZA. [Imunoprofilaktyka tulyaremiyi v Ukrayini u suchasnykh umovakh]. *Infektsiyi khvoroby.* 2010; 4:59-62 p.
- (received 27.02.2018, published online 01.04.2018)**
- (одержано 27.02.2018, опубліковано 01.04.2018)**

Abstract

**I. Makagonov,
 A. Vergun,
 O. Vergun,**

*Danylo Galytsky Lviv National
 Medical University, 69 Pekarska
 str, Lviv, Ukraine, 79010*

**EXPERIENCE OF COMPLEX TREATMENT OF
 REPRODUCTIVE-AGE WOMEN WITH CERVICAL ECTOPY
 ON THE BACKGROUND OF BACTERIAL VAGINOSIS**

Introduction. The most common background disease of the cervix is ectopia of the cylindrical epithelium (cervical ectopy). Pathological states of the vaginal part of the cervix are one of the leading problems in the structure of gynecological diseases in reproductive age women. The frequency of cervical ectopy is 38.8 %, and in the presence of other gynecological diseases it increases to 49.2 %.

Purpose. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of the original medicinal product in the pharmacological form of vaginal tablets containing terinidazole 200 mg, neomycin sulfate 100 mg (65,000 IU), nystatin 100,000 IU, prednisolone sodium metasulfobenzoate 4.7 mg.

Materials and Methods. The complex examination of 98 patients of reproductive age with the firstly diagnosed or recurrent cervical ectopy with concomitant bacterial vaginosis was carried out and the results of clinical and laboratory studies of the efficiency and safety of complex treatment were analyzed. The main group included 49 women in whom, in order to normalize the state of the vaginal microbiota, the original complex drug containing ternidazole 200 mg; neomycin sulfate 100 mg (65,000 IU); nystatin 100,000 IU; prednisolone sodium metasulfobenzoate 4.7 mg (Tergynan, Laboratories du Docteur E Bouchara Recordati, France) was administrated intravaginally one tablet per day for ten days. The comparison group included 49 patients, for whom the correction of the vaginal microbiota state was carried out in accordance with the current recommendations.

Discussion. After the end of the treatment, there was a decrease in the total bacterial mass, the frequency of the detection of opportunistic microorganisms with an increase in the dynamics of the *Lactobacillus* spp. pool in the amount of more than 10^6 CFU/ml which persisted for the next three menstrual cycles in 46 (93.9 %) of the patients in the main group and in 29 (59.2 %) in the comparison group. As a result of the treatment, in 16 (32.7 %) patients of the main group and 11 (22.4 %) of the comparison group ($P < 0,05$) absence of cervical ectopy was diagnosed by colposcopy. High efficiency in correction of dysbiotic disorders, changes in the qualitative and quantitative composition of the microflora of the vaginal biotope, long-term positive clinical effect and good tolerability, reduction of the need for the destruction of the focal point of the lesion (elimination of the cervical ectopy in 32.7 % of women) allows to recommend the inclusion of vaginal tablets with an optimized composition into the complex treatment of reproductive age women with cervical ectopy with the concomitant bacterial vaginosis. The obtained results of our research data suggest that a significant frequency of recurrence of cervical ectopy in women

of reproductive age is caused by ignoring the assessment of the state of the vaginal microbiota and the corresponding sanitation before surgical interventions on the cervix.

Keywords: cervical ectopy, bacterial vaginosis, vaginal microbiota, complex treatment.

Corresponding author: Igor.Makagonov@gmail.com

Резюме

I. О. Макагонов,

А. Р. Вергун,

О. М. Вергун,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010

ДОСВІД КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЕКТОПІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ НА ФОНІ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ

Мета дослідження: оцінити ефективність та безпечність оригінального лікарського засобу у вигляді вагінальних таблеток, що містить тернідазолу 200 мг; неоміцину сульфату 100 мг (65000 МО); ністатину 100000 МО; преднізолону натрію метасульфобензоату 4,7 мг. Проведено комплексне обстеження 98 пацієнток репродуктивного віку з вперше виявленою ектопією циліндричного епітелію шийки матки або рецидивом на фоні бактеріального вагінозу та проаналізовані результати клініко-лабораторного дослідження ефективності та безпечності комплексного лікування. Основну групу склали 49 жінок, які з метою нормалізації стану мікробіоти піхви отримували досліджуваний оригінальний комплексний лікарський засіб (Tergynan, Laboratories du Docteur E. Bouchara Recordati, France) інтравагінально по 1 таблетці на добу протягом 10 днів. У групу порівняння увійшли 49 пацієнток, у яких корекція стану мікробіоти піхви проводилась відповідно до чинних рекомендацій. Після закінчення лікування констатовано зменшення загальної бактеріальної маси, частоти виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів зі збільшенням у динаміці пулу *Lactobacillus* spp. у межах більше ніж 10^6 КУО/мл, що зберігався протягом наступних трьох менструальних циклів у 46 (93,9 %) пацієнток основної групи і 29 (59,2 %) групи порівняння. У результаті терапії у 16 (32,7 %) пацієнток основної та у 11 (22,4 %) групи порівняння ($P < 0,05$) відзначено кольпоскопічно встановлено регресування ектопії шийки матки. Отримані результати даних клінічного дослідження дозволяють припустити, що значна частота рецидивів ектопії шийки матки у жінок репродуктивного віку детермінується ігноруванням клініцистами оцінки стану вагінального мікріоіома. Висока ефективність у корекції дисбіотичних порушень, тривалий позитивний клінічний ефект та добра переносимість, зменшення необхідності застосування інструментальної деструкції вогнища ураження дозволяють рекомендувати включати вагінальні таблетки з оптимізованим складом до схеми комплексного лікування жінок репродуктивного віку з ектопією циліндричного епітелію шийки матки та бактеріальним вагінозом.

Ключові слова: ектопія шийки матки, бактеріальний вагіноз, мікробіота піхви, комплексне лікування.

Резюме

**И. А. Макагонов,
А. Р. Вергун,
О. М. Вергун,**

Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, ул. Пекарская, 69, г. Львов, Украина, 79010

ОПЫТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭКТОПИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность оригинального лекарственного средства в виде вагинальных таблеток, содержащих тернидазол 200 мг неомицина сульфата 100 мг (65000 ME), нистатина 100000 ME, преднизолона натрия метасульфобензоата 4,7 мг. Проведено комплексное обследование 98 пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленной эктопией цилиндрического эпителия шейки матки или рецидивом на фоне бактериального вагиноза и проанализированы результаты клинико-лабораторного исследования эффективности и безопасности комплексного лечения. Основную группу составили 49 женщин, которые с целью нормализации состояния микробиоты влагалища получали исследуемый оригинальный комплексный препарат (Tergynan, Laboratories du Docteur E. Bouchara Recordati, France) интравагинально по 1 таблетке в сутки в течение 10 дней. В группу сравнения вошли 49 пациенток, у которых коррекция состояния микробиоты влагалища проводилась в соответствии с действующими рекомендациями.

После окончания лечения констатируется уменьшение общей бактериальной массы, частоты выявления условно-патогенных микроорганизмов с увеличением в динамике пула *Lactobacillus* spp. в рамках более чем 106 КОЕ / мл, сохранялся в течение следующих трех менструальных циклов в 46 (93,9 %) пациенток основной группы и 29 (59,2 %) группы сравнения. В результате терапии у 16 (32,7 %) пациенток основной и у 11 (22,4 %) группы сравнения ($P < 0,05$) кольпоскопически установлено регрессирование эктопии шейки матки. Полученные результаты данных клинического исследования позволяют предположить, что значительная частота рецидивов эктопии шейки матки у женщин репродуктивного возраста детерминируется игнорированием клиницистами оценки состояния вагинального микробиома. Высокая эффективность в коррекции дисбиотических нарушений, длительный положительный клинический эффект и хорошая переносимость, уменьшение необходимости применения инструментальной деструкции очага поражения позволяют рекомендовать включать вагинальные таблетки с оптимизированным составом в схему комплексного лечения женщин репродуктивного возраста с эктопией цилиндрического эпителия шейки матки и бактериальным вагинозом.

Ключевые слова: эктопия шейки матки, бактериальный вагиноз, вагинальный микробиом, комплексное лечение.

Автор, відповідальний за листування: *Igor.Makagonov@gmail.com*

Вступ

Патологічні стани ектоцервікса, тобто вагінальної частини шийки матки, становлять одне з провідних місць у структурі гінекологічної захворюваності, що діагностуються у жінок репродуктивного віку. Частота ектоцервікальної патології, зокрема проліферації епітеліальних

клітин і їх структурної перебудови (метаплазії) коливається за даними різних авторів від 58 % до 62 % [1, 2]. Найбільш поширеним фоновим захворюванням шийки матки є ектопія циліндричного епітелію. Термін “ектопія” широко використовують у літературі й практичній медицині для позначення патологічного процесу на

піхвовій частині шийки матки, що характеризується на початковій стадії дистрофією і десквамацією плоского багатошарового епітелію (виразка, ерозія) з подальшим розвитком на ураженій поверхні циліндричного епітелію. Частота ектопії циліндричного епітелію складає 38,8 %, а за наявності інших гінекологічних захворювань – збільшується до 49,2 % [3]. До передпущинних процесів відносять ті ектопії циліндричного епітелію шийки матки, які відрізняються тривалим резистентним перебігом зі схильністю до рецидивів [3, 4], стійкістю до консервативних методів лікування, наявністю ознак дисплазії, що підтверджена цитологічно. Вивченню етіологічних чинників, патогенетичних аспектів, діагностичним труднощам та особливостям комплексного лікування патологічних станів ектоцервікса шийки матки присвячена велика кількість публікацій, але дослідження стосовно чинників ризику та профілактики рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки залишаються недостатніми і часто суперечливими, а частота виявлення даної патології залишається значною у жінок молодого репродуктивного віку [4, 5]. Протягом багатьох років обговорюється питання про ризик малігнізації ектопії шийки матки, зокрема, контактні кровотечі вважаються підозрілим симптомом [6]. Вагінальна мікрофлора є індикатором стану здоров'я жінки [6]. За наявності ектопії циліндричний епітелій шийки матки з його криптами є основним й ідеальним місцем для ураження збудниками, що передаються статевим шляхом [9]. Серед бактеріальних інфекцій жіночих статевих органів найбільш поширені дисбіози. У структурі збудників інфекційно-запальних захворювань жіночої репродуктивної сфери в сучасних умовах, згідно даних епідеміологічних досліджень, переважають полімікробні асоціації з домінуючою роллю умовно-патогенних мікроорганізмів та анаеробів-бактероїдів [7]. Бактеріальний вагіноз, як порушення мікроекології піхви, є найпоширенішим патологічним станом у жінок репродуктивного віку. При бактеріальному вагінозі відбувається елімінація лактобактерій, що супроводжується колонізацією піхви анаеробами та гарднерелою [8]. Ускладнений перебіг ектопії на фоні хронічного запального процесу, що спостерігається у двох третинах випадків, зумовлює порушення процесів проліферації з виникненням апоптозу епітеліальних клітин, що детермінує розвиток дисплазії [10]. Значна частота виявлення ектопії циліндрично-

го епітелію шийки матки, яка не має тенденції до зниження, онкопревентивні аспекти, недостатність досліджень стосовно чинників ризику та частоти рецидивів захворювання, а також негативні наслідки для репродуктивного здоров'я жінки зумовлюють актуальність пошуку ефективних і безпечних методів лікування.

Мета дослідження: оцінити ефективність та безпечність (на основі аналізу даних літературних джерел та матеріалів власних спостережень) лікарського засобу у вигляді вагінальних таблеток, що містить тернідазолу 200 мг; неоміцину сульфату 100 мг (65000 МО); ністатину 100000 МО; преднізолону натрію метасульфобензоату 4,7 мг (Tergynan, Laboratories du Docteur E. Bouchara Recordati, France) у комплексному лікуванні та профілактиці рецидивів у жінок репродуктивного віку з ектопією циліндричного епітелію шийки матки у на фоні бактеріального вагінозу.

Матеріали і методи дослідження. Для реалізації поставленої мети дослідження, за наявності інформаційної згоди, на базі кафедри сімейної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького спостерігалось 98 пацієнток віком від 19 до 34 років з вперше виявленою ектопією циліндричного епітелію шийки матки або рецидивом зазначеної патології на фоні бактеріального вагінозу. За даними деяких літературних джерел, протизапальне лікування може бути варіантом самостійної терапії доброякісних станів шийки матки [11]. Для відновлення стану мікробіоти піхви був обраний комбінований препарат місцевої дії з вмістом тернідазолу 200 мг; неоміцину сульфату 100 мг (65000 МО); ністатину 100000 МО; преднізолону натрію метасульфобензоату 4,7 мг, що відповідає 3,0 мг преднізолону. Хімічний склад таблеток (ексципієнти) дозволяє забезпечити постійний рівень рН, що сприяє відновленню цілісності слизової оболонки піхви. Тернідазол – протигрибковий засіб з групи похідних імідазолу, пригнічує синтез ферментів скваленепоксидази і ергостеролу (складової частини клітинної мембрани), призводить до накопичення сквалену всередині клітинної стінки грибів, змінює структуру і властивості клітинної мембрани, має трихомонацидну дію, активний також відносно анаеробних бактерій, зокрема гарднерел [12]. Неоміцину сульфат є антибіотиком з групи аміноглікозидів, виявляє високу активність щодо грамнегативних і грампозитивних бактерій; механізм бактерицидної

дії антибіотика детермінується пригніченням синтезу білка бактеріальної клітини і впливом на рибосоми. Ністатин – протигрибковий препарат полієнової групи, активний відносно штамів грибків роду *Candida*, продукується актиноміцетом *Streptomyces noersei*; уповільнює ріст та змінює проникність клітинних мембран. Неоміцин і ністатин не всмоктуються при місцевому застосуванні, і стійкість мікрофлори до них розвивається дуже повільно. За рахунок різних механізмів дії ці антибіотики потенціюють ефекти один одного, що дозволяє знизити вміст активних речовин у препараті та підвищити таким чином профіль його безпеки. Преднізолон при місцевому застосуванні виявляє виражену антиексудативну, протизапальну, протиалергійну дію, яка реалізується через гальмування секреції та вивільнення медіаторів запалення, зниження проникності судин, покращення мікроциркуляції, а також знижує ймовірність рубцювання тканини [13]. Тержинан не пригнічує нормальну мікрофлору піхви [14]. Клінічні ізоляти лактобацил виявилися стійкими до складових досліджуваної схеми лікування в 71–98 % випадків. Лактобактерії активують TLR-рецептори епітеліальних клітин, розпізнають різні мікроорганізми, що призводить до вироблення протизапальних цитокинів у кількостях, достатніх для контролю над розмноженням небажаної мікрофлори [15].

