

ISSN 2313-2396 (Online)

ISSN 2313-6693 (Print)



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME



The Journal of V. N. Karazin
Kharkiv National University

Series Medicine



Вісник Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна
серія

МЕДИЦИНА

41'2021

ISSN 2313-6693

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

**The Journal
of V. N. Karazin Kharkiv
National University**

Series «MEDICINE»

Issue 41

Since 2000

**Вісник Харківського
національного університету
імені В. Н. Каразіна**

Серія «МЕДИЦИНА»

Випуск 41

Започаткована 2000 р.

KHARKIV

2021

Journal contains articles about topical issues of modern experimental and clinical medicine.

Approved for publication by the Academic Council of V. N. Karazin KhNU decision (protocol № 3 from 02.22.2021).

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief: *I. V. Belozorov*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

Deputy Editor-in-Chief: *T. I. Liadova*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU,

O. I. Tsivenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU.

J. Alpert, MD, PhD, Prof., University of Arizona (USA)

A. Aubert, MD, PhD, Prof., KU Leuven (Belgium)

Yu. V. Avdосyev, MD, PhD, Prof. SI «V. T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of NAMS of Ukraine»

O. M. Fedota, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

M.G. Grishchenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

H. Hutten, PhD, Prof., Graz University of Technology (Austria)

I. G. Kupnovytska, MD, PhD, Prof., IFNMU

I. V. Linsky, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

O. V. Martynenko, PhD, Dr.Sci., Prof., V. N. Karazin KhNU

T. S. Mishchenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

Ye. Ya. Nikolenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

H. Pastor, MD, PhD, Prof., University of Barcelona (Spain)

M. M. Popov, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

P. I. Poteiko, MD, Assoc. Prof., V. N. Karazin KhNU

O. S. Protsenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

G. Raimondi, MD, PhD, Prof., Sapienza University of Rome (Italy)

V. M. Sokrut, MD, PhD, Prof., DonNMU

A. Wolfgang, MD, PhD, Prof., Witten/Herdecke University (Germany)

I. A. Zupanets, MD, PhD, Prof., NUPh

Executive Secretary: *M. S. Matvieienko*, Assistant

Editorial address:

61022, Ukraine, Kharkiv, Svobody Square, 6, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine,

tel./fax (057) 702-04-55, tel. 707-54-50,

E-mail: journal.medicine@karazin.ua

Articles were internal and external reviewed.

Certificate about the state registration:

KV No. 21561-11461 R from 20.08.2015

The journal is a professional in the field of sciences in Ukraine, category «Б», 22 Health care, Specialties 222 Medicine.

MES Ukraine Order № 886 of 02.07.2020

© V. N. Karazin Kharkiv National University, 2021.

Вісник містить статті, про актуальні питання сучасної експериментальної та клінічної медицини.

Затверджено до друку рішенням Вченої ради ХНУ імені В. Н. Каразіна (протокол № 3 від 22.02.2021).

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор: *I. В. Белозьоров*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

Заступник головного редактора: *Т. І. Лядова*, д.мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна,

О. І. Цівенко, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

Дж. Альперт, д. мед.н., проф., Аризонський університет (США)

А. Ауберт, д. мед.н., проф., КУ Лейвен (Бельгія)

Ю. В. Авдосьєв, д.мед.н., проф., ДУ «ІЗНХ імені В. Т. Зайцева НАМНУ»

О. М. Федота, д.біол.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

М. Г. Грищенко, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

Г. Хуттен, д. техн.н., проф., Технічний університет Грац (Австрія)

І. Г. Купновицька, д. мед.н., проф., ІФНМУ

І. В. Лінський, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

О. В. Мартиненко, д.мат.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

Т. С. Міщенко, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

Є. Я. Ніколенко, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

Х. Пастор, д. мед.н., проф., Університет Барселони (Іспанія)

М. М. Попов, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

П. І. Потейко, к. мед.н., доцент, ХНУ імені

В. Н. Каразіна

О. С. Проценко, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В.Н. Каразіна

Ж. Раймонді, д. мед.н., проф., Римський університет Ла Сапієнца (Італія)

В. М. Сокрут, д. мед.н., проф., ДонНМУ

А. Вольфганг, д. мед.н., проф., Університет Виттен-Хердеке (Німеччина)

І. А. Зупанець, д. мед.н., проф., НФаУ

Відповідальний секретар: *М. С. Матвєєнко*, асистент

Адреса редакційної колегії:

61022, Україна, м. Харків, майдан Свободи, 6, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет,

тел./факс (057) 702-04-55; тел. 707-54-50,

E-mail: journal.medicine@karazin.ua

Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування.

Свідоцтво про державну реєстрацію:

КВ № 21561-11461 Р від 20.08.2015

Наукове фахове видання України, категорії «Б», галузь знань: 22 Охорона здоров'я, спеціальність: 222 Медицина.

Наказ МОН України № 886 від 02.07.2020

© Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2021.