У дослідження не включали вагітних та хворих, у яких в анамнезі зафіксована гіперчутливість до лікарського засобу у вигляді вагінальних таблеток, або одного з його компонентів. Комплексне обстеження включало збирання скарг, анамнезу, гінекологічне обстеження, трансабдомінальне і трансагінальне ультразвукове сканування органів малого тазу на апараті Logiq E (США), який обладнаний конвексним датчиком з робочою частотою 3,5 МГц та інтравагінальним датчиком з частотою 7,5 МГц. Додатково проводили кольорове доплерівське картування. Просту та розширену кольпоскопію здійснювали кольпоскопом МК – 200 (Україна). Для оцінювання кольпоскопічних ознак використовували класифікацію, запропоновану Номенклатурним комітетом Міжнародної Федерації з кольпоскопії та цервікальної патології (IFCPC), схвалену на 14-у Всесвітньому конгресі IFCPC (2011, Ріо-де-Жанейро, Бразилія). При кольпоскопії шийки матки, на етапі обстеження у всіх пацієнток ектопія мала вигляд червоної, бархатистої або сочкової поверхні. Ектопічні елементи мали вигляд гроноподібних утворень шароподібної або

довгастої форми різних розмірів, блискучі та начебто мокрі, які чітко видно після оброблення розчином оцтової кислоти (грона біліють), при цьому розчин Люголя ектопію практично не фарбує. У разі бактеріального вагінозу спостерігалось характерне розширення судин запального характеру, які реагували на діагностичні розчини. Проводили мікроскопію вагінальних мазків, які фарбували за Грамом; рН – метрію виділень із піхви здійснювали за допомогою індикаторного паперу й еталонної шкали від 0 до 12 балів, а також проводили whiff test. Оцінку біоценозу піхви проводили з використанням селективних диференційно-діагностичних поживних середовищ шляхом визначення видового та кількісного складу мікроорганізмів піхвового вмісту за загальноприйнятими методиками. Остаточню бактеріальний вагіноз діагностували за критеріями R.Amsel («золотий діагностичний стандарт»): 1) гомогенні, рясні біло-сірі з неприємним запахом виділення з піхви; 2) рН виділень із піхви більше 4,5; 3) наявність позитивного амінітесту (whiff test) – при змішуванні у рівних кількостях виділень із піхви та 10 % розчину КОН – поява «рибного» запаху; 4) наявність у мазку з піхви «ключових» клітин. Діагноз бактеріального вагінозу вважали підтвердженим при наявності трьох або чотирьох ознак. Проводили цитологічне дослідження епітелію шийки матки і цервікального каналу шляхом вивчення мазків, забарвлених за Папенгеймом і класифікованих за Папаніколау (забір цитологічного матеріалу одноразовими цервікальними щіточками виконували за загальноприйнятою методикою) та гістологічне дослідження прицільно взятого матеріалу біопсії. Методом полімеразної ланцюгової реакції було підтверджено відсутність ДНК хламідій, вірусів простого герпесу та папіломи людини.

Сліпим методом залежно від методики лікування пацієнтки були рандомізовані на дві клінічні групи. В основну групу увійшли 49 пацієнток, які з метою нормалізації стану мікробіоти піхви отримували досліджуваний препарат по 1 таблетці на добу протягом 10 днів інтравагінально перед сном, змочивши у воді протягом 20–30 секунд. На час менструації лікування не переривали. Можливість не переривати терапії на час менструації можна віднести до переваги застосування препарату. Хворим на період лікування рекомендували утримуватись від статевого життя або використовувати бар'єрні засоби контрацепції (презервативи). Групу порівняння складали 49 жінок, коригуюча терапія стану мікробіоти піхви

яких проводилась відповідно до Наказів МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. та № 417 від 15.07.2011 р.

Статистичне оброблення результатів досліджень проводилась за допомогою параметричних критеріїв Стюдента. Проводились розрахунки середньої арифметичної, стандартного відхилення, коефіцієнта вірогідності за загальноприйнятими формулами та таблицями. При визначенні ступеня імовірності припускалась точність 95,0 %. Порівняння кількісних результатів у вибірках проводилося за допомогою двовибіркового t-тесту Стюдента для різнодисперсних вибірок після перевірки гіпотези про розподіл даних у вибірках за нормальним законом. Визначали такі основні статистичні величини: M – середнє арифметичне; m – стандартну похибку середнього арифметичного; t – критерій Стюдента; P – показник достовірності різниці між середніми величинами (відмінність між величинами вважали достовірною при значенні $P \leq 0,05$). Для вивчення ефективності кожної методики комплексного лікування використано ліцензійне програмне забезпечення операційних систем Linux та Windows із застосуванням програмних пакетів математичної обробки Derive та стандартного забезпечення Microsoft Office та Libre Office/Open Office Org (pro Linux), за допомогою комп'ютерних програм «Excel», «LibreOffice Calc», та «Statistica 6.0».

Результати дослідження та їх обговорення

Серед жінок, які знаходилися під спостереженням 71 (72,4 %) хвора була з вперше виявленою ектопією шийки матки; 27 (27,6 %) пацієнток мали рецидив даної патології після раніше проведеної діатермокоагуляції. Нами стверджено, згідно з анамнестичними даними, що санацію піхви перед діатермокоагуляцією виконували тільки у 8 (8,2 %) хворих. Пацієнток з рецидивною ектопією шийки матки рівномірно розподілили між клінічними групами. Середній вік жінок вірогідно не різнився між основною групою та групою порівняння і становив $26,5 \pm 2,4$ року (від 19 до 34 років). Середній вік початку менархе: в основній групі – $14,7 \pm 0,4$ років; у групі порівняння – $14,4 \pm 0,5$ років (анамнестичний аналіз менструальної функції). Усі хворі, включені в дослідження, вели регулярне статеве життя. Порушення менструальної функції (по типу ановуляції, неповноцінної лютеїнової фази, гіперполіменореї) [9, 10] були в анамнезі у 12 (12,2 %) жінок; 67 (68,3 %) пацієнток не мали шкідливих звичок. При оцінюванні репродуктив-

ного анамнезу сформовані групи були паритетні. У 57 (58,2 %) жінок в анамнезі були пологи, з них 15 (15,3 %) зазначили, що пологи ускладнилися травмою шийки матки, а 33 (33,7 %) пацієнтки вказували в анамнезі на мимовільні викидні, артіфіційні та медикаментозні аборти. Характеристика клінічної картини хворих у основній групі була однотипною та подібною щодо групи порівняння. Частота різноманітних ознак і симптомів бактеріального вагінозу (набряк слизової оболонки піхви, значні виділення зі статевих шляхів часто з присутністю вираженого неприємного «рибного» запаху, який свідчить про наявність летючих амінів – продуктів метаболізму анаеробів, дизуричні розлади) [10, 13–15] була подібною в сформованих групах. До початку терапії для пацієнток обох клінічних груп була характерна висока інтенсивність мікробної колонізації піхви і шийки матки [10, 11, 14]. У мікробному пейзажі переважали *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp. Під час проведення первинного огляду у 51 (52 %) жінки обох клінічних груп цитологічне дослідження мазків з шийки матки засвідчило наявність запальної реакції (II тип мазка за Папаніколау) [7, 8, 13, 15]. Вагінальний епітелій був представлений епітеліальними клітинами поверхневих шарів; pH піхвового вмісту становив $6,1 \pm 0,1$ в основній групі та $5,8 \pm 0,2$ у групі порівняння ($P < 0,05$). У всіх обстежених хворих було виявлено зменшення кількості лактобактерій до повної їх відсутності – у 21 (21,4 %) пацієнтки. Whiff test був позитивним у 71 (72,4 %) хворої. «Ключова» клітина є клітиною поверхневого шару, на якій адгезивно прикріплена велика кількість кокобактерій, інколи їх настільки багато, що не видно ядра клітини. Так звані “ключові” клітини (Glue cells) були виявлені при бактеріоскопії вагінального вмісту у 67 (68,4 %) жінок.

Після проведеної корекції стану мікробіоти піхви істотно змінився характер скарг усіх включених у дослідження пацієнток: зникли скарги на ясні виділення білого чи сірого кольору, свербіж, печію у статевих органах, дизуричні розлади у 44 (89,8 %) жінок основної групи і 36 (73,5 %) групи порівняння; збільшилась кількість I типу мазка за Папаніколау з 8 (16,3 %) до 16 (32,7 %) хворих в основній групі та з 10 (20,4 %) до 11 (22,4 %) у групі порівняння. Моніторинг динаміки стану мікробіоценозу піхви пролікованих жінок засвідчив ефективну деконтамінацію слизо-

вих оболонок статевих органів ($P < 0,05$) що проявлялось у зменшенні загальної бактеріальної маси, частоти виявлення ентеробактерій та інших умовно-патогенних мікроорганізмів, при цьому позитивний ефект зі збільшенням у динаміці пулу *Lactobacillus* spp. у межах більше ніж 10^6 КУО/мл зберігався протягом наступних трьох менструальних циклів у 46 (93,9 %) пацієнток основної групи і 29 (59,2 %) групи порівняння ($P < 0,05$). Необхідно зазначити, що лікування препаратом Тержинан у більшості випадків не тільки пригнічувало патогенні мікроорганізми, але й сприяло відновленню нормального біоценозу піхви без додаткових лактобактерійних препаратів [7, 11, 12, 14]. У результаті лікування зникли «ключові» клітини у 42 (85,7 %) хворих основної групи та 25 (51 %) групи порівняння. Негативний whiff test після лікування констатовано у 39 (79,6 %) жінок основної групи та у 32 (65,3 %) групи порівняння. До кінця першого місяця рН метрія показала поступове окиснення піхового середовища в усіх хворих, включених у дослідження. Оцінка переносимості препарату Тержинан проводилася за результатами аналізу шкали побічної симптоматики, яку фіксували пацієнтки протягом 10-денного лікування. Побічні ефекти стверджено в 2 % вибірки – спостерігалось подразнення слизових оболонок статевих органів на другу добу лікування, що не стало причиною відмови від застосування вагінальних таблеток (Tergynan, Laboratories du Docteur E. Bouchara Recordati, France). Під час розширеної кольпоскопії у динаміці після закінчення лікування встановлено, що у 16 (32,7 %) пацієнток основної та 11 (22,4 %) групи порівняння ($P < 0,05$) відзначено відсутність ектопії шийки

матки. На відміну від цих результатів, у 33 (67,4 %) жінок основної групи та у 38 (77,6 %) групи порівняння під час контрольного обстеження були виявлені ознаки аномальної кольпоскопічної картини [8]: наявність щільного валикоподібного світлого ободка навколо відкритих залоз нормальної зони трансформації [3–5], ацетобілого епітелію після оброблення розчином оцтової кислоти. Цим жінкам було проведено лікування ектопії циліндричного епітелію шийки матки методом лазерної вапоризації портативним напівпровідниковим універсальним коагулятором «Ліка-хірург» з інфрачервоним діапазоном, терапевтичною вихідною потужністю 18 Вт та довжиною хвилі 940 нм. Розфокусованим лазером на 6–7 день менструального циклу (фаза проліферації) [1, 3] здійснювали прецизійну деструкцію патологічно змінених ділянок ектоцервікса шийки матки у безконтактному режимі на відстані 1–5 мм. Точне наведення на зону ураження забезпечували використанням лазеропілота з довжиною хвилі 650 нм. Можливість змінювати глибину дії, що дозволяє лікувати як поверхневі так і глибокі ураження, вважаємо перевагою лазеротерапії. Після проведення передопераційної підготовки бактеріоскопічно у 100 % хворих обох клінічних груп спостерігався I–II ступінь чистоти піхви ($P < 0,05$). З метою покращення епітелізації застосовували препарати, які стимулюють репаративні процеси ектоцервіксу [1, 5–7, 9, 11]. Віддалені результати лікування (один рік) в основній групі спостереження свідчать про відсутність аномальної кольпоскопічної картини порівняно з 4 (8 %) випадками рецидивів у групі порівняння.

Висновки

1. Ефективність лікування ектопії циліндричного епітелію шийки матки у жінок репродуктивного віку в значній мірі залежить від якості корекції мікрофлори вагінального біотопу.
2. Результати даних клінічного дослідження дозволяють припустити, що значну частоту рецидивів ектопії циліндричного епітелію шийки матки у жінок репродуктивного віку детермінує ігнорування оцінювання стану мікробіоти піхви і відповідної адекватної санації перед оперативними втручаннями на шийці матки.
3. Висока ефективність у корекції дисбіотичних порушень: оптимізація якісного і кількісного складу мікрофлори вагінального біотопу (зменшення обсіменіння умовно-патогенною фло-

рою, збільшення кількості ендогенних лактобактерій), що детермінує покращення результатів місцевої терапії ($P < 0,05$), добра переносимість пацієнтками і тривалий позитивний клінічний ефект, зменшення необхідності застосування деструкції вогнища ураження (усунення ектопії циліндричного епітелію шийки матки у 32,7 % жінок) дозволяють рекомендувати вагінальні таблетки, що містять тернідазолу 200 мг; неоміцину сульфату 100 мг (65000 МО); ністатину 100000 МО; преднізолону натрію метасульфобензоату 4,7 мг для застосування у схемі комплексного лікування ектопії циліндричного епітелію шийки матки ускладненої бактеріальним вагінозом у жінок репродуктивного віку.

Відповідність етичним стандартам

Дослідження пацієнток проведені відповідно до положень Гельсінкської Декларації 1975 року, переглянутої та доповненої у 2002 році, ди-

ректів Національного Комітету з етики наукових досліджень. Від усіх учасниць одержано інформаційну згоду та вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток.

References (список літератури)

1. Tatarchuk TF, Tutchenko TN. [Patologiya sheyki matki] *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2013; 1: 39–47.
2. Bewley S, Cheon Y, Creighton SM. *Gynaecology by Ten Teachers* Hodder & Stoughton Ltd., 2011. 206p.
3. Prilepskaya VN. *Zabolevaniya sheyki matki, vlagalisha i vulvyi* [klinicheskie lektsii]. Moskva: MEDpress-inform, 2005. 356p.
4. Stoler MH. Advances in cervical screening technology. *Mod. Pathol.* 2000;13: 275–284.
5. Hovorostuhina NF, Miheeva YV, Novichkov DA. [Analiz prichin retsidivirovaniya ektopii sheyki matki posle koagulyatsii] *Fundamentalnyie issledovaniya*. 2014; 10(3):562–566.
6. Smaga A, Paszkowski T, Walczak R. Analysis of physiologic and abnormal pictures of uterine cervix by means of infrared thermography. *Ginekolog Pol.* 2003; 74(9):847–854.
7. Gomberg MA, Plahova KI, Aniskova IN. [Standartnaya i nestandartnaya diagnostika i terapiya pri vyideleniyah iz vlagalisha] *Farmateka*. 2006;2:45–50.
8. Kremets K. [Sovremennyye predstavleniya o bakterialnom vaginoze i nekotoryie aspektyi terapii] *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2012; 411:11–12.
9. Kulavskiy VA, Nasyirova SF. *Psevdoeroziya sheyki matki u nerozhavshih zhenshin* [klinika, diagnostika, lechenie]. Ufa: 2000. 153p.
10. Miheeva YV, Hovorostuhina NF, Novichkov DA. [Sovremennyy podhod k lecheniyu oslozhnennoy ektopii sheyki matki] *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2016; 2:24–31.
11. Vaganova S.E. [Kombinirovanoie lechenie dobrokachestvennyih zabolevaniy sheyki matki] *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 5:116–120.
12. [Sravnitel'naya otsenka aktivnosti sostavlyayuschih preparatov Poliginaksi Terginan in vitro] (otchet ob issledovanii, provedennom v laboratorii Nosocotech (Lion, Frantsiya), 15dekabrya 2011.). *Meditsinskie aspekty zdorovya zhenschiny*. 2012;3(54):44–46. Retrieved from: <http://www.nosocotech.fr>
13. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines *MMWR Recomm. Rep.* 2010; 59: 101–110.
14. Dubossarskaya YA, Dubossarskaya ZM. [Terginan – preparat vyibora pri lechenii bakterialnogo vaginoza] *Zdorove zhenschiny*. 2012; 6 (72): 147–152.
15. Radzinskiy VE, Ordiyants IM. *Dvuhetapnaya terapiya vaginalnyih infektsiy*. Moskva: Status Praesens, 2012; 16 p.