CONTENTS

ЗМІСТ

Fundamental researches	Фундаментальні дослідження	
<i>Martynenko A., Raimondi G., Budreiko N.</i> TIME IRREVERSIBILITY AND COMPLEXITY OF HEART RATE VARIABILITY	<i>Мартиненко О., Раймонді Д., Будрейко М.</i> НЕЗВОРОТНІСТЬ І СКЛАДНІСТЬ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ	5
<i>Zagorodnieva O. V., Ponomaryova L. I.</i> THREAT OF HIV INFECTION FOR PUBLIC HEALTH: 40 YEARS OF CONFRONTATION	<i>Загороднєва О. В., Пономарьова Л. І.</i> ЗАГРОЗА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я: 40 РОКІВ ПРОТИСТОЯННЯ	16
Clinical researches	Клінічні дослідження	
<i>Brynza M. S., Voronenko O. S.</i> INDEPENDENT PREDICTORS OF A POSITIVE RESPONSE TO PACEMAKER IMPLANTATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE	<i>Бринза М. С., Вороненко О. С.</i> НЕЗАЛЕЖНІ ПРЕДИКТОРИ ПОЗИТИВНОЇ ВІДПОВІДІ НА ІМПЛАНТАЦІЮ ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	25
<i>Bubalo V. O.</i> COMPARATIVE ANALYSIS OF SUSCEPTIBILITY TO HIGH TEMPERATURES OF SALMONELLA STRAINS	<i>Бубало В. О.</i> ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЧУТЛИВОСТІ ДО ДІЇ ВИСОКИХ ТЕМПЕРАТУР ШТАМІВ САЛЬМОНЕЛ	33
<i>Chernusky V. G., Popov N. N., Letyago A. V., Govalenkova O. L., Tolmacheva S. R., Popova A. N.</i> THE SIGNIFICANCE OF THE DISTRIBUTION OF THE INDICATORS OF HUMORAL AND CELL IMMUNITY AND THEIR ROLE IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH THE POSITION OF SYSTEM ANALYSIS	<i>Чернуський В. Г., Попов М. М., Лєтяго Г. В., Говалєнкова О. Л., Толмачова С. Р., Попова А. М.</i> ЗНАЧЕННЯ РОЗПОДІЛУ ПОКАЗНИКІВ ГУМОРАЛЬНОГО ТА КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ТА ЇХ РОЛЬ У ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ З ПОЗИЦІЇ СИСТЕМНОГО АНАЛІЗУ	42
<i>Dmytriiev D. V., Babina Y. M., Nazarchuk O. A., Stolyarchuk A. V.</i> STUDY OF ETIOLOGY AND ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF LEADING PATHOGENS OF POSTOPERATIVE INFECTIOUS COMPLICATIONS	<i>Дмитрієв Д. В., Назарчук О. А., Бабіна Ю. М., Столярчук О. В.</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ЕТІОЛОГІЇ ТА АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ ПРОВІДНИХ ЗБУДНИКІВ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ	51
<i>Kravets O. V., Shevchenko V. P., Pyatikop G. I., Gresko I. Ya.</i> TREATMENT, REHABILITATION AND ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS OPERATED FOR COMPLICATIONS OF DIABETIC FOOT SYNDROME	<i>Кравець О. В., Шевченко В. П., П'ятикоп Г. І., Гресько І. Я.</i> ЛІКУВАННЯ, РЕАБІЛІТАЦІЯ ТА ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ ОПЕРОВАНИХ З ПРИВОДУ УСКЛАДНЕНЬ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ	64
<i>Matsyura O. I.</i> ALGORITHM OF CONDUCTING ORAL PROVOCATION TESTS WITH MILK IN 1–3-YEAR-OLD CHILDREN: ANALYSIS OF EXISTING STANDARDS AND OWN EXPERIENCE	<i>Мацюра О. І.</i> АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕННЯ ОРАЛЬНИХ ПРОВОКАЦІЙНИХ ПРОБ З МОЛОКОМ У ДІТЕЙ ВІКОМ 1–3 РОКИ: АНАЛІЗ ІСНУЮЧИХ СТАНДАРТІВ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД	74

<i>Nikolenko O., Smirnov I.</i> STATUS OF THE COLLAGEN METABOLISM AND INTRACARDIAC HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH MITRAL VALVE PROLAPSE AND DIABETES MELLITUS TYPE 1	<i>Ніколенко О. Є., Смірнов І. І.</i> СТАН ОБМІНУ КОЛАГЕНУ ТА ПОКАЗНИКИ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ПРОЛАПСІ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ТА ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ	84
<i>Parkhomenko K. Yu.</i> EFFECTIVENESS OF THE CONCEPT OF FAST-TRAK SURGERY FOR SIMULTANEOUS LAPAROSCOPIC HERNIOPLASTICS AND CHOLECISTECTOMY	<i>Пархоменко К. Ю.</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ КОНЦЕПЦІЇ FAST-TRACK SURGERY ПРИ СИМУЛЬТАННІЙ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ГЕРНІОПЛАСТИЦІ ТА ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ	92
<i>Peresyphkina T., Butenko A., Peresyphkina A.</i> DETERMINATION OF SYNTHROPY INDEX FOR JUSTIFICATION MEASURES FOR EARLY DIAGNOSIS AND PREVENTION OF NON-COMMUNICABLE DISEASES	<i>Пересипкіна Т. В., Бутенко А. І., Пересипкіна А. М.</i> ВИЗНАЧЕННЯ ІНДЕКСУ СИНТРОПІЇ ДЛЯ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАХОДІВ ЩОДО РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РОЗВИТКУ НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	98
<i>Strilchuk L. M.</i> MONOCYTES TO HIGH-DENSITY LIPOPROTEINS RATIO AS AN INDICATOR OF INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH VARIOUS CONDITIONS OF THE GALLBLADDER	<i>Стрільчук Л. М.</i> ВІДНОШЕННЯ МОНОЦИТІВ ДО ЛІПОПРОТЕЇНІВ ВИСОКОЇ ЩІЛЬНОСТІ ЯК ПОКАЗНИК ЗАПАЛЕННЯ ТА ОКИСНОГО СТРЕСУ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ СТАНАМИ ЖОВЧНОГО МІХУРА	107
Clinical case	Клінічний випадок	
<i>Khaniukov O. O., Chornyi V. I., Yevstihnieiev I. V., Hutnik I. O., Smolianova O. V., Romuz N. A., Esterkina K. V., Pervieieva K. I.</i> LESCH-NYHAN SYNDROME – LATE DIAGNOSIS OF RARE DISEASE: CLINICAL CASE	<i>Ханюков О. О., Чорний В. І., Євстїгнєєв І. В., Гутнік І. О., Смольянова О. В., Ромуз Н. А., Естеркіна К. В., Первєєва К.</i> СИНДРОМ ЛЕША-НІХАНА – ПІЗНЯ ДІАГНОСТИКА РІДКІСНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК	115
Review	Огляд	
<i>Slivka V.</i> ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS	<i>Сливка В. І.</i> АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ	123