(received 05.02.2018, published online 01.04.2018)

(одержано 05.02.2018, опубліковано 01.04.2018)



Abstract

I. V. Marchenko,
Ye. A. Harbuzova,
Ye. I. Dubovyk,
Ya. D. Chumachenko,
Sumy State University, 2,
Rymkogo-Korsakova st., Sumy,
Ukraine

**ANALYSIS OF ASSOCIATION OF THE ENPP1 RS997509
POLYMORPHISM WITH TYPE 2 DIABETES IN PATIENTS
WITH OBESITY**

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a multifactorial disease with leading genetic determinism. Full-genome association studies identified a large number of polymorphic loci associated with type 2 diabetes. One of the candidate genes is the Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1 (*ENPP1*) gene. Studies in humans have shown a correlation between *ENPP1* polymorphisms, including rs997509 and type 2 diabetes mellitus, obesity, insulin resistance and metabolic syndrome in different populations of the world.

Purpose. Study of rs997509 polymorphic variant associations of *ENPP1* gene with type 2 diabetes mellitus in patients with obesity in the Ukrainian population.

Materials and Methods. Venous blood of 317 patients with type 2 diabetes mellitus and 302 controls. All learners were genotyped was carried out using method of polymerase chain reaction with further analysis of restriction fragment length.

Discussion. The results of the study show that among the patients without obesity the ratio of genotypes in the experimental and control groups is not significantly different ($P = 0.709$). Among patients with type 2 diabetes and obesity, the distribution of genotypes C/C, C/T and T/T was 81 %, 19 % and 0 %, and in subjects without diabetes 92, 4 %, 7.6 % and 0 % ($P = 0.024$). There is a significant difference in the distribution of genotypes by rs997509 polymorphism among obese individuals. The method of binary logistic regression revealed a reliable association of the studied polymorphism with type 2 diabetes in the group as a whole ($P = 0.017$) and in the subgroup with obesity ($P = 0.029$).

Conclusion. It was shown that risk of T2DM development in T allele carriers is significantly higher compared to C/C homozygotes in patients with obesity ($OR = 3.230$; $P = 0.023$).

Keywords: type two diabetes mellitus, PC-1 gene, Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1, allelic polymorphism.

Corresponding author: i.marchenko@med.sumdu.edu.ua

Резюме

І. В. Марченко,
Є. А. Гарбузова,
Є. І. Дубовик,
Я. Д. Чумаченко,
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007

**АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ RS997509 ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА
ENPP1 З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ У ПАЦІЄНТІВ
З ОЖИРІННЯМ**

Мета роботи. Проаналізувати асоціацію rs997509 поліморфізму гена *ENPP1* з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу у пацієнтів з ожирінням.

Матеріали і методи. Визначення генотипів пацієнтів здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP) з венозної

крові 317 пацієнтів з ЦД 2-го типу і 302 осіб контрольної групи. Статистичний аналіз виконано за допомогою програми SPSS (версія 17.0).

Результати. При аналізі отриманих нами даних виявлено, що серед пацієнтів із ЦД 2-го типу, які страждають на ожиріння, розподіл генотипів С/С, С/Т і Т/Т становив - 81 %, 19 % і 0 %, а в осіб без ЦД 2-го типу – 92,4 %, 7,6 % і 0 % ($P = 0,024$). Серед осіб без ожиріння співвідношення генотипів у дослідній і контрольній групах достовірно не відрізнялись ($P = 0,709$). Це свідчить про існування достовірної різниці в розподілі генотипів за rs997509 поліморфізмом серед осіб з ожирінням, які страждають на ЦД 2-го типу і здорових людей. Метод бінарної логістичної регресії виявив достовірний зв'язок вивченого поліморфізму з ЦД 2-го типу як в групі в цілому ($P = 0,017$), так і в підгрупі з ожирінням ($P = 0,029$).

Висновок. Показано, що у носіїв мінорного Т-алеля ризик розвитку ЦД 2-го типу в осіб з ожирінням достовірно вище, ніж у гомозигот за основним С-алелем ($OR = 3,230$; $P = 0,023$).

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, ген РС-1, ектонуклеотид пірофосфатази/фосфодіестерази 1, поліморфізм генів.

Резюме

И. В. Марченко,

Е. А. Гарбузова,

Е. И. Дубовик,

Я. Д. Чумаченко,

Сумский государственный университет, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ RS997509 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ENPP1 С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Цель работы. Проанализировать ассоциацию rs997509 полиморфизма гена *ENPP1* с сахарным диабетом (СД) 2-го типа у пациентов с ожирением.

Материалы и методы. Определение генотипов пациентов осуществляли методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP) с венозной крови 317 пациентов с СД 2-го типа и 302 лиц контрольной группы. Статистический анализ выполнен с помощью программы SPSS (версия 17.0).

Результаты. При анализе полученных нами данных выявлено, что среди пациентов с СД 2-го типа, страдающих ожирением, распределение генотипов С/С, С/Т и Т/Т составило - 81 %, 19 % и 0 %, а у лиц без СД 2-го типа - 92,4 %, 7,6 % и 0 % ($P = 0,024$). Среди лиц без ожирения соотношения генотипов в опытной и контрольной группах достоверно не отличались ($P = 0,709$). Это свидетельствует о существовании достоверной разницы в распределении генотипов по rs997509 полиморфизму среди лиц с ожирением, страдающих СД 2-го типа и здоровых людей. Методом бинарной логистической регрессии выявлено достоверную связь изученного полиморфизма с СД 2-го типа как в группе в целом ($P = 0,017$), так и в подгруппе с ожирением ($P = 0,029$).

Вывод. Показано, что у носителей минорного Т-аллеля риск развития СД 2-го типа у лиц с ожирением достоверно выше, чем у гомозигот по основному С-аллелю ($OR = 3,230$; $P = 0,023$).

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ген РС-1, эктонуклеотид пирофосфатазы/фосфодиэстеразы 1, полиморфизм генов.

Автор, відповідальний за листування: i.marchenko@med.sumdu.edu.ua



Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2-го типу) – це мультифакторіальне та полігенне захворювання, що має складний патогенез, в основі якого лежать інсулінорезистентність та дисфункція β -клітин підшлункової залози. На сьогоднішній день ідентифіковано велику кількість однонуклеотидних поліморфізмів (SNP), що належать генам, експресія яких визначає синтез інсуліну, функціонування β -клітин, кількість і чутливість інсулінових рецепторів, концентрацію глюкози в плазмі та розвиток ожиріння [1; 2]. На даний час налічується більше 200 відомих генів-кандидатів у розвитку ЦД 2-го типу [3]. Одним із таких генів є екзонуклеотид пірофосфатази/фосфодіестерази 1 (*ENPP1*, *PC-1*), який за рахунок впливу на тирозинкіназну активність α -субодиниці рецептора інсуліну призводить до інсулінорезистентності [4]. Відомо, що експресія *ENPP1* виражена у тканинах, чутливих до інсуліну, таких як печінка, скелетні м'язи та жирова тканина, а також інших тканинах пацієнтів з ЦД 2-го типу. Доведено, що надекспресія *ENPP1* у культивованих клітинах викликає в них меншу чутливість до інсуліну [5]. У результаті експериментів виявлено, що у трансгенних тварин, з вираженою експресією *ENPP1* у різних тканинах, розвивається інсулінорезистентність та цукровий діабет 2-го типу [6]. Клінічним підтвердженням того, що поліморфні варіанти гена *ENPP1* пов'язані з інсулінорезистентністю та можуть бути використані в якості маркера ЦД 2-го типу, є його посиленний інгібуючий ефект на рецептор інсуліну [4; 7]. Останнім часом активно вивчається поліморфізм 1-го інтрону гена *ENPP1*. Суть цього поліморфізму полягає у заміні цитозину на тимін у 43822 положенні гена. Існує ряд доказів того, що rs997509 поліморфізм даного гена асоційований з розвитком цукрового діабету, ожирінням, інсулінорезистентністю та метаболічним синдром у різних популяціях світу [8–11]. У зв'язку з чим, метою даного дослідження став аналіз асоціації rs997509 поліморфізму гена *ENPP1* з цукровим діабетом 2-го типу у пацієнтів з наявним чи відсутнім ожирінням в українській популяції.

Матеріали і методи. У дослідженні використано венозну кров 317 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (середній вік $64,9 \pm 8,2$ року) та 302 осіб, що склали контрольну групу (середній вік $65,1 \pm 14,5$). Робота виконана відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи ме-

дичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» і схвалена Комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету. Перед включенням в дослідження всі учасники дали письмову інформовану згоду на використання крові в генетичних дослідженнях. Для визначення генотипів пацієнтів венозну кров набирали в стерильних умовах в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвої сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти в якості антикоагулянту («Sarstedt», Німеччина) і зберігали при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Виділення геномної ДНК проводили з використанням комерційного набору «Diatom DNA Prep 100» (ТОВ «Лабораторія Ізоген», Росія). Визначення rs997509 поліморфізму 1-го інтрону гена *ENPP1* проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP) у термоциклері GeneAmp PCR System 2700 («Applied Biosystems», США). Ділянку зазначеного гена ампліфікували за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (forward) 5'CTACCAATATGGGCCACTGAT3' і зворотного (reverse) 5'CTGGACCAAGTGTACCACAAA3' («Metabion», Німеччина). Суміш для ампліфікації складалася з 50–100 нг ДНК, 5 мкл 5-кратного PCR-буфера, 1,5 ммоль сульфату магнію, 150 мкм суміші чотирьох нуклеозидтрифосфатів, по 15 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Taq-полімерази («Thermo Scientific», США). Обсяг суміші доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація фрагмента 1-го інтрону, що містить C43822T-сайт, складалася з 35 циклів: 1 цикл – $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ (4 хв), з 2 по 34 цикл – денатурація – $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ (50 с), гібридизація праймерів – $64\text{ }^{\circ}\text{C}$ (40 с) і елонгація – $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1 хв), 35 цикл – $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ (5 хв). Потім 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 16 годин з 2 ОД рестриктази SsiI (AciI) («Thermo Scientific», США) в буфері О наступного складу: 50 мМ трис-НСІ (рН 7,5), 10 мМ хлориду магнію, 100 мМ хлориду натрію і 0,1 мг/мл альбуміну. Результати рестрикційного аналізу оцінювали наступним чином: якщо в 43822-й позиції гена *ENPP1* знаходився цитозин, ампліфікат (475 пари основ), розщеплювався рестриктазою SsiI на два фрагменти – 223 і 252 пари основ; в разі заміни цитозину на тимін сайт рестрикції для SsiI був відсутній, і в суміші виявлявся один фрагмент розміром 475 пари основ. Ампліфікати вивчених фрагментів 1-го інтрону гена *ENPP1* розділяли в 2,5 % агарозному гелі, який



містив бромистий етидій. Горизонтальний електрофорез (0,1А; 140V) проводився протягом 30 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою трансільюмінатора («Біоком», Росія). Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. Перевірку різниці розподілу генотипів здійснювали за допомогою χ^2 -критерію Пірсона. Значення $P < 0,05$ вважали статистично достовірними. Для прогнозування ризику виникнення ЦД 2-го типу у носіїв мінорного алеля використовували метод логістичної регресії ($P < 0,05$ – статистична значущість; OR – відношення ризику).

Результати та їх обговорення. Доведено, що одним із найбільш прогнозованих факторів ризику ЦД 2-го типу є ожиріння. Повногеномні дослідження (GWAS) свідчать про численні ОНП, які підвищують ризик виникнення цукрового діабету 2-го типу у осіб з ожирінням та надлишковою масою тіла, але їх вплив на ознаки та ризик ЦД не зовсім зрозумілі [12]. Тому, в

дослідженні ми проаналізували асоціацію rs997509 поліморфізму гена *ENPP1* з цукровим діабетом 2-го типу у пацієнтів з ожирінням. Поділ кожної з двох груп – дослідної і контрольної – на дві підгрупи залежно від наявного чи відсутнього супутнього ожиріння, дав можливість виявити вплив поліморфного варіанту гена *ENPP1* на розвиток ЦД 2-го типу в осіб з ожирінням (Таблиця 1). У результаті аналізу отриманих даних бачимо, що серед пацієнтів без ожиріння співвідношення генотипів в дослідній і контрольній групах достовірно не відрізняється ($P = 0,709$). Серед пацієнтів із ЦД 2-го типу, які страждають на ожиріння, розподіл генотипів C/C, C/T і T/T становив – 81 %, 19 % і 0 %, а в осіб без ЦД 2-го типу – 92,4 %, 7,6 % і 0 %. Показник P , який розраховували за допомогою χ^2 -критерію Пірсона дорівнював 0,024, що свідчить про існування достовірної різниці в розподілі генотипів за rs997509 поліморфізмом серед осіб з ожирінням.

Таблиця 1 – Розподіл генотипів за rs997509 поліморфізмом гена *ENPP1* у пацієнтів з ожирінням

Група	n	Генотип, n (%)			P
		C/C	C/T	T/T	
Без ожиріння					
ЦД 2-го типу	191	180 (94,2)	11 (5,8)	0 (0)	0,709
Контроль	223	212 (95,1)	11 (4,9)	0 (0)	
Ожиріння					
ЦД 2-го типу	126	102 (81,0)	24 (19,0)	0 (0)	0,024
Контроль	79	73 (92,4)	6 (7,6)	0 (0)	

Примітка: n – кількість пацієнтів

У таблиці 2 представлені результати регресійного аналізу асоціації генотипів за rs997509 поліморфізмом гена *ENPP1* з розвитком ЦД 2-го типу у осіб з ожирінням. Метод бінарної логістичної регресії виявив достовірний зв'язок вивченого поліморфізму з ЦД 2-го типу як в групі в цілому ($P = 0,017$), так і в підгрупі з ожирінням ($P = 0,029$). Ці дані були підтверджені після поправки на вік, стать, індекс маси тіла, ожиріння, наявність артеріальної гіпертензії і звичку палити. Виявлено, що у осіб з ожирінням носіїв мінорного Т-алелю ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу достовірно вище, ніж у гомозигот за основним С-алелем (OR = 3,230; $P = 0,023$).