Fundamental researches

UDC 616-037; 57.087.1; 519.254

DOI: 10.26565/2313-6693-2021-41-01

TIME IRREVERSIBILITY AND COMPLEXITY OF HEART RATE VARIABILITY

Martynenko A., Raimondi G., Budreiko N.

Introduction. The heart rate variability is based on measuring (time) intervals between R-peaks (of RR-intervals) of an electrocardiogram and plotting a rhythmogram on their basis with its subsequent analysis by various mathematical methods. Using nonlinear methods in HRV and ECG analysis has proven to be very advantageous. Time irreversibility is a fundamental parameter of a system, it defines justification and necessity of applying nonlinear methods for analysis of a system's dynamics.

Objective. We propose an algorithm for testing the probability of a time series' irreversibility, showing its effectiveness in the process of HRV analysis. In this article, complexity of HRV will be described by two parameters: entropy *EnRE* [18] and correlation dimension *D2* [19]. Naturally, the chosen parameters *EnRE* and *D2* in no way can be used for comprehensive description of complexity of HRV, but we will be able to assess the necessary sufficiency of such an approach.

Materials and methods. We used long-term HRV records by Massachusetts Institute of Technology – Boston's Beth Israel Hospital (MIT-BIH) from [15], a free-access, on-line archive of physiological signals for Normal Sinus Rhythm (NSR) RR Interval, Congestive Heart Failure (CHF) RR Interval and Atrial Fibrillation (AF) Databases [16]. In [17], we have developed a special modification to the classic Mann-Whitney (MW) U-test in order to use the test for comparison of Time Series with an equal number of elements N – Time Series MW M -test. Here the new statistical \mathcal{M} -test was proposed for finding the probability of time series' irreversibility.

Conclusion. In this article, we propose a statistical \mathcal{M} -test for assessment of probability of irreversibility of time series. It has been shown that the new statistical \mathcal{M} -test accurately identifies times series reversibility and irreversibility in known cases of synthetic data. For long-term HRV records of MIT-BIH database for NSR, CHF and AF groups, we have compared values of z -score, which statistically defines the limit of irreversibility of time series, and values of HRV complexity indicators: entropy *EnRE* [18] and correlation dimension *D2* [19]. We have noted the following:

- HRV is time irreversible nonlinear dynamic process, with the exception of AF episodes;
- nonlinear indicators of HRV complexity – entropy *EnRE* and correlation dimension *D2* – have been analyzed, and there is a conclusive difference between NSR and analyzed pathological states;
- analyzed time series have been presented in $D2$ - z -*EnRE* phase space, and their reliable separability has been shown. It can be stated that the analyzed $D2$ - z -*EnRE* phase space is sufficient for research of nonlinear HRV events in this case.

KEY WORDS: heart rate variability, time irreversibility, entropy, correlation dimension

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Martynenko Alexander, D. Sc., Professor, Department of Hygiene and Social Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

Gianfranco Raimondi, MD, PhD, Prof., Sapienza University of Rome (Italy), Piazzale Aldo Moro 5, 00185, Rome, Italy, e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it

Budreiko Nikita, Assistant, Department of hygiene and social medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University School of Medicine, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: nbudreiko@protonmail.com

INTRODUCTION

The heart rate variability (HRV) is based on measuring (time) intervals between R-peaks (of RR-intervals) of an electrocardiogram (ECG) and plotting a rhythmogram on their basis with its

subsequent analysis by various mathematical methods that are classified as Time-Domain, Frequency-Domain and Nonlinear [1, 2]. Using nonlinear methods in HRV and ECG analysis has proven to be very advantageous, and they are reviewed in detail, for example, in [3, 4]. Time irreversibility is a fundamental