Аналогічні дані в своїх роботах отримали польські вчені Bochenski J. et al., які показали асоціацію rs997509 поліморфізму 1-го інтрону

гена *ENPP1* з високим ризиком розвитку ЦД 2-го типу у осіб з ожирінням [8]. У дослідженнях південноафриканської популяції Matsha T. et al. виявили достовірну різницю у розподілі генотипів за rs997509 поліморфізмом серед пацієнтів з ожирінням та контрольною групою ($p = 0,010$). Автори стверджують, що у носіїв Т-алелю ризик виникнення ожиріння значно вище ($p = 0,024$) [9]. Yako Y. et al. довели зв'язок мінорного Т-алеля з ризиком розвитку ЦД 2-го типу у жителів Південної Африки [10]. Santoro N. et al. досліджуючи роль rs997509 поліморфізму гена *ENPP1* у розвитку інсулінорезистентності зробили висновок, що мінорний Т-алель може бути асоційований з метаболічним синдромом та порушенням толерантності до глюкози у дітей з ожирінням [11].

Таблиця 2 – Аналіз асоціації генотипів за rs997509 поліморфізмом гена ENPP1 з ризиком ЦД 2-го типу у пацієнтів з ожирінням

	Модель	P _c	OR _c (95 % CI)	P _{попр}	OR _{попр} (95 % CI)
Загальна група					
	CT vs CC	0,017	2,081 (1,139–3,800)	0,027	2,086 (1,089–3,996)
Ожиріння					
Без ожиріння	CT vs CC	0,709	1,178 (0,499–2,781)	0,473	1,396 (0,562–3,467)
Ожиріння	CT vs CC	0,029	2,863 (1,114–7,356)	0,023	3,230 (1,175–8,881)

Примітка: 95 % CI – 95 % довірчий інтервал; P_c – спостережуване значення P (без поправки на коваріації); OR_c – спостережуване відношення шансів; P_{попр} – значення P після поправки на вік, стать, індекс маси тіла, ожиріння, наявність артеріальної гіпертензії і звичку курити; OR_{попр} – відношення шансів після поправки на коваріації

Висновки

Існує достовірна різниця в розподілі генотипів за rs997509 поліморфізмом гена ENPP1 серед осіб з ожирінням у групі цукрового діабету та контролі (P = 0,024). Виявлено, що у осіб з

ожирінням носіїв мінорного Т-алелю ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу значно вище, ніж у гомозигот за основним С-алелем (OR = 3,230; P = 0,023).

Зв'язок роботи з науковими програмами

Представлену роботу виконано в рамках теми наукових досліджень "Молекулярно-генетичні та морфологічні особливості регене-

рації тканин нижньої кінцівки за умов хронічної гіперглікемії" (держ. реєстр. номер 0117U003926).

References (список літератури)

- Guja C, Gagniuc P, Ionescu-Tîrgoviște C. Genetic factors involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. Proc. Rom. Acad. 2012;1:44–61.
- Sanghera DK, Blackett PR. Type 2 diabetes genetics: beyond GWAS. J Diabetes Metab. 2012;3(05):2–17. doi:10.4172/2155-6156.1000198.
- Gaulton KJ, Willer CJ, Li Y et al. Comprehensive association study of type 2 diabetes and related quantitative traits with 222 candidate genes. Diabetes. 2008;57(11):3136–3144. doi:10.2337/db07-1731.
- Goldfine ID, Maddux BA, Youngren JF, Reaven G, Accili D, Trischitta V, et al. The Role of Membrane Glycoprotein Plasma Cell Antigen 1/Ectonucleotide Pyrophosphatase Phosphodiesterase 1 in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Related Abnormalities. Endocr Rev. 2008;29(1):62–75. doi: 10.1210/er.2007-0004.
- Maddux BA, Sbraccia P, Kumakura S, Sasson S, Youngren JF, Fisher A, Spencer S, Grupe A, Henzel W, Stewart TA, Reaven G, Goldfine I 1995 Membrane glycoprotein PC-1 and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Nature 373:448–451
- Maddux BA, Chang YN, Accili D et al. Overexpression of the insulin receptor inhibitor PC-1/ENPP1 induces insulin resistance and hyperglycemia. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006;290:E746–E749
- Heather H. Zhoua, Chen-Ni Chingb, MargaretWuc et al. Suppression of PC-1/ENPP-1 expression improves insulin sensitivity in vitro and in vivo. European Journal of Pharmacology 2009;616(1-3):346–352. https:// doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.057
- Bochenski J, Placha G, Wanic K et al. New polymorphism of ENPP1 (PC-1) is associated with increased risk of type 2 diabetes among obese individuals. Diabetes. 2006;55(9):2626–2630. doi: 10.2337/db06-0191.



9. Yako YY, Madubedube JH, Kengne AP et al. Contribution of ENPP1, TCF7L2, and FTO polymorphisms to type 2 diabetes in mixed ancestry ethnic population of South Africa. *Afri Health Sci.* 2015;15(4):1149-1160.
<http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v15i4.14>.
10. Matsha T, Fanampe B, Yako Y et al. Association of the ENPP1 rs997509 polymorphism with obesity in South African mixed ancestry learners. *East Afr Med J.* 2010;87(8):323-329.
11. Santoro N, Cirillo G, Lepore MG et al. Effect of the rs997509 polymorphism on the association between ENPP1, metabolic syndrome and impaired glucose tolerance in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):300-305. doi: 10.1210/jc.2008-1659.
12. S Robiou-du-Pont, A Bonnefond, L Yengo et al. Contribution of 24 obesity-associated genetic variants to insulin resistance, pancreatic beta-cell function and type 2 diabetes risk in the French population. *International Journal of Obesity* 2013;37:980–985.
doi:10.1038/ijo.2012.175

(received 123465, published online 123465)

(одержано 123645, опубліковано 123645)

Abstract

V. G. Mishchuk,
G. V. Grigoruk,
*SHEI "Ivano-Frankivsk National
 Medical University", 2 Halytska
 Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine,
 61010*

**TYPES OF EATING BEHAVIOR AND SEROTONIN LEVELS
 IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND
 CONSTIPATION ON THE BACKGROUND OF OBESITY**

Introduction. Obesity is the cause of various diseases of the gastro-intestinal tract, including dyskinesia of the large intestine with constipation, diverticular disease, polyposis of the large intestine. Among obese individuals, association with functional constipation is observed in 24.9 % of patients. Obesity is accompanied by various types of eating disorders, and violations of eating behavior contribute to constipation, abdominal pain and changes in sensitivity of serotonin receptors in the gut wall.

The purpose of the study is to investigate the nature of changes in eating behavior, its association with serotonin levels in patients with irritable bowel syndrome (SBS) and constipations on the background of obesity.

Materials and methods. The paper analyzes the frequency of various types of behavioral disorders identified by the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) and the level of serotonin in each of them. In patients with IBS and constipation on the background of obesity and IBS with constipation as an independent disease.

Results. Emotional type of eating behavior was found in patients with IBS and constipation on the background of obesity more than in half of cases, which is 1.86 ($p < 0.05$) times more often than in patients without excessive body weight. The external type was found in 13.46 % and 16.67 % of patients in both groups. In IBS with constipation as a distinct disease, restrictive type of eating behavior was found 1.9 times more often (57.69 %, $p < 0.05$) than in IBS with constipation on the background of obesity (29.76 %). The lowest concentration of serotonin in the blood of patients with IBS with constipation was observed in restrictive type of eating behavior (23.3 ± 1.4 ng/ml). In external and emotional variants, serotonin levels were slightly higher and equaled 28.9 ± 1.5 and 32.5 ± 1.3 ng/ml, respectively. In the obese subjects on the background of obesity, serotonin levels in the blood were elevated compared to healthy subjects without disturbances in eating behavior (39.11 ± 2.99 ng /mg) to 103.5 ± 3.4 ng/ml with a restrictive and up to 208.3 ± 18.7 and 215.6 ± 14.4 ng/ml, $p_{1,2} < 0.05$ in external and emotional types.

Conclusion. In case of eating disorders in patients with IBS with constipation on the background of obesity there are more severe violations of serotonin levels, especially in the external and emotional types, and timely correction of eating behavior will improve the mechanisms of regulation of these comorbid pathologies.

Keywords: irritable bowel syndrome with constipation, obesity, eating behavior, serotonin.

Corresponding author: galina.grygoruk81@gmail.com

Резюме**В. Г. Міщук,
Г. В. Григорук,***ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний універ-
ситет», вул. Галицька, 2, м. Іва-
но-Франківськ, Україна, 61010***ТИПИ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ ТА РІВЕНЬ СЕРОТОНІНУ
У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ
З ЗАКРЕПАМИ НА ФОНІ ОЖИРІННЯ**

Вступ. Ожиріння є причиною різних захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема дискінезій товстої кишки з закрепами, дивертикулярної хвороби, поліпозу товстої кишки. У осіб з ожирінням асоціація з функціональним закрепом має місце у 24,9 % хворих. Ожиріння супроводжується різними типами порушень харчової поведінки, а зміни останньої сприяють появі закрепів, абдомінального болю та зміни чутливості серотонінових рецепторів стінки кишки.

Мета дослідження – вивчити характер змін харчової поведінки, її зв'язок з рівнем серотоніну у хворих з синдромом подразненої кишки з закрепами (СПКЗ) на тлі ожиріння.

Матеріали і методи. У роботі проаналізована частота різних типів порушень харчової поведінки, визначених за допомогою опитувальника DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire) та рівень серотоніну при кожному з них у хворих на СПКЗ на тлі ожиріння та СПКЗ як самостійного захворювання

Результати. У хворих на СПКЗ на тлі ожиріння більше як у половини виявлений емоційний тип харчової поведінки, що у 1,86 ($p < 0,05$) раз частіше ніж при СПКЗ без надмірної маси тіла. Екстернальний тип виявили у 13,46 % і 16,67 % хворих обох груп. При СПКЗ як самостійному захворюванні у 1,9 рази частіше (57,69 %, $p < 0,05$) ніж при СПКЗ на фоні ожиріння (29,76 %) виявили обмежувальний тип харчової поведінки. Найнижча концентрація серотоніну в крові діагностовано у хворих на СПКЗ з обмежувальним типом харчової поведінки ($23,3 \pm 1,4$ нг/мл). При екстернальному та емоційному її варіантах рівень серотоніну був дещо вищим і рівнявся $28,9 \pm 1,5$ та $32,5 \pm 1,3$ нг/мл відповідно. У обстежених на СПКЗ на тлі ожиріння рівень серотоніну в крові був підвищений у порівнянні з показниками у здорових без порушення харчової поведінки ($39,11 \pm 2,99$ нг/мл) до $103,5 \pm 3,4$ нг/мл при обмежувальному та до $208,3 \pm 18,7$ та $215,6 \pm 14,4$ нг/мл, $p_{1,2} < 0,05$ відповідно при екстернальному і емоційному її типах.

Висновок. При розладах харчової поведінки у пацієнтів з СПКЗ на фоні ожиріння мають місце більш виражені порушення рівня серотоніну, особливо при екстернальному і емоційному її типах, а своєчасна її корекція буде покращувати механізми регуляції цих коморбідних станів.

Ключові слова: синдром подразненої кишки з закрепами, ожиріння, харчова поведінка, серотонін.

Резюме**В. Г. Мищук,
Г. В. Григорук,***ГВУЗ «Івано-Франківський
національний медичний уні-
верситет», ул. Галицька 2,
г. Івано-Франківськ, Україна,
61010***ТИПЫ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И УРОВЕНЬ
СЕРОТОНИНА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ
РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ С ЗАПОРАМИ НА ФОНЕ
ОЖИРЕНИЯ**

Введение. Ожирение является причиной различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности дискинезии толстой кишки с запорами, дивертикулярной болезни, полипоза толстой кишки. У лиц с ожирением ассоциация с функциональным запором

имеет место в 24,9 % больных. Ожирение сопровождается различными типами нарушений пищевого поведения, а изменения последнего способствуют появлению запоров, абдоминальной боли и изменению чувствительности серотониновых рецепторов стенки кишки.

Цель исследования - изучить характер изменений пищевого поведения, его связь с уровнем серотонина у больных с синдромом раздраженной кишки с запорами (СРКз) на фоне ожирения.

Материалы и методы. В работе проанализирована частота различных типов нарушений пищевого поведения, определенных с помощью опросника DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire) и уровень серотонина при каждом из них у больных с СРКз на фоне ожирения и СРКз как самостоятельном заболевании.

Результаты. У больных на СРКз фоне ожирения более чем в половине случаев обнаружен эмоциональный тип пищевого поведения, что в 1,86 ($p < 0,05$) раз чаще, чем при СРКз без избыточной массы тела. Экстернальный тип обнаружили в 13,46 % и 16,67 % больных обеих групп. При СРКз как самостоятельном заболевании в 1,9 раза чаще (57,69%, $p < 0,05$) чем при СРКз на фоне ожирения (29,76 %) обнаружили ограничительный тип пищевого поведения. Самая низкая концентрация серотонина в крови диагностирована у больных СРКз с ограничительным типом пищевого поведения ($23,3 \pm 1,4$ нг/мл). При экстернальным и эмоциональным его вариантах уровень серотонина был несколько выше и равнялся $28,9 \pm 1,5$ и $32,5 \pm 1,3$ нг/мл соответственно. В обследованных на СРКз на фоне ожирения уровень серотонина в крови был повышен по сравнению с показателями у здоровых без нарушения пищевого поведения ($39,11 \pm 2,99$ нг/мл) до $103,5 \pm 3,4$ нг/мл при ограничительном и до $208,3 \pm 18,7$ и $215,6 \pm 14,4$ нг/мл, $p_{1,2} < 0,05$ соответственно при экстернальном и эмоциональном его типах.

Выводы. При расстройствах пищевого поведения у пациентов с СРКз на фоне ожирения имеют место более выраженные нарушения уровня серотонина, особенно при экстернальным и эмоциональным его типах, а своевременная коррекция пищевого поведения будет улучшать механизмы регуляции этих коморбидных состояний.

Ключевые слова: синдром раздраженной толстой кишки с запором, ожирение, пищевое поведение, серотонин.

Автор, відповідальний за листування: galina.grygoruk81@gmail.com

Вступ

Ожиріння є причиною різних соматичних захворювань, зокрема, шлунково-кишкового тракту, серед яких гастродуоденіт з нудотою та функціональною блювотою і синдромом подразненої кишки (СПК), що частіше всього асоціюється з обмежувальною харчовою поведінкою [1]. За даними Е.А. Пановой і соавт. [2] поєднання ожиріння з дискінезіями товстої кишки з закрепами, дивертикулярною хворобою, поліпозом товстої кишки діагностувались, відповідно, у 36,28; 28,0 і 10,0 % хворих. Baan-Sloot-wei О. Н.

et al. [3] встановили, що у осіб з ожирінням асоціація з функціональним закрепом, діагностованим згідно Римських критеріїв III, мала місце у 24,0 % випадків, а ожиріння відмічено у 60,0 % пацієнтів з закрепами.

У більшості випадків ожиріння носить екзогенно-конституційний характер і розвивається внаслідок появи різних типів порушень харчової поведінки. Її розлади нерідко наступають у осіб молодого віку, проявляються усіма її типами та вимагають корекції [4]. Оцінка харчової поведінки є однією з детермінант хронічних захворю-

вань і ожиріння, а її типи значно впливають на вибір окремих продуктів харчування та змінюють загальний стан організму [5]. Встановлено, що індекс маси тіла (ІМТ), як маркер ожиріння, позитивно співвідноситься з емоційним харчуванням, нейротизмом, нестриманістю в їді та якістю життя [6]. Ожиріння також розвивається на фоні стресів, являючись показником психоемоційної дезадаптації і подолання важких життєвих ситуацій, які гальмуються надмірною їдою [7]. Окрім того, зайва маса тіла може виступати в якості фактора, що перешкоджає відчуттю задоволення життям, а останнє явище бути фактором, що впливає на порушення харчової поведінки [8]. Порушення харчової поведінки можуть сприяти появі закрепів, абдомінального болю, зміни чутливості серотонінових рецепторів стінки кишечника [9].

Населення розвинутих країн на даний час є своєрідним заручником легкодоступної вуглеводної та жирної їжі, формуючи поступово порушення харчової поведінки, зниження перистальтики кишечника, що теж є предикторами розвитку екзогенного ожиріння [10]. Синдром подразненої кишки з закрепами (СПКз) може бути пов'язаний з більш частим вживанням консервів, м'ясних продуктів, кондитерських виробів, щільних злаків, фруктових напоїв [11]. За даними цих же авторів, у відповідь на минулі стреси, вживання неправильних продуктів харчування та його нерегулярність знижується рухова здатність тонкої кишки та порушується виділення біогенних амінів за рахунок зростання в стінці товстої кишки кількості опасистих клітин і виділення ними гістаміну, серотоніну, цитокінів, похідних арахідонової кислоти, протезаз. Особливо важливим є зміни рівня серотоніну, який діючи локально на нервові закінчення, сприяє відчуттям болю в кишечнику, змінює його перистальтику [12]. Більш високі концентрації серотоніну, ендотеліну, нейропептиду Y, а також кортизолу в плазмі та сечі можуть в значній мірі залежати від гострих стресових факторів, деяких психологічних розладів та вегетативної реактивності [13]. Деякі автори виділяють фактори ризику порушень харчової поведінки, серед яких високий рівень особистісної тривожності, обтяжена спадковість, жіноча стать, що нерідко є також причинами розвитку синдрому подразненої кишки [14, 15]. Корегуючи характер харчової поведінки можна запобігати розвитку ожиріння і зв'язаних з ним наслідків [16].

Таким чином, як видно з приведених даних роль порушень харчової поведінки має певне значення у розвитку ожиріння, але зовсім не вивчена при його поєднанні з синдромом подразненої кишки.

Мета дослідження – вивчити характер змін харчової поведінки, її зв'язок з рівнем серотоніну у хворих з синдромом подразненої кишки з закрепами на тлі ожиріння.

Матеріали і методи. У 52 хворих на синдром подразненої кишки з закрепами, діагностованими згідно Римських критеріїв IV [17] та нормальною масою тіла ($ІМТ = 21,7 \pm 0,4 \text{ кг/м}^2$) середнього та важкого ступеня, визначали тип порушень харчової поведінки з використанням опитувальника DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire) [18]. За допомогою цієї ж анкети опитано 84 пацієнти з СПКз на тлі ожиріння ($ІМТ$ вище 30 кг/м^2). У обстежених на СПКз середній вік рівнявся $46,7 \pm 1,8$, а хворих з поєднанням СПКз і ожиріння – $47,5 \pm 1,3$ років ($p > 0,05$). Серед хворих з СПКз було 59,62 % жінок і 40,38 % чоловіків, а серед пацієнтів з поєднаною патологією – 66,67 % жінок та 33,33 % чоловіків.

Після детального аналізу анкет, заповнених хворими, скарг та даних анамнезу оцінки результатів ендоскопічного та рентгенологічного досліджень товстої кишки та виключення симптомів «червоного прапора» у опитаних як з коморбідною патологією так і з самостійним СПКз імуноферментним методом, за допомогою наборів «Serotonin ELISA IBI International JMBH» (Німеччина) визначали рівень серотоніну в сироватці крові, відповідно, у 63 та 24 опитаних обох груп. Отримані результати опрацьовували з використанням стандартного пакету програм «Statistica 8.0 for Windows» та пакету статистичних функцій програм Microsoft Excel. Вірогідність відмінності між залежними та незалежними величинами оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента, а відмінність вважали достовірною при $p < 0,05$. Також проводили парний факторний кореляційний аналіз з обрахуванням коефіцієнта кореляції Пірсона – r.

Результати та їх обговорення. Дані щодо частоти типів харчової поведінки у хворих обох груп подані на рисунку 1. Як видно з рисунка 1, у хворих на СПКз на тлі ожиріння емоційний тип харчової поведінки діагностувався більше як у половини хворих та виявлявся у 1,86 раз частіше ніж у обстежених з СПКз та нормальною масою тіла. Отримані дані узгоджуються з

результатами досліджень Е. Dutton, Т.М. Dovey [19] про важливу роль емоційного типу поведінки в розвитку надмірної маси тіла. Окрім того, емоційне харчування часто розглядається як своєрідне уникнення стресових ситуацій при нездатності особи вирішити проблеми, що встали перед нею, зокрема поведінкові та когнітивні розлади [20].

Екстернальний тип харчової поведінки виявився у 2,1 рази рідше при СПКЗ та у 3,2 рази - при його розвитку на тлі ожиріння і мав місце у

13,46 % і 16,67 %, відповідно. Даний тип харчової поведінки також корелює з підвищеною масою тіла, хоча його частота зменшується з віком [21]. При СПКЗ як самостійному захворюванні у 1,9 рази частіше, ніж при його розвитку на тлі ожиріння (57,69 і 29,76 %) виявляли обмежувальний тип харчової поведінки, що на нашу думку пов'язано з появою у хворих з СПКЗ таких симптомів, як біль по фланках живота, подразливість, зниження апетиту, порушення сну і необхідність зусиль для отримання стільця.



Рисунок 1 – Частота типів харчової поведінки у хворих на СПКЗ (I) і СПКЗ на тлі ожиріння (II)

При аналізі бальної оцінки кожного з типів харчової поведінки, встановлено, що при емоційному середній показник кількості балів становив $2,82 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) у хворих на СПКЗ і $3,36 \pm 0,26$ балів - у випадку поєднання обох станів, при нормі по даній шкалі – $1,58 \pm 0,10$ балів. Хворі на СПКЗ з обмежувальним типом харчової поведінки набирали $3,62 \pm 0,09$, а опитані з поєднаною патологією – $3,24 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), в той час як у людей без її порушення, даний показник становив $2,45 \pm 0,07$ балів. Обмежувальний тип харчової поведінки корелює з давністю ожиріння, а також з розвитком на його фоні інших захворювань, як артеріальна гіпертензія [15]. Серед обстежених на СПКЗ при виявленні екстернального типу поведінки сума балів, згідно опитувальника DEBQ, рівнялась $3,23 \pm 0,9$, а при СПКЗ на тлі ожиріння – $3,77 \pm 0,14$ балів ($p < 0,05$) при показнику у обстежених без її порушення – $2,22 \pm 0,12$ балів. Як видно з приведених даних у хворих на СПКЗ у поєднанні з ожирінням показники суми балів різних типів поведінки були достовірно вищими ніж при самостійному СПКЗ, що узгоджується з результатами досліджень інших авторів [22].

Важливу роль в регуляції харчової поведінки відіграє серотонін, являючись нейротрансмітером мозку, що приймає активну участь у формуванні насиченості і емоційного комфорту [23, 24].

Визначення рівня серотоніну в сироватці крові хворих на СПКЗ в залежності від типів харчової поведінки засвідчило його найнижчу концентрацію ($23,3 \pm 1,4$ нг/мл, $p < 0,05$), при показнику у здорових без порушення харчової поведінки ($39,11 \pm 2,99$ нг/мл), у пацієнтів з її обмежувальним типом. При екстернальному варіанті харчової поведінки концентрація серотоніну була достовірно вищою ($28,9 \pm 1,5$ нг/мл $p < 0,05$) у порівнянні з попереднім типом, але нижчою за показник у здорових. При емоційному типі харчової поведінки концентрація серотоніну перевищувала показник при обмежувальному типі харчової поведінки у 1,4 рази ($p < 0,05$) та мала тенденцію до зростання ($32,5 \pm 1,3$ нг/мл) у порівнянні з екстернальним.

У обстежених на СПКЗ на тлі ожиріння рівень серотоніну в крові був підвищений у порівнянні з показником у здорових без порушення харчової поведінки, особливо, при екстернальному та емоційному її типах, відповідно до $208,3 \pm 18,7$ та $215,6 \pm 14,4$ нг/мл, в той час, як

при обмежувальному рівнявся $103,5 \pm 3,4$ нг/мл. Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень Т. Braun, Р. Voland, Z. Kuns et al. [25], згідно яких присутні в їжі при екстернальному харчуванні спеції, ароматизатори сприяють активації ентерохромафінних клітин слизової товстої кишки і вивільненню серотоніну. Між кількістю балів, отриманих при оцінці екстернального та емоційного типів харчової пове-

дінки та рівнем серотоніну у хворих з СПКЗ на тлі ожиріння встановлені кореляційні зв'язки ($r_1 = 0,76$, а $r_2 = 0,63$, $P_{1,2} < 0,05$). Емоційне збудження у відповідь на зовнішні сигнали, пов'язані з харчовими продуктами, їх видом, смаковими якостями у людей з ожирінням сприяють подальшому зростанню маси тіла в короткому інтервалі та розладам процесів гормональної регуляції харчової поведінки [26].

Висновки

Таким чином, як видно з приведених даних, при порушенні харчової поведінки у пацієнтів з СПКЗ на фоні ожиріння мають місце більш виражені порушення рівня серотоніну, особливо

при екстернальному і емоційному її типах, а своєчасна корекція харчової поведінки буде покращувати механізми регуляції цих коморбідних станів.

References (список літератури)

1. Klimusheva TA. [Irritable bowel syndrome through the eyes of a psychiatrist]. *RZhHHK*. 2008;(4):82-86
2. Panova EI, Martyishina OV, Danilov VA. [Pathology associated with obesity: frequency, nature and some mechanisms of formation] *Sovremennyye tehnologii v meditsine*. 2013;2(2):108-110
3. Vd. Baan–Slotweg OH, Ziem O, Bekkali N [et al.]. Constipation and colonic transit times in children with morbid obesity. *J. Pediatr. Gastroenterol. and Nutr.* 2012;52:442-5
4. Dudar LV, Ovdii MO. [The role of nutritional behavior and diet in the development of excess body weight in young people]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2015;4(72):31-35
5. Parvin D, Asghari-Jafarabadi M, Shabnan S. Validity Reliability and Feasibility of the Eating Behavior Patteth Questionnaire (EBPQ) amond Iranian Female Students. *Health Promotion Perspectives*. 2015;5(2):128-137. doi: 10/1517/hpp.2015.015http://Journas thzmed.ac.ir HPP.
6. Kim J, Chone R, Zim H. Differences of Socio-psychology, Eating Behavior, Diet Quality and Quality of Life in South Korean Woman according to Their Weight Status. *Clin.Nutr.Res*. 2016;Jul.5(3):161-171. Retrieved from: <http://ljiorg/10.7762/cgr/2016.5/3/161>
7. Isachenkova OA. [Eating behavior as an important factor in the development of obesity and comorbid diseases]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2015;12(4):14-17. Doi: 10.14341/Omet.2015.414.17
8. Absalyamova LM. [Disorders and disturbances in the behavior of the individual]. *Problemy suchasnoi psykholohii* 2-14.-вип.25.-с.19-33
9. Samsonov AA, Ploshnikova EYu, Andreev NG [i soavt.]. [Irritable bowel syndrome - a disease with many unknowns, some therapeutic aspects]. *Lechaschiy vrach*. 2012(2):34-38
10. Manskaya EG.[Features of eating behavior in young women with primary obesity]. *Problems of endocrinology*. 2014;(3):54-60
11. Bokic T, Storr M, Schicho R. Potential Causes and Present Pharmacotherapy of Irritable Bowel Syndrome: (An Overview). *Pharmacology*. 2015;96:76-85. doi. 1159/000435816
12. Duo-Chen Jin, Hai- Zong Cao, Meng-Qwe Xu, Si-Nan Wang, [et al.] Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J.gastroenterol*. 2016;22(36):8137-8146. Publied online 2016 Sep. 28. doi 10.3748/wjg.V22;36.8137.
13. Stasi C, Bellini M, Cyanbaccini E, Duranti E, [et al.]. Neuroendocrine Dysregulation in Irritable Bowel Syndrome Patients: A. Pilot-Study / *J. Neurogastroenterol. Motil*. 2017 Jul 30; 23(3):428-434. doi:10.5056/jnm16155.
14. Ja-Zouli M, Wouters MM, Kapur–Pojskis Z [et al.]. Lessons Learned –resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology*. 2016;13:77-87.doi.10.1038/nrgastro.2015.206



15. Soloveva AV. [Risk factors for the formation of eating disorders in obese individuals]. *Medical Almanac*. 2013;6(30):178-180
16. Kruger R, Beck KJ, De Bray [et al.]. Exploring the Relationship between Body Composition and Eating Behaviour Using the Three Factors Eating Questionnaire (TFEQ) in Young New Zealand Women. (Article) June 2016; with 35. Reads: Doi 10.3390/8070386
17. Lacy BE, Mearin F, Chey WD, Zembo AJ. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(1):393-407.
18. Van Strien T, Frijter J, Bergere Y [et al.]. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional and external eating behaviour. *Int. J. Eat. Disord*. 1986;5(2):295-315.
19. Dutton E, Dovey TM. Validation of the Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ) among Maltese Women. *Appetite*. 2016;1(107):9-14. doi:10.1016/j.appet.2016.07.017. Epub. 2016, Jul 15
20. Braet C, Malley GO, Weghuber D [et al.]. The Assessment of Eating Behaviour in Children Who Are Obese: A Psychological Approach. A Position Paper from the European Childhood Obesity Group. *Obesity Facts*. 2014;(7):153-164. <https://doi.org/10.1159/00036839>.
21. Cebolla A, Barrada JR, Van Strien T [et al.]. Validation of the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) in a Sample of Spanish Women. *Appetite*. 2014;(73):58-64.
22. Nagi M, Hibert H, de Zwan E, Braetiler M [et al.]. The German Version of the Dutch Eating Behavior Questionnaire: Psychometric Properties, Measurement Invariance and Population Based Norms. *Journal of Research* 2016; <https://doi.org/10.1377/journal.pone.0162510>
23. Wurtman RJ. Wurtman JJ Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obesity research*, 1995;3 Suppl 4 doi.
24. Voznesenskaya TG. [Eating disorders in obesity and their correction]. *Farmateka*. 2009;(12):91-94.
25. Braun T, Voland P, Kurz I, Prinz C, Jyratzki M [et al.]. Enterochromaffin cells of the human gut: sensors for spices and odorants. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1890-90.
26. Psychometric Properties of the Malay Version of the Dutch eating Behavior Questionnaire CDEBQ in a Sample of Malaysia, Malay-sian Adults Attending a Health Care Facility. Subramamiam K., Van Vum Zow, Chinna K, Fah Chin K [et al.]. *Malays J. Med. Sci*. 2017;24(4):64-73. doi 10.2151/mjms.2017.24.4.8