parameter of a system, it defines justification and necessity of applying nonlinear methods for analysis of a system's dynamics. At the same time, analysis of dynamics of a time-reversible system can very well be limited to statistical or spectral methods. Analysis of an HRV time series' irreversibility has been a popular and oft-discussed topic in scientific literature for the last 20 years [4–9]. It has been noted in [7] that HRV 'nonlinear dynamics owing to time irreversibility at short time scales are significantly present during daytime in healthy subjects, more frequently present in the CHF population and less frequently during night-time in both groups, thus suggesting their link with a dominant sympathetic regulation and/or with a vagal withdrawal'. Assessments of time irreversibility have been conducted through a pair of irreversibility indexes [7]. In [10], based on calculation of Multiscale Time Asymmetry Index (MSTAI), it has been shown that MSTAI 'is highest for a time series from young subjects and decreases with aging or heart disease'. The lowest value of MSTAI has been recorded in patients with AF, when compared to NSR and CHF groups [10]. Lack of index assessments of time irreversibility is due to lack of possibility to draw a clear line between a reversible and an irreversible time series. In recent years, there has been a rise in popularity of those irreversibility assessment methods [11, 12] which allow to clearly identify and visualize the presence of a series' time irreversibility: horizontal visibility algorithm with Kullback-Leibler divergence [11], Time Reversibility from Ordinal Patterns (TiROP) [12]. In [12], effectiveness of TiROP algorithm for analysis of electroencephalographic (EEG) signals has been demonstrated, and it has been shown 'that interictal EEG dynamics can be associate to a reversible linear process, whereas time irreversibility characterizes epileptic seizures'.

Classic definition of a time series' irreversibility refers to probabilistic nature of an observed event: 'a stationary process $X(t)$ is said to be statistically time reversible if for every N , the series $\{X(t_1), \dots, X(t_N)\}$ and $\{X(t_N), \dots, X(t_1)\}$ have the same joint probability distributions' [13]. That is why in this article we propose an algorithm for testing the probability of a time series'

irreversibility, showing its effectiveness in the process of HRV analysis.

MATERIALS AND METHODS

We used long-term HRV records by Massachusetts Institute of Technology – Boston's Beth Israel Hospital (MIT-BIH) from [15] (<http://www.physionet.org>), a free-access, on-line archive of physiological signals. Normal Sinus Rhythm (NSR) RR Interval Database includes beat annotation files for 54 long-term ECG recordings of subjects in normal sinus rhythm (30 men, aged 28.5 to 76, and 24 women, aged 58 to 73). Congestive Heart Failure (CHF) RR Interval Database includes beat annotation files for 29 long-term ECG recordings of subjects aged 34 to 79, with congestive heart failure (NYHA classes I, II, and III). Subjects include 8 men and 2 women; gender of the remaining 21 subjects is not known. The original electrocardiography (ECG) signals for both NSR and CHF RR interval databases were digitized at 128 Hz, and the beat annotations were obtained by automated analysis with manual review and correction. The MIT-BIH Atrial Fibrillation (AF) Database [16] includes 25 long-term ECG recordings of human subjects with atrial fibrillation (mostly paroxysmal). The individual recordings are each 10 hours in duration, and contain two ECG signals each sampled at 250 samples per second with 12-bit resolution over a range of ± 10 millivolts. The original analog recordings were made at Boston's Beth Israel Hospital (now the Beth Israel Deaconess Medical Center) using ambulatory ECG recorders with a typical recording bandwidth of approximately 0.1 Hz to 40 Hz.

In [17], we have proposed a special modification to the classic Mann-Whitney (MW) U-test in order to use the test for comparison of Time Series with an equal number of elements N – Time Series MW M -test with a formula for M :

$$M = U - abs(D_1 - D_2);$$

$$D_1^2 = \sum_{i=0}^N (r_1^i - R_1^i)^2;$$

$$D_2^2 = \sum_{i=0}^N (r_2^i - R_2^i)^2$$

In this case, r_1, r_2 are ranks of the elements in original time series, R_1, R_2 are ranks of time series in a general series after merging. In the proposed modification, we have taken into account the changed positions of elements of a time series before and after merging of data into a single sequence by calculating their total distances D_1, D_2 . The critical values of Time Series MW M -test are the same for MW U-test ($N < 20$); for sample sizes larger than 20, we can use the normal as follows:

$$Z = \frac{M - E(M)}{\sigma},$$

where

$$E(M) = \frac{1}{2}N^2; \sigma^2 = N^2 \frac{(2N+1)}{12}.$$

The critical value is the normal tabled Z for $\alpha/2$ for a two-tailed test, e.g. $Z = 1.96$ for significance level of $p < 0.05$.

In case we want to test one and the same time series (observed and reversed in time), for finding the probability of its time irreversibility the M formula proposed above should be altered in the aspect of distance calculation D_1, D_2 :

$$\begin{aligned} D_1 &= \sum_{i \in [r_1^i > R_1^i]} \sqrt{1 + (r_1^i - R_1^i)^2} + \\ &+ \sum_{i \in [r_1^i > R_{1rev}^i]} \sqrt{1 + (r_1^i - R_{1rev}^i)^2}; \\ D_2 &= \sum_{i \in [r_2^i > R_2^i]} \sqrt{1 + (r_2^i - R_2^i)^2} + \\ &+ \sum_{i \in [r_2^i > R_{2rev}^i]} \sqrt{1 + (r_2^i - R_{2rev}^i)^2}; \end{aligned}$$

and final formula for testing time irreversibility:

$$\mathcal{M} = U - abs(D_1 - D_2),$$

$$z = \frac{\mathcal{M} - E(\mathcal{M})}{\sigma},$$

where r_1 are ranks of the elements in original time series, r_2 are ranks of the elements in reversed time series, R_1, R_2 are ranks of time series in a general series after merging, R_{1rev}, R_{2rev} are ranks of time series in a reversed general series after merging.