(received 26.02.2018, published online 01.04.2018)

(одержано 26.02.2018, опубліковано 01.04.2018)



Abstract

**F. O. Volokh,
 K. A. Arkhypova,
 A. I. Fisun,
 V. O. Malakhov,**

*Kharkiv Medical Academy of Post-Graduate Education, 58 Amosova str., Kharkiv, 61178, Ukraine;
 O. Ya. Usikov Institute for Radio-physics and Electronics NASU, 12 Acad. Proskury str., Kharkiv, 61085, Ukraine*

ASSESSMENT OF TREATMENT EFFICIENCY OF BIOPHYSICAL METHODS IN PATIENTS WITH CHRONIC HYPERTENSIVE CEREBRAL ISCHAEMIAS

The present work is a part of the multidisciplinary study on optimizing therapy for chronic neurological disorders. This part of research is dedicated to an assessment of treatment efficiency and monitoring rehabilitation process of patients with hypertensive encephalopathy of early- and middle-stage. The article presents the results of the study of the state of the membrane-cellular complex of erythrocytes in order to reveal functional changes, diagnosis and prognosis of chronic cerebral ischemia of hypertonic genesis of various stages (hypertensive encephalopathy (HE) of the first (I) and the second (II) stages) in the course of the therapy. For this purpose, a comprehensive study of the structural and functional state of the sympathoadrenal system, as a leading link in the pathogenesis of cardiovascular and cardiocerebral diseases, has been performed. The examination of blood cell membrane adrenergic activity, as an important criterion of the nervous and cardiovascular systems, during the course of patients' treatment has been carried out using a complex of physical and biochemical methods. Thus, we have opted for two techniques of in vitro adrenergic receptors sensing via monitoring drug-induced red blood cells' response to a beta-blocker (propranolol). The first one refers to a change in osmotic fragility of red blood cell membranes under the effect of beta-blocker and exploits a principle of hemolysis inhibition in the presence of beta-blocker which binds to beta-adrenergic receptors (beta-ARs) thus reducing the damage degree. Beta-ARs activity is numerically expressed by beta-ARM index. The second one is about tracing dielectric characteristics of blood cells using extra-high frequency (EHF) dielectrometry. The concept of dielectric blood sensing involves iterative measuring blood samples under in vitro effect of adrenergic-like substances (beta-blockers, adrenalin) using the waveguide-based reflectometry at a fixed frequency of 39.5 GHz. The main strategy of the study is to detect reproducible permittivity changes ($\Delta\epsilon^*$) as a response to the pharmaceutical action of beta-blocker. Both methods were performed as the repeated measurements of the parameters under study during the therapy at the beginning, on 10th day, and 60th day of follow-up.

The analysis has shown a clear correlation between the level of beta-adrenergic activity and the stage of HE. It was revealed that the degree of beta-adrenergic receptors activity of erythrocytes decreases with the progression of HE. Specifically, the quantitative assessment of beta-adrenergic receptor activity of erythrocytes between 26 and 45 units and even above should be considered a sign of hyperadrenergic states caused by pathological process.

The obtained results of the dielectric examination also allow monitoring the functional state of adrenergic activity of patients in the course of

treatment at the cellular level. It has been shown that dielectric *in vitro* reactions of blood cells under the influence of beta-blocker depend on the physiological state of patients. The change in the effect size and its sign of erythrocyte dielectric permittivity specifically reflects the direction of the pathological process. Reduction of dielectric reactivity of blood cells in response to *in vitro* effects of beta-blockers from -0.3 to +0.3 units should be considered a prognostic indicator, which depends on the severity of HE. Thus, determining the index of permittivity of erythrocytes and comparison between groups in patients with HE is advisable in order to predict the transition of pathology from one stage to another. Relative values of dielectric permittivity correlate with the parameters of beta-ARM, thus indicating the relationship between the dielectric characteristics and the structural/functional properties of blood cells depending on the physiological state of a patient. The data obtained by the methods applied are well-correlated and are of great interest for monitoring efficiency of treatment for chronic neurological conditions.

Keywords: beta-adrenergic activity, hypertensive encephalopathy, EHF dielectrometry, osmotic fragility, erythrocytes.

Corresponding author: arkhykate@gmail.com

Резюме

Ф. О. Волох,
К. А. Архипова,
А. І. Фісун,
В. О. Малахов,

Харківська медична академія
післядипломної освіти, вул. Амо-
сова, 58, м. Харків, 61178, Украї-
на;

Інститут радіофізики та елек-
троніки ім. О. Я. Усикова НАН
України, вул. Академіка Проску-
ри, 12, м. Харків, 61085, Україна

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЦЕРЕБРАЛЬНІ ІШЕМІЇ ГІПЕРТЕНЗИВНОГО ГЕНЕЗУ БІОФІЗИЧНИМИ МЕТОДАМИ

Дана робота є частиною циклу мультидисциплінарного дослідження з оптимізації терапії хронічних церебральних захворювань і моніторингу ефективності їх лікування. У статті представлені результати дослідження стану мембранно-клітинного комплексу еритроцитів з метою виявлення функціональних змін, діагностики і прогнозу хронічних церебральних ішемій гіпертонічного генезу різних стадій (дисциркуляторна енцефалопатія, ГДЕ, I ст. та II ст.) В динаміці медикаментозної корекції. Для цього авторами застосовано комплексний підхід, що базується на використанні біохімічних (мембранна осморезистентність) і біофізичних (КВЧ діелектрометрія) методів, які дозволяють швидко та надійно отримувати інформацію про стан бета-адренорецепторної системи *in vitro* з використанням еритроцитів пацієнтів ГДЕ. Аналіз отриманих даних дозволив диференціювати стан мембранної бета-адренореактивності (бета-АРМ), яка залежить від статі пацієнтів та тяжкості захворювання. Встановлено позитивну кореляцію між динамікою діелектричної проникності і структурно-функціональними властивостями мембранно-рецепторного комплексу клітин крові в залежності від фізіологічного стану пацієнтів, що становить великий інтерес для подальшого розвитку діагностичного тесту з метою виявлення патологічних порушень на клітинному рівні. Виявлені ефекти характеру змін бета-адренорецепції в ході лікування на основі комплексного вивчення різними методами показав, що даний підхід може бути використаний в якості адекватної оцінки ефективності медикаментозної терапії.

Ключові слова: бета-адренергічна активність, гіпертензивна дисциркуляторна енцефалопатія, КВЧ діелектрометрія, осморезистентність, еритроцити.



Резюме

**Ф. А. Волох,
Е. А. Архипова,
А.І. Фісун,
В. А. Малахов,**

Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61178, Украина;

Институт радиопизики и электроники им. А. Я. Усикова НАН Украины, ул. Академика Проскуры, 12, г. Харьков, 61085, Украина

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ИШЕМИЯМИ ГИПЕРТЕНЗИВНОГО ГЕНЕЗА БИОФИЗИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Данная работа является частью цикла мультидисциплинарного исследования по оптимизации терапии хронических церебральных заболеваний и мониторинга эффективности их лечения. В статье представлены результаты исследования состояния мембранно-клеточного комплекса эритроцитов с целью выявления функциональных изменений, диагностики и прогноза хронических церебральных ишемий гипертонического генеза различных стадий (дисциркуляторная энцефалопатия, ГДЭ, I ст. и II ст.) в динамике медикаментозной коррекции. Для этого авторами применен комплексный подход с использованием биохимических (осморезистентность) и биофизических (КВЧ диэлектрометрия) методов, которые позволяют быстро и надежно получать информацию о состоянии бета-адренорецепторной системы *in vitro* с использованием эритроцитов пациентов ГДЭ. Анализ полученных данных позволил дифференцировать состояние мембранной бета-адренореактивности (бета-АРМ), которая зависит от пола пациента и тяжести заболевания. Установлена положительная корреляция между динамикой диэлектрической проницаемости и структурно-функциональными свойствами мембранно-рецепторного комплекса клеток крови в зависимости от физиологического состояния пациентов, что представляет большой интерес для дальнейшего развития диагностического теста для выявления патологических нарушений на клеточном уровне. Выявленные эффекты динамики бета-адренорецепции в ходе лечения на основе комплексного изучения различными методами показал, что данный подход может быть использован в качестве адекватной оценки эффективности медикаментозной терапии.

Ключевые слова: бета-адренергическая активность, гипертензивная дисциркуляторная энцефалопатия, КВЧ диэлектрометрия, осморезистентность, эритроциты.

Автор, відповідальний за листування: arkhykate@gmail.com

Вступ

Серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) залишаються гострою медично-соціальною проблемою світового рівня. Хронічні ЦВЗ, до яких відносяться початкові прояви недостатності кровопостачання мозку та дисциркуляторна енцефалопатія, з одного боку, є фактором ризику розвитку інсульту, а з іншого – причиною поступового наростання неврологічних і психічних розладів [1; 2]. Відомо, що однією з головних причин, що призводять до порушення гемодинаміки головного мозку, є змінення реологічних властивостей крові та ураження ендотелію судин, функції яких порушуються задовго до прояву клінічних та морфоло-

гічних ознак захворювань [3–5]. В патогенезі гіпертензивної форми дисциркуляторної енцефалопатії (ГДЕ) визначну роль відіграє артеріальна гіпертензія (АГ), що викликає порушення тону артерій [6;7], який супроводжується вазоспазмом, обумовлений як вазопресорними стимулами, так й порушенням реакції рецепторних систем судинної стінки на вазодепресорний вплив. Крім того, у клінічній практиці часто спостерігається як гіпердіагностика, так і недостатня діагностика ДЕ [8]. Для постановки точного діагнозу разом з отриманням анамнестичних даних та ретельним дослідженням неврологічного необхідно проведення низки параклінічних методів, серед яких провідними є нейрові-

зуалізаційні (КТ, МРТ) та нейропсихологічні, та методи дослідження стану судин [7;9]. Втім для підтвердження порушень реактивності артерій за допомогою інструментальних методів найчастіше обирають великі судини. Однак, такий підхід може призвести до неадекватної оцінки стану пацієнта. Слід також підкреслити, що лабораторна діагностика з визначенням рівня вазопресорних субстанцій в крові не може повною мірою підтвердити саме порушення реактивності артерій, до того ж в сучасній клінічній практиці, як правило, вона залишається недоступною методикою для рутинної оцінки стану пацієнта. Тому пошук й розробка нових інформативних, і в той же час доступних, методів ранньої діагностики та ефективного прогнозу стану здоров'я залишається вкрай актуальною проблемою. У зв'язку із цим дослідження різних фізико-хімічних параметрів, паралельно з клінічними дослідженнями, дозволяє отримати значно більше інформації про стан пацієнта як на рівні організму в цілому, так й на клітинному рівні [3; 10; 11].

Відповідно до сучасних уявлень клітинної медицини – на пряму, що сформував інноваційні підходи до здоров'я людини – основною причиною виникнення найбільш поширених захворювань є порушення молекулярно-енергетичних і регуляторних клітинних процесів, які викликають подальші патологічні трансформації у роботі органів, тканин, та організму людини, призводячи до розвитку хвороби. Вперше подібний підхід до вивчення механізмів клітинної дезадаптації був запропонований наприкінці минулого сторіччя авторами так званої «мембранної теорії» про порушення іон-транспортних систем клітинних мембран та їх рецепції при розвитку артеріальної гіпертензії [12]. Численні результати досліджень щодо ролі регуляторних клітинних систем в етіології різних патологій [4; 13–16] свідчать на користь даного підходу, але механізми їх розвитку та причинно-наслідкові зв'язки ще потребують детального вивчення. Крім того, вивчення зв'язку цереброваскулярних розладів з індивідуальними особливостями стресової системи, є перспективною задачею, адже дозволяє оптимізувати та персоніфікувати підходи до профілактики розвитку прогресування порушень мозкового кровообігу. Отже, дослідження взаємозв'язків між ланками регуляторної системи та уточнення механізмів патогенезу ГДЕ є важливою актуальною задачею, вирішення якої потребує оптимізації діагностичних

та терапевтичних заходів, а також прогнозу ЦВЗ в динаміці їх перебігу.

В даній роботі представлені результати вивчення структурно-функціонального стану бета-адренорецепторної системи, як одного з критеріїв функціонування мембранно-клітинного комплексу (МРК), що має безпосереднє відношення до етіології кардіоваскулярних захворювань. Метою даного дослідження було визначення діагностично-прогностичних критеріїв тяжкості перебігу ХЦГ гіпертензивного генезу з використанням біофізичних підходів, що дозволяють оперативно та надійно оцінювати стан САС на клітинному рівні та оцінити ефективність проведеної терапії з урахуванням структурно-функціонального стану бета-адренергічної реактивності (бета-АРМ) хворих на ГДЕ I і II стадії.

Матеріали та методи

Основою роботи є матеріали комплексного обстеження 114 осіб, з них 81 хворих на гіпертензивну дисциркуляторну енцефалопатію (ГДЕ) віком від 41 до 65 років (середній вік склав $56,2 \pm 9,2$ pp), що перебували на обстеженні та лікуванні в неврологічних відділеннях Комунальної установи охорони здоров'я «Харківська міська клінічна лікарня №7» та Чугуївської ЦРЛ, що є базою кафедри медичної реабілітації, лікувальної фізкультури та спортивної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО). Всі обстежені пацієнти відповідали діагностичним критеріям ДЕ гіпертонічного генезу.

При відборі хворих враховувалися наступні критерії: артеріальна гіпертензія (АГ, АТ > 140/90 мм рт. ст.); вік до 65 років; перша доба надходження у стаціонар; відсутність захворювань ендокринної системи; відсутність медикаментозного фону (бета-блокатори) на момент госпіталізації пацієнтів. Етичні процедури дослідження відповідали юридичним і етичним нормам, передбаченим Декларацією Гельсінкі і принципами Належної клінічної практики (GCP).

Для аналізу та порівняльної характеристики даних клінічних та додаткових методів дослідження пацієнти були розділені на групи:

- **1 група** – хворі на ГДЕ I і II ст. – 33 особи;
- **2 група** – хворі на ГДЕ I ст. і II ст. – 48 осіб;

- **Контрольна група** – 33 особи без клінічних ознак церебральної патології та які відповідали критеріям відбору для дослідних груп і не суперечили критеріям виключення. Середній вік контрольної групи становив $55,8 \pm 13,2$ років серед чоловіків та $62,2 \pm 8,1$ серед жінок.

Класичне неврологічне обстеження проводилося за загально прийнятою методикою [17]. На підставі аналізу якісної, кількісної, тимчасової характеристик скарг, цілеспрямованого збору анамнезу і даних об'єктивного дослідження неврологічного статусу встановлювалася нозологічна форма захворювання.