In this article, complexity of HRV will be described by two parameters: entropy $EnRE$ [18] and correlation dimension $D2$ [19]. There are a lot of definitions for complexity, but 'one of the most consensual is that complexity is a property of every system that quantifies the amount of structured information' [20]. Naturally, the chosen parameters $EnRE$ and $D2$ in no way can be used for comprehensive description of complexity of HRV, but we will be able to stress the necessary sufficiency of such an approach.

RESULTS AND DISCUSSION

First of all, let us test the proposed algorithm's possibilities for finding the time irreversibility of known time series. Reversible processes include realization of stationary Gaussian linear process; irreversible time series is including non-Gaussian stochastic processes and dissipative chaos [11]. Presented in Table 1 are two time reversible processes, – Linear Gaussian Process (LGP), a linear auto-regressive model of second order driven by a white noise AR(2); irreversible classic chaotic systems Lorenz, Duffing, Rossler, Hennon and dissipative chaos system – Logistic map. Additionally, a combination of chaotic systems Lorenz and LGP has been analyzed to study the impact of noise on the algorithm's accuracy when calculating time irreversibility. In all cases, there has been a show of high selective ability of the proposed \mathcal{M} test for finding time irreversibility of known time series, even in the presence of noise. Verdict on time irreversibility of a time series has been given for significance level of $p < 0.05$, with a critical number of $z = 1.96$.

Table 1

Irreversibility test for known synthetic time series

Model	Z score (reversibility $z < 1.96$, $p < 0.05$)
Reversible ($z < 1.96$)	
LGP (Gaussian noise with distribution $M=0$; $\sigma=1$)	0.93 ± 0.74
AR(2) ($x_{t+2} = 0.7x_{t+1} + 0.2x_t + \varepsilon_t$, ε_t – white noise)	1.18 ± 0.76
Irreversible ($z > 1.96$)	
Lorenz	3.28 ± 2.46
Lorenz + LGP	2.92 ± 2.16
Logistic	5.88 ± 4.36
Duffing	6.49 ± 3.30
Rosler	6.30 ± 3.56
Hennon	2.19 ± 1.16

We shall note that, from the point of view of the proposed \mathcal{M} – test for finding time irreversibility, there are two mechanisms for altering the z score:

1. Presence of time asymmetry of a series. Chaotic attractors have asymmetrical time structures, and the \mathcal{M} test identifies those. In an LGP series, values are distributed randomly without forming any significant asymmetrical structures. That is why reversion of such a series does not cause time asymmetry, and such a series is statistically reversible. A series symmetrical in time is completely reversible with $z \approx 0$.

2. Recurrent values. A chaotic attractor or an LGP series does not have strictly recurring values, and that is why, with sufficient accuracy of a series' presentation, this factor

does not impact their z value. In an HRV series, presence of recurring values is a common event. Moreover, increasing number of recurring RR values leads to a decrease in Total Power (TP) and is identified as a state of metronomization of heart rate, which is in and of itself confirmed as a strong, independent predictor of future health problems and as a correlate of all-cause mortality [21, 22]. In Table 2, it is shown that the percentage of recurrent RR values can increase from Recurrence= 4.79 ± 2.33 % in NSR group, to Recurrence = 11.3 ± 8.16 % in CHF group and to 30–40 % of recurrent RR values in AF group. That is why there has to be a special mechanism in the test's \mathcal{M} – algorithm, for taking into account the impact of recurrent RR values.

Table 2

Time irreversibility and complexity of HRV for different groups of patients

		z	Recurrence, %	TP, ms^2	D2	EnRE
Normal Sinus Rhythm		$3.19 \pm 1.78^*$	$4.79 \pm 2.33^*$	$1734 \pm 1508^*$	$2.10 \pm 0.28^*$	$1.72 \pm 0.47^*$
Congestive Heart Failure		$5.07 \pm 2.41^*$	$11.3 \pm 8.16^*$	$758 \pm 1061^*$	$1.93 \pm 0.22^*$	$0.65 \pm 0.76^*$
Atrial Fibrillation (AF)	before AF	$3.32 \pm 0.73^{**}$	$28.1 \pm 9.72^*$	$493 \pm 206^{**}$	$1.95 \pm 0.93^{**}$	$0.98 \pm 0.15^{**}$
	AF	$1.55 \pm 0.47^*$	$8.25 \pm 0.45^*$	$4372 \pm 1128^*$	$8.44 \pm 0.82^*$	$1.23 \pm 0.05^*$
	after AF	$3.58 \pm 0.81^{**}$	$38.0 \pm 12.3^*$	$707 \pm 184^{**}$	$1.88 \pm 0.83^{**}$	$0.91 \pm 0.19^{**}$

* – difference significant on the $p < 0.05$; ** – difference significant from AF on the $p < 0.05$

Let us analyze the results shown in Table 2, in greater detail:

Normal Sinus Rhythm (NSR)

An HRV time series is irreversible in time on average $z = 3.19 \pm 1.78$ ($p < 0.05$ when compared to $z = 1.96$). Recurrence is the lowest of analyzed groups, having the value of $4.79 \pm 2.33\%$. Correlation rate of Recurrence and TP is average, statistically significant and equals -0.69 . Correlation dimension D2 and entropy $EnRE$ is differing from groups CHF and AF (before, during and after AF episodes) with significance level $p < 0.05$.