Дослідження функціонального стану бета-адренорецепторного апарату проводили із використанням еритроцитів, вилучених натщесерце з венозної крові пацієнтів та стабілізованих антикоагулянтом (гепарин та ЕДТА в залежності від подальшого методу дослідження). Оцінку бета-АРМ здійснювали з використанням методу зміни осмотичної резистентності мембран еритроцитів при впливі бета-блокаторів (показник бета-АРМ) [18]. Даний метод засновано на факті гальмування гемолізу еритроцитів, поміщених в гіпоосмотичне середовище, в присутності бета-блокатора (ББ, пропранолол). Результатами дослідження є парні вимірювання оптичної щільності (ОЩ) надосадової рідини суспензії еритроцитів на довжині хвилі $\lambda = 540$ нм та порівняння дослідних зразків з контрольними (до яких не додавали ББ). Згідно методики [18] референсні (норма) значення показника бета-АРМ знаходяться в діапазоні від 2 до 20 у. о., що відображує підвищення осмотичної резистентності мембран еритроцитів в результаті зв'язування ББ з функціональними бета-адренорецепторами (бета-АРц). Знижений ступінь АРМ (> 20 ум. од.) є наслідком зменшення кількості чутливих до блокатора бета-АРц внаслідок їх десенсибілізації, що також є проявом системної адаптації організму до стресу.

Оцінку бета-адренергічної реактивності також проводили за допомогою методу КВЧ діелектрометрії еритроцитів розробки Інституту радіофізики та електроніки ім. О. Я. Усикова НАН України (ІРЕ НАНУ) на фіксованій частоті 39,5 ГГц ($\lambda=7,6$ мм) [19; 20]. Основним результатом дослідження є вивчення діелектричних змін ($\Delta\epsilon^*$) суспензій еритроцитів, індукованих адренергічними лікарськими засобами (АЛЗ) – ББ (пропранолол). Відмінності $\Delta\epsilon^*$ слід інтерп-

ретувати як реакцію клітин на *in vitro* дію фармакологічного чинника [21].

Статистичну обробку експериментальних результатів проводили у декілька етапів з використанням стандартних програм MS Excel 2007 та програмного середовища R/Deducer з пакетом статистичних алгоритмів, що використовуються в медико-біологічних дослідженнях [22]. Відповідно до типу розподілу даних та кількості елементів вибірок здійснювали оцінку статистичної значущості відмінностей вимірюваних величин за допомогою *t*-тесту (*t*-критерій Ст'юдента), критерію Фішера і тесту Манн–Уїтні. Для оцінки відмінностей між парними значеннями (ті ж самі пацієнти, досліджувані повторно в динаміці лікування) використано критерій Уїлкоксона для зв'язкових вибірок (*Wilcoxon sign-rank test*). Для визначення ступеню та спрямованості зв'язків між ознаками застосовували кореляційний аналіз, при цьому статистичним критерієм є коефіцієнт кореляції Пірсона та величини *p*-value. Важливо відмітити, що в роботі при аналізі даних у всіх випадках заданий рівень значимості $\alpha = 5\%$, при якому всі значення *p*-value $< 0,05$ є статистично значущими.

Результати дослідження та обговорення

На першому етапі дослідження було проведено експериментальне отримання показників бета-адренореактивності мембран еритроцитів (бета-АРМ, ум. од.) до початку та після медикаментозного лікування на 10 добу. В контрольній групі показник було визначено також двічі. Результати дослідження динаміки показників адренергічної активності мембран еритроцитів наведено у таблиці 1.

В результаті аналізу даних виявлено чітку диференціацію середнього індексу бета-АРМ між групами. Так, у контрольній групі рівень адренореактивності у межах норми, що не перевищує 20 у. о.; в групі 1 на початку дослідження середній індекс становив 34,6 у. о., що свідчить про знижений ступінь бета-адренореактивності; в групі 2 показник сягає ще більшого значення 42,2 у. о. і відповідає низькому ступеню зв'язування ББ адренорецепторами. При цьому показано, що показник у всіх трьох випадках залежить від статі: у жінок він перевищує такий у чоловіків в деяких випадках на 3–4 одиниці, але ця різниця є статистично достовірною ($p < 0.02$) лише у групі 1. Візуально розподіл показників показано на рис. 1.

Таблиця 1 – Динаміка середніх показників бета-АРМ на початку та через 10 днів лікування

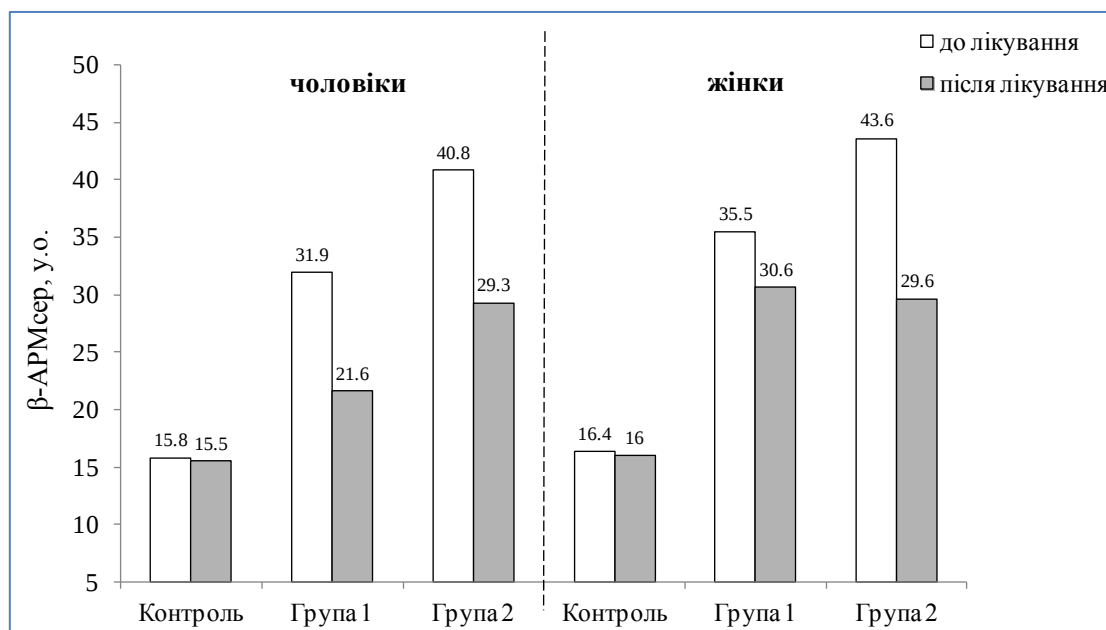
Група	Бета-АРМ _{сер} , ум.од. $\pm s^*$					
	1 доба			10 доба		
	разом	чоловіки	жінки	разом	чоловіки	жінки
Контроль (n = 33)	16,1 $\pm$ 4,3	15,8 $\pm$ 3,4	16,4 $\pm$ 5,2	15,3 $\pm$ 4,0	14,5 $\pm$ 2,5	16,0 $\pm$ 5,1
Група 1 (n = 33)	34,6 $\pm$ 12,8	31,9 $\pm$ 5,0**	35,5 $\pm$ 14,4**	28,5 $\pm$ 15,9	21,6 $\pm$ 8,9**	30,6 $\pm$ 17,7**
Група 2 (n = 48)	42,2 $\pm$ 16,1	40,8 $\pm$ 16,4	43,6 $\pm$ 16,6	29,5 $\pm$ 12,1	29,3 $\pm$ 12,4	29,6 $\pm$ 12,2

Примітка: *s – стандартне відхилення; **p < 0.02

З рис. 1 можна спостерігати, що найбільш виразна різниця між індексами серед чоловіків: якщо у жінок показник знизився в середньому на 5 у. о. (13,8 %), то в чоловіків аж на 10 одиниць (32,3 %), тобто майже у 2,5 рази більше. В групі 2 показники знизилися на 28,2 % і 32,1 % серед чоловіків та жінок, відповідно.

Отримані результати частково узгоджуються з літературними даними. Так, в роботі [23] також було виявлено залежність показника бета-АРМ пацієнтів з ДЕ II ст. від статі і віку пацієн-

тів, але у чоловіків він помітно перевищував такий у жінок даної вікової групи, до того ж з віком він знижувався незалежно від статі хворих. Автори також спостерігали нормалізацію цього показника після проведеного курсу електрофорезу з мексидолом та впливу транскраніальних синусоїдальних модульованих струмів у більшості хворих (93 %). Авторами відзначено, що у контрольній групі в 11 % випадків його значення не змінилося, а у 5 % пацієнтів з ГДЕ II ст. збільшилася на 4–7 ум. од.

**Рисунок 1** – Динаміка індексів бета-АРМ в різних групах в залежності від статі

В роботі [16] автори також спостерігали нормалізацію параметра бета-АРМ у хворих старших вікових груп з серцевою недостатністю протягом 10–15 діб, що знизився під впливом лікування на 7–30 % порівняно з вихідними значеннями (в середньому на 24,6 %). Також було відзначено, що при зниженні рівня бета-адренореактивності більш ніж на 35 % у двох

пацієнтів подальше збільшення дози селективного ББ (метопролол) супроводжувалося розвитком гіпотензії і брадикардії.

Далі було проведено повторне обстеження пацієнтів дослідних груп через 8–9 тижнів після початку лікування (рис. 2). Найбільш важливим результатом даного етапу є виявлення статисти-

чно достовірної нормалізації індексу бета-АРМ на 10-ту та 60-ту добу лікування.

Так, в групі ГДЕ 1 ст. показник знизився на 17,6 % ($p < 0,03$), а в групі ГДЕ 2 ст. – на 30,1 % ($p < 0,001$) на 10 добу спостереження. У більш тривалому періоді спостереження показник зменшився загалом на 37,6 % ($p < 0,01$) у групі ГДЕ 1 ст. та залишився незмінним ($p > 0,05$) у ГДЕ 2 ст. Тобто ефект нормалізації бета-АРМ більш

ефективний на початковій стадії перебігу ГДЕ. При цьому в контрольній групі протягом всього часу показник майже не змінився ($p > 0,05$). Отже, показник β -АРМ може слугувати об'єктивним прогностичним критерієм, що визначає ступінь гострої індивідуальної гемодинамічної реакції при введенні ББ на початковому етапі терапії.

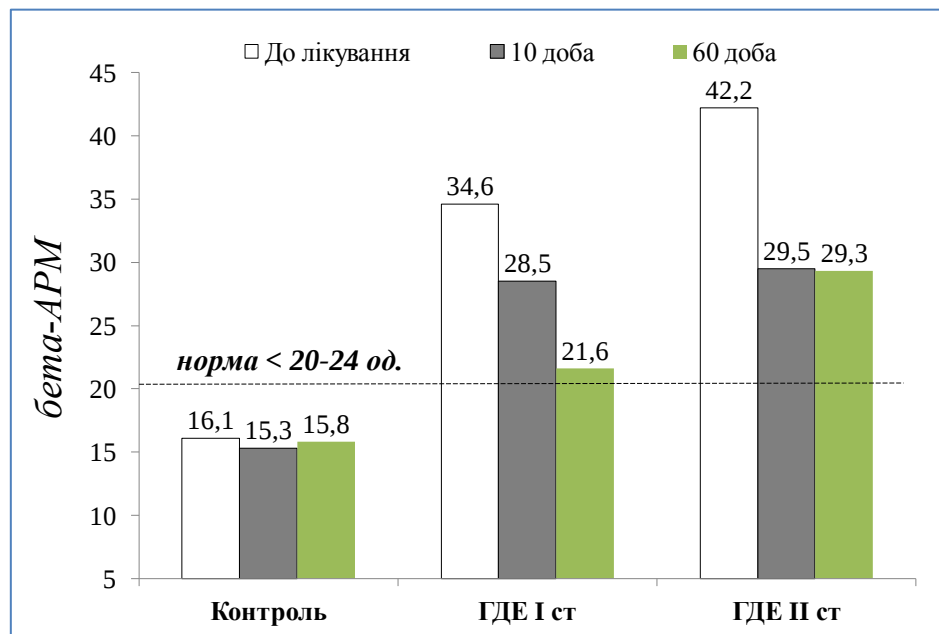


Рисунок 2 – Середньогрупові показники β -АРМ до та після 10 днів лікування та на 60-ту добу спостереження хворих

Наступним етапом було дослідження діелектричних властивостей еритроцитів хворих на ГДЕ I та II ст. з метою вивчення характеру змін комплексної діелектричної проникності (КДП) еритроцитів, індукованих адренергічними лікарськими засобами (АЛЗ) в умовах норми та патології, а також зіставлення результатів, отриманих різними методами.

Були здійснені вимірювання КДП аліквот зразків до та після їх *in vitro* впливу неселективним ББ пропранололом. Контролем в даному випадку слугували еритроцити тих самих зразків крові, в які замість АЛЗ додається еквіоб'ємна кількість фізіологічного розчину. Таким чином, в ході експерименту аналізуються відмінності КДП еритроцитів ($\Delta\epsilon'$ і $\Delta\epsilon''$) відносно їх вихідних значень (ϵ' і ϵ''), виміряних до та після впливу АЛЗ. Відмінності $\Delta\epsilon'$ і $\Delta\epsilon''$ слід інтерпретувати як реакцію клітин на *in vitro* дію фармакологічного чинника.

З метою вивчення функціонального стану бета-адренорецепторної системи в динаміці лі-

кування дослідження було також проведено на початку, 10 та 60 добу після початку лікування (рис. 3 та рис.4). Зеленими стрілками показано динаміку КДП на 60 добу після курсу медикamentозної терапії у порівнянні до початкового стану бета-АРМ пацієнтів.

Аналіз отриманих даних показав наступну тенденцію:

- в групі 1 (ГДЕ I ст., рис.3) реактивність збільшується вже на 10 добу ($p=0,02$ та $p < 0,01$ для $\Delta\epsilon'$ та $\Delta\epsilon''$ відповідно) й ще більш поліпшується, наближаючись до норми на 60 добу ($\Delta\epsilon' = -0,5$ та $\Delta\epsilon'' = -0,27$, $p > 0,001$);
- в групі 2 (ГДЕ II ст., рис.4) ці реакції на вплив блокатора після 10 днів лікування не є статистично значущими ($p > 0,05$, NS), але у більш тривалій період спостереження, близько 60 доби, також спостерігається збільшення адренергічної реактивності ($\Delta\epsilon' = -0,58$ та $\Delta\epsilon'' = -0,39$, $p > 0,03$ та $p > 0,02$, відповідно).