Congestive Heart Failure (CHF)

An HRV time series is irreversible in time with $z = 5.07 \pm 2.41$, which is statistically conclusively higher than in NSR group. This result is consistent with [7], noted in which is a higher degree of nonlinear dynamics and time irreversibility (during daytime and nighttime) in the CHF population when compared to healthy subjects. We shall note that $Recurrence = 11.3 \pm 8.16\%$ also increases more than twofold when compared to NSR group. Correlation rate of Recurrence and TP is average, statistically significant and equals -0.62 . Correlation dimension D2 is conclusively lower than in NSR group and does not differ from AF group before and after Atrial Fibrillation episodes. Value of entropy $EnRE$ is the lowest of all analyzed groups and conclusively differs from them at the level of $p < 0.05$.

Atrial Fibrillation (AF)

Before and After AF episodes

An HRV time series before AF episodes is irreversible in time with $z = 3.32 \pm 0.73$, after AF episodes with $z = 3.58 \pm 0.81$, which statistically conclusively does not differ from NSR group. Recurrence values are the highest of all analyzed groups and equal $28.1 \pm 9.72\%$ before AF episodes and

38.0 ± 12.3 after AF episodes. Entropy $EnRE$, correlation dimension D2 and TP are conclusively lower than during AF episodes (see Fig. 1 and Fig. 2).

During AF episodes

During AF episodes, an HRV time series is reversible in time $z = 1.55 \pm 0.47$, and this value is conclusively lower than before and after AF episodes. This is consistent with the calculations in [10], where, through multiscale time asymmetry index (MSTAI), it is shown that the lowest MSTAI value is recorded in patients with AF, when compared to NSR and CHF groups. However, unlike our study, in [10] there is no conclusion to the effect that during AF episodes an HRV time series becomes reversible in time. $Recurrence = 8.25 \pm 0.45\%$ lowers significantly, but it still exceeds values in the NSR about twofold. Entropy $EnRE$, correlation dimension D2 and TP grow significantly during AF episodes (see Fig. 1 and Fig. 2).

The MIT-BIH Atrial Fibrillation (AF) Database with 10-hours records was divided for $N = 500$ subsets and researched for Correlation Dimension D2 evolution before AF episodes and during AF. Figure 1. shows typical pattern of correlation dimension D2 evolution before atrial fibrillation episode: each epoch on the Fig. 1 consists of short RRs records ($N = 500$); epoch with # '0' is the beginning of AF episode according to MIT-BIH reference rhythm annotations. Correlation dimension D2 does not have significant difference from mean record value under Normal rhythm intervals except 5–6 epochs before AF episodes. The D2 significantly drop for about 30 minutes (or 5–6 epoch by $N = 500$ RRs) before AF: D2 drop shown from epoch # '-5' on the Figure 1. During AF the D2 growth 4-5 times over the mean value.

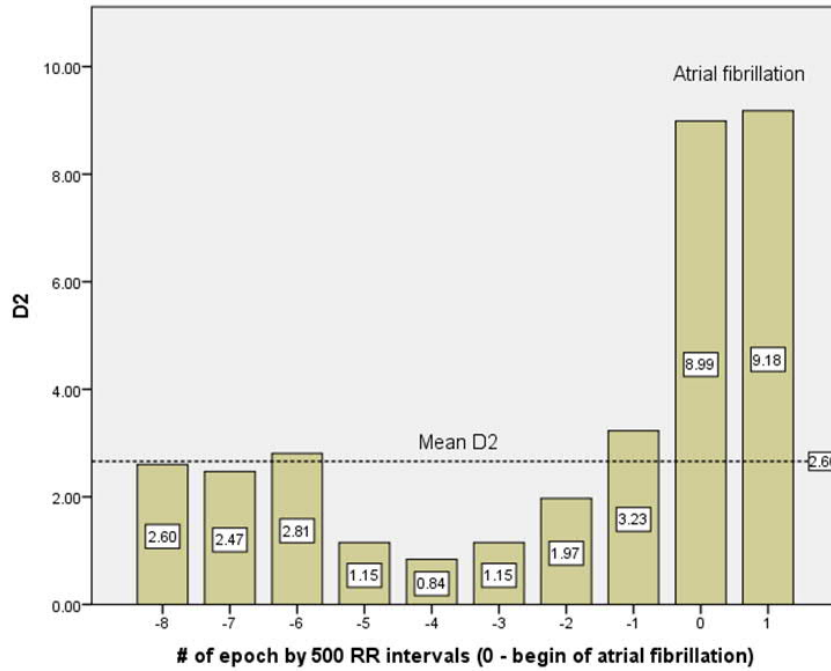


Fig. 1. Typical pattern of Correlation Dimension D2 before atrial fibrillation episode (MIT-BIH AF Database [16]).

Figure 2. shows typical pattern of entropy *EnRE* evolution before atrial fibrillation episode: each epoch on the Figure 2. consists of short RRs records (N = 500); epoch with # '0' is the beginning of AF episode according to MIT-BIH reference rhythm annotations.

EnRE growth significantly over mean level for the 10-15 minutes before AF episodes.

Finally on the Fig.3 we put together synthetic time series and HRV of different patient's groups in *D2-z-EnRE* phase space. It is obvious that the presented set of variables is sufficient for clear separation of each state.

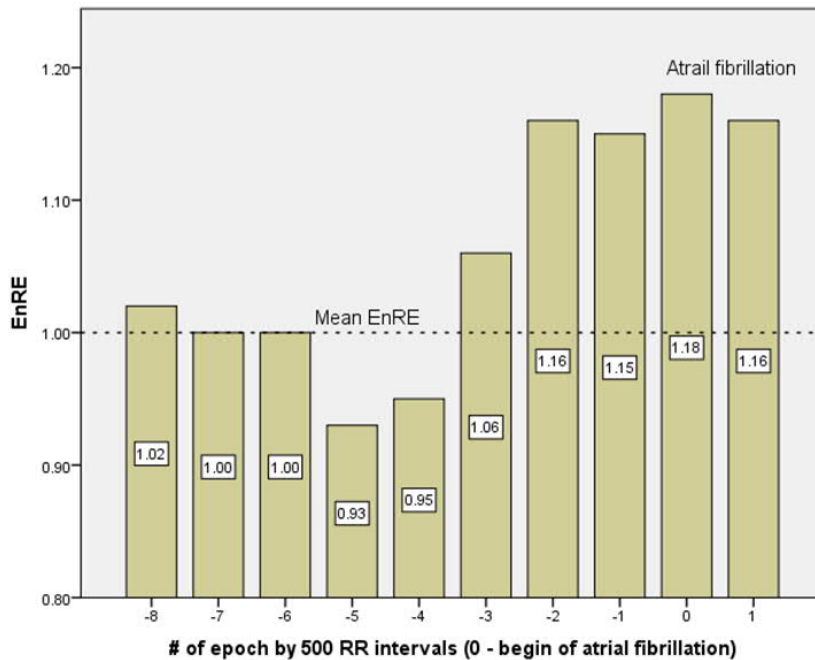


Fig. 2. Typical pattern of Entropy *EnRE* before atrial fibrillation episode (MIT-BIH AF Database [16]).

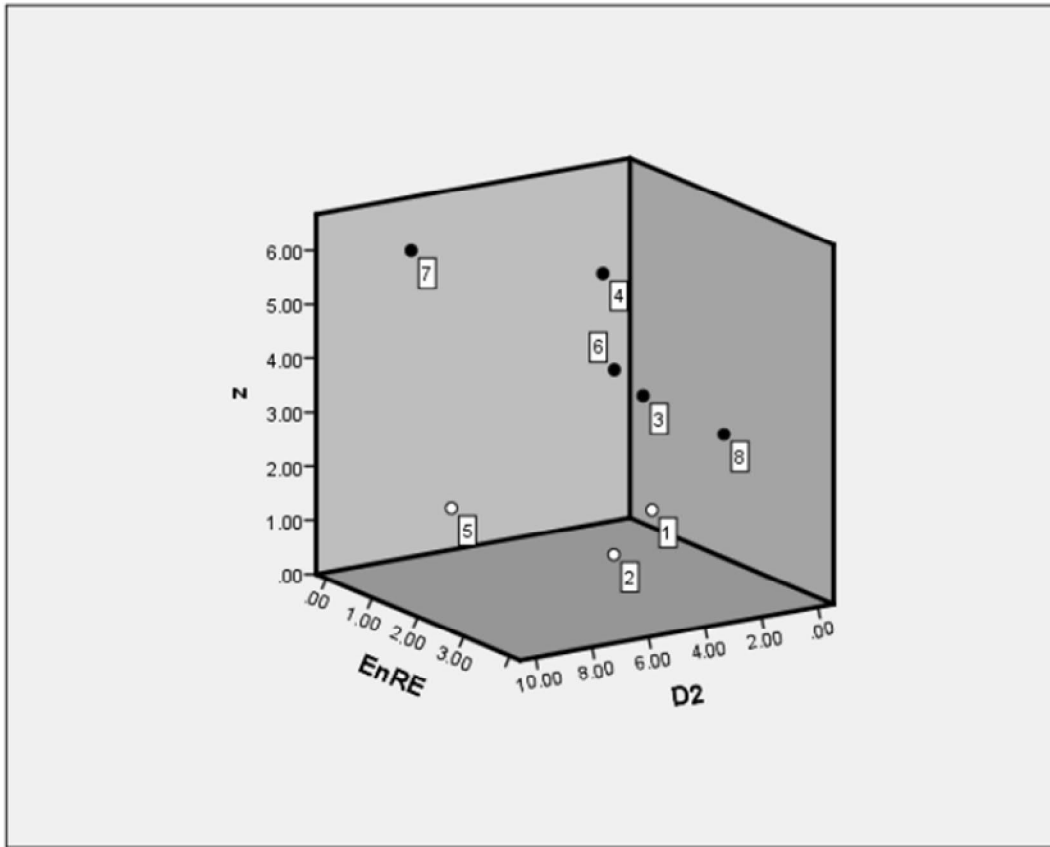


Fig. 3. Synthetic time series and HRV of different patient's groups in $D2-z-EnRE$ phase space: 1*. Gaussian noise with distribution ($M=0; \sigma = 1$); 2*. Harmonic signal ($a + b\sin(\pi c)$); 3. NSR; 4. CHF; 5*. AF episodes; 6. before and after AF; 7. Logistic attractor; 8. Lorenz attractor

* 1, 2 and 5 are time reversible.