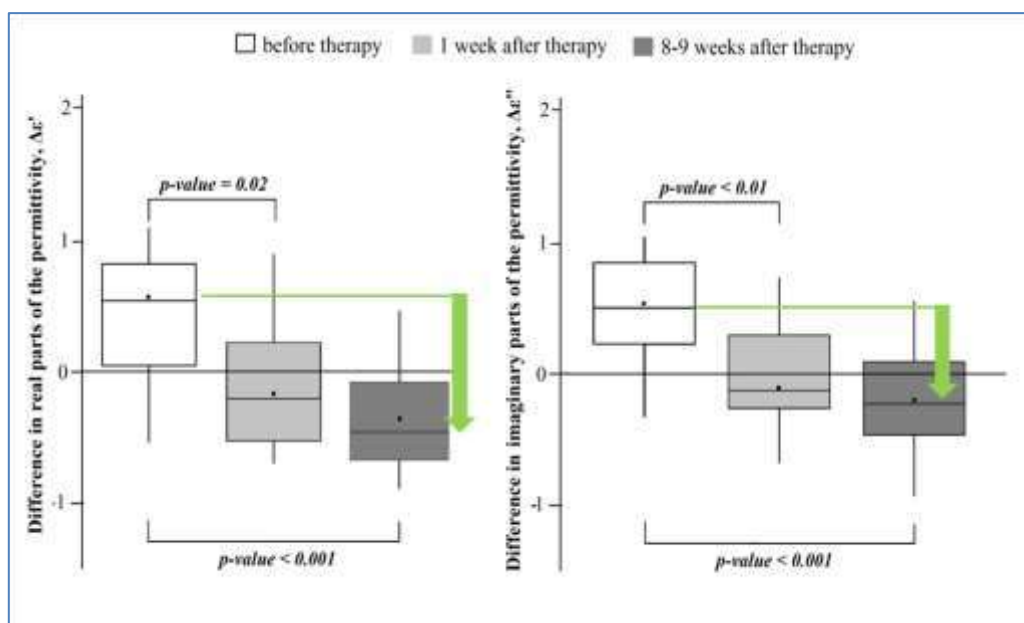


Рисунок 3 – Різниця діелектричної проникності ($\Delta\epsilon'$ та $\Delta\epsilon''$) на вплив бета-блокатора до початку лікування та в динаміці терапії в групі 1 (ГДЕ I ст.)

Даний результат добре ілюструє, що діелектричний ефект залежить від стадії перебігу захворювання та демонструє можливість диференціювати різні стадії і контролювати стан здоров'я на клітинному рівні й має велике значення для ранньої діагностики патології.

Очевидно, що покращення реактивності, а також тенденція наближення параметрів до ре-

акцій, що спостерігалися у контрольній групі (розмір ефекту сягав в середньому $-1,2$ одиниці, що є приблизно 7–10 % [21]), свідчать про нормалізацію адренергічної активності та успішний терапевтичний ефект, що добре узгоджується з результатами біохімічного вивчення.

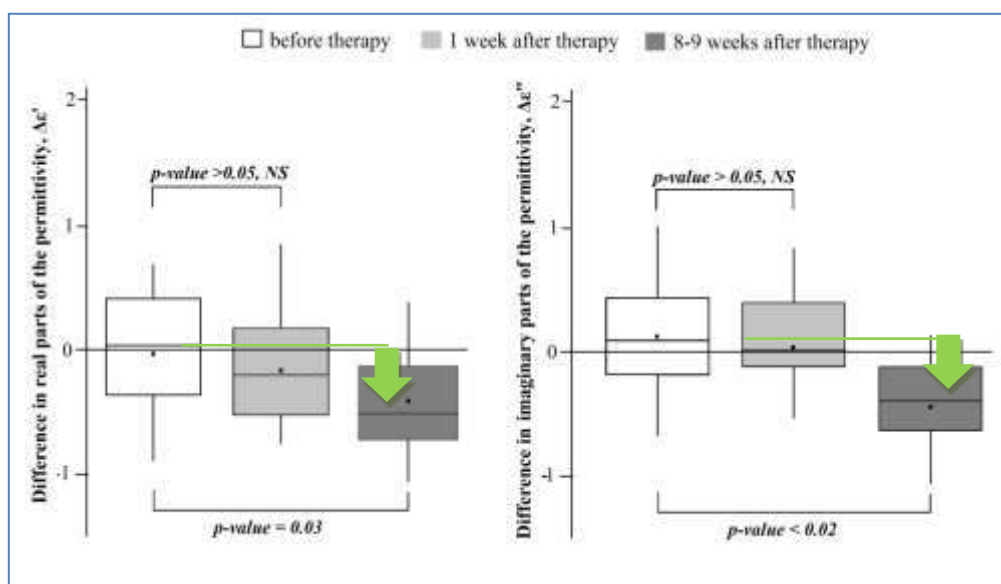


Рисунок 4 – Різниця діелектричної проникності ($\Delta\epsilon'$ та $\Delta\epsilon''$) на вплив бета-блокатора до початку лікування та в динаміці терапії в групі 2 (ГДЕ II ст.)

Порівняльний аналіз результатів обох методів з вивчення адренореактивності дозволив встановити чітку позитивну кореляцію між показниками бета-АРМ та $\Delta\epsilon'$ (рис. 5) для реакцій еритроцитів, що були індуковані адреналіном ($r = +0.44$ для $\Delta\epsilon'(A)$) в якості стрес-фактора та бета-блокатором пропранололом ($r = +0.34$ для $\Delta\epsilon'(B)$) в якості протектора мембран.

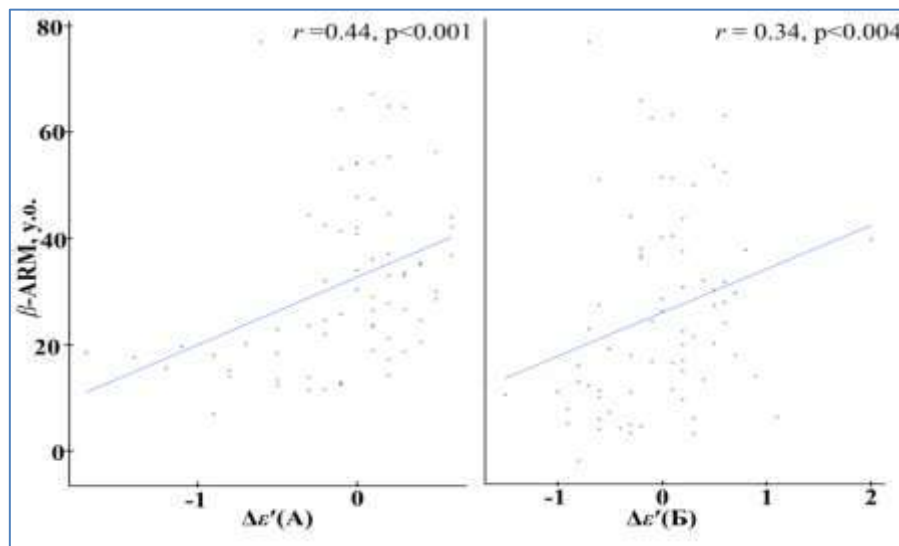


Рисунок 5 – Діаграма розсіювання коефіцієнта кореляції Спірмена (r) між показниками β -АРМ та $\Delta\epsilon'$ для реакцій еритроцитів на адреналін $\Delta\epsilon'(A)$ та ББ $\Delta\epsilon'(B)$

В результаті проведеного дослідження показано, що різним етапам становлення ДЕ гіпертензивного генезу відповідають різні режими функціонування бета-АРМ. Рівень адренергічної активності максимальний при початковій стадії захворювання й з переходом до ГДЕ II стадії відзначається його значне зниження. Показано, що показники бета-адренергічної реактивності

еритроцитів знаходяться у чіткій кореляції зі станом пацієнтів, тобто залежать від тяжкості перебігу захворювання та добре узгоджуються з результатами дослідження інших методів, що використані в роботі, та даними інших авторів. Ефективність проведеного лікування підтверджено даними комплексного неврологічного, біохімічного та біофізичного обстеження.

Висновки

В роботі вивчався стан мембранно-рецепторного комплексу клітин з використанням еритроцитів пацієнтів на ГДЕ I ст. та II ст. Для цього застосовано комплексний підхід із використанням біохімічних та біофізичних методів з метою доповнення діагностичних критеріїв визначення рівня бета-адренореактивності.

Аналіз отриманих показників бета-АРМ у різних групах показав чітку різницю між станом бета-адренореактивності, яка залежить від статі та тяжкості захворювання. При цьому кількісну оцінку стану бета-адренорецепторної активності еритроцитів від 26 у. о. до 45 у. о. і вище слід вважати ознакою гіперадренергічних станів в результаті прогресування патології.

Отримані результати діелектричного обстеження дозволяють також здійснювати моніторинг функціонального стану адренергічної активності пацієнтів на клітинному рівні в процесі лікування. Показано, що діелектричні реакції клітин крові на *in vitro* вплив бета-блокатору залежать від фізіологічного стану пацієнтів. Зміна величини та напрямку ефекту за показниками діелектричної проникності еритроцитів в динаміці лікування специфічно відображає спрямованість патологічного процесу. Зменшення діелектричної реактивності клітин крові у відповідь на *in vitro* вплив бета-блокаторами від $-0,3$ до $+0,3$ ум. од. слід вважати прогностичним показником, що залежить від ступеня тяжкості ГДЕ. Отже, визначення показника діелект-

ричної проникності еритроцитів та порівняння між групами у хворих на ГДЕ доцільно з метою прогнозування переходу патології від однієї стадії до іншої.

Відносні величини діелектричної проникності корелюють із показниками бета-АРМ, вказуючи на зв'язок між динамікою діелектричної проникності і структурно-функціональними властивостями клітин крові залежно від фізіологічного стану пацієнта, що становить великий інтерес для подальшого вивчення і розвитку

даного напрямку з метою створення діагностичного тесту для виявлення патологічних порушень на клітинному рівні.

Виявлені ефекти на основі комплексного вивчення характеру змін бета-адренорецепції в ході лікування різними методами показав, що даний підхід може бути використаний в якості вивчення структурно-функціонального стану бета-адренорецепторної системи та є доцільним для оцінки ефективності терапії.

References (список літератури)

1. Golovach IYu. [Arterial hypertension and cognitive impairment: the importance of antihypertensive therapy in correction of cognitive impairment in patients of middle and advanced age]. *Mystetsvo likuvannya*. 2009; 8(64):48–52.
2. Lokshina AB, Zakharov VV. [Mild and moderate cognitive disorders under discirculatory encephalopathy]. *Neurol. Journal*. 2006;11(1):57–64.
3. Malakhov VA. *Pochatkovі stadіi khronichnyh tserebral'nyh ishemiy* [Initial stages of chronic cerebral ischemia]. Kharkiv: Shust Publ., 2006. 125 p.
4. Malaya LT, Schegoleva TYu, Bakhova LK. [On some molecular mechanisms of cardiovascular pathology development]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1992;6:572–574.
5. Zakharov VV. [Clinic, diagnosis and treatment of discirculatory encephalopathy]. *Praktikuyuschemu neurologu*. 2009;5(27):13–19.
6. Bonovich DC. *Hypertension and Hypertensive Encephalopathy*, chapter 9 in: *The Interface of Neurology & Internal Medicine*/ ed. by José Biller, Lippincott Williams&Wilkins, 2008. pp. 67–71.
7. Golovach IYu. [Discirculatory encephalopathy: some pathogenetic, clinical and therapeutic aspects]. *Liky Ukrainy*. 2011;4(150):60–67.
8. Brodersen J, Schwartz LM, Heneghan C, et al. Overdiagnosis: what it is and what it isn't. *BMJ Evid. Based Med.*, 2018;23:1–3.
9. Pantoni L, Lammie A. Cerebral small vessel disease: pathological aspects in relation to vascular cognitive impairment. In: *Vascular cognitive impairment*. London: Martin Dunitz Ltd., 2002. pp. 115–133.
10. Mischenko TS. [Discirculatory encephalopathy: modern views on pathogenesis and diagnosis]. *Zdorovya Ukrainy*. 2006;15–16.
11. Voloshin PV, Malakhov VA, Zavgorodnya AN. *Endotelial'na dysfunktsiya pry tserebrovaskulyarniy patologii* [Endothelial dysfunction with cerebrovascular pathology]. Kharkiv: Tarbut Laam, 2007. 136 p.
12. Postnov YuV, Orlov SN. *Pervichnaya hipertenziya kak patologiya membran* [Primary hypertension as a pathology of cell membranes]. Moscow: Medicine Publ., 1987. 192 p.
13. Terentyev VP, Belova EV, Zonys BYa. [Peculiarities of sympathetic adrenal system functioning in patients with arterial hypertension with various variants of remodeling of the left ventricle with its hypertrophy]. *Rus. Cardiol. J.* 2001;4:39–42.
14. Stryuk RI, Dlusskaya IG. [Prognostic role of adrenergic reception of cell membranes in the development of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension]. *Cardiologiya*. 2001;41(4):44–48.
15. Sidorov DYU. [Condition of adrenergic receptors of platelets in patients with essential hypertension according to the method of EHF-dielectrometry]. *Ukrainskyi terapevtychny zhurnal*. 2001;4:51–56.
16. Kuryata AV, Soya EV. [Level of activity of beta-adrenoreceptors, the state of endothelial function and erythrocyte membranes in patients of older age groups



- with heart failure and their change under the influence of treatment]. *Ukrainian Cardiological Journal*. 2004;60–65.
17. Skoromets AA, Skoromets AP, Skoromets TA. *Nervnye bolezni: uchebnoye posobie* [Nervous diseases: educational guidance]. 4 th ed. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2010. 560 p.
 18. Beta-ARM AGAT. Retrieved from: <http://www.agat.ru/documents/instructions/4994/>
 19. Krasov PS, Arkhypova KA. Instrument for measuring the complex permittivity of biological objects. *Telecommunications and Radio Engineering*. 2009;68(8):727–733.
 20. Arkhypova KA, Krasov PS, Fisun AI, Nosatov AV, Lychko VS, Malakhov VO. Microwave Dielectrometry as a Tool for the Characterization of Blood Cell Membrane Activity for In Vitro Diagnostics. *International Journal of Microwave and Wireless Technologies*. 2017;9(8):1569–1574.
 21. Arkhypova K, Krasov P, Fisun A, Millimeter-Wave Blood Cell Analysis: Another Outlook for Cellular Diagnostics. *IEEE MTT-S IMBioC'17: Proceedings of the IEEE MTT-S International Microwave BioConference*, Gothenburg, Sweden: IEEE Digest, 2017, pp. 97–100.
 22. Fellows I. Deducer: A Data Analysis GUI for R. *Journal of Statistical Software*. 2012;49(8):1–15. Retrieved from: <http://www.jstatsoft.org/v49/i08/>.
 23. Penionzhkevich DYU. [A new method of restorative treatment of patients with cerebral metabolic disorders by electrophoresis with mexidol]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006; Retrieved from: <http://medi.ru/doc/a070162.htm>.

(received 26.02.2018, published online 01.04.2018)

(одержано 26.02.2018, опубліковано 01.04.2018)

Наукове видання

Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень

Науковий журнал

E-mail: JCandEMR@gmail.com
<http://ujcem.med.sumdu.edu.ua>

Стиль та орфографія авторів збережені

Технічний редактор – Коваль М. В.

Комп'ютерне складання та верстання – Красько Н. А.

Художник-оформлювач – Коваль М. В.

Підписано до друку 01.04.2018. Формат 60x84/8
Папір офс. Друк офс.
Ум. друк. арк. 22,43. Обл.-вид. арк. 13,10.
Наклад 100 пр. Замовлення № _____

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
ДК № 3062 від 17.12.2007.

Надруковано у друкарні СумДУ
Вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.