CONCLUSIONS

In this article, we propose a statistical test for assessment of probability of irreversibility of time series. The test is based on a special modification to the classic Mann-Whitney (MW) U-test, proposed by the authors in [17] in order to use the test for comparison of Time Series with an equal number of elements N – Time Series MW M -test. It has been shown that the new statistical \mathcal{M} – test accurately identifies times series irreversibility in known cases of synthetic data, including: Linear Gaussian Process (LGP), a linear auto-regressive model of second order driven by a white noise AR(2); irreversible classic chaotic systems Lorenz, Duffing, Rossler, Hennon and dissipative chaos system – Logistic map (Tab.1). Also demonstrated is the test's robustness towards Gaussian noise, which is usually problematic

in other approaches to finding time irreversibility.

For long-term HRV records of MIT-BIH database for Normal Sinus Rhythm (NSR), Congestive Heart Failure (CHF) and Atrial Fibrillation (AF), we have compared values of z -score, which statistically defines the limit of irreversibility of time series, and values of HRV complexity indicators: entropy $EnRE$ [18] and correlation dimension $D2$ [19]. We have analyzed the behavior of said nonlinear HRV parameters in each specific case and noted the following:

- heart rate variability is time irreversible nonlinear dynamic process, with the exception of AF episodes;
- nonlinear indicators of HRV complexity – entropy $EnRE$ and correlation dimension $D2$ – have been analyzed, and there is a conclusive difference between Normal Sinus Rhythm and analyzed pathological states;

- we have noted inverse correlation between TP and Recurrence (of RR) on the level of 62–69 %;
- we have demonstrated the peculiarities in behavior of entropy *EnRE* and correlation dimension D2 with relation to emergence of AF episodes;
- analyzed time series, including synthetic time series and implementation of HRV in NSR, CHF and AF groups, have been presented in D2-z-*EnRE* phase space, and their reliable separability has been shown (Fig. 3);
- taking the aforementioned into account, it can be stated that the analyzed D2-z-*EnRE* phase space is sufficient for research of nonlinear HRV events in this case.

REFERENCES

1. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability – standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043–1065.
2. Yabluchansky N, Martynenko A. Heart Rate Variability for clinical practice. 2010. Kharkiv, Univer. Press, 131 p. [in Russ.] depositary: <http://dspace.univer.kharkov.ua/handle/123456789/1462>
3. Nayak SK at all. A Review on the Nonlinear Dynamical System Analysis of Electrocardiogram Signal. *J Healthc Eng*. 2018;6920420. <https://doi.org/10.1155/2018/6920420>
4. De Godoy MF. Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability: A Comprehensive Review. *Journal of Cardiology and Therapy*, 2016;3(3):528-533.
5. Braun C, Kowallik P, Freking A, Haderl D, Kniffki K.-D. & Meesmann M. Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons. *Am. J. Physiol*. 1998;275:H1577–H1584.
6. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Gnechi-Ruscione T, Furlan R, Malliani A. Time Reversibility in Short-Term Heart Period Variability. *Computers in Cardiology*. 2006;33:77–80.
7. Porta A. at all. Assessment of cardiovascular regulation through irreversibility analysis of heart period variability: a 24 hours Holter study in healthy and chronic heart failure populations. *Phil. Trans. R. Soc. A*. 2009;367:1359–1375. <https://doi.org/10.1098/rsta.2008.0265>
8. Anne Humeau-Heurtier, Guillaume Mahé, François Chapeau-Blondeau, David Rousseau, Pierre Abraham (2012). Study of time reversibility/irreversibility of cardiovascular data: theoretical results and application to laser Doppler flowmetry and heart rate variability signals. *Phys Med Biol*. 2012;Jul7;57(13):4335-51. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/13/4335>
9. Wenpo Yao, Wenli Yao, Jun Wang. Equal heartbeat intervals and their effects on the nonlinearity of permutation-based time irreversibility in heart rate. *Physics Letters A*. 2019;383(15):1764-1771.
10. Madalena Costa, Ary L. Goldberger, C.-K. Peng. Broken. Asymmetry of the Human Heartbeat: Loss of Time Irreversibility in Aging and Disease. *Phys. Rev. Lett*. 1995;95:198102. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.95.198102>
11. Lucas Lacasa, Angel Nunez, Edgar Roldán, Juan M.R. Parrondo, Bartolo Luque. Time series irreversibility: a visibility graph approach. *Physics of Condensed Matter*. 2012: 14. <https://doi.org/10.1140/epjb/e2012-20809-8>
12. Martínez JH, Herrera-Diestra JL and Chavez M. Detection of time reversibility in time series by ordinal patterns analysis. *Chaos*. 2018;28:123111. <https://doi.org/10.1063/1.5055855>
13. Weiss G. Time-reversibility of linear stochastic processes. *J. Appl. Prob*. 1975;12:831–836.
14. Goldberger AL. at all. Physiobank, physiokit, and physionet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*. 2000;101:215–220.
15. Moody GB, Mark RG. A new method for detecting atrial fibrillation using R-R intervals. *Computers in Cardiology*. 1983;10:227-230.
16. Martynenko A, Raimondi G, Sotnikova-Meleshkina Zh, Danylenko H, Budreiko N. Statistical Analysis of Medical Time Series. *Journal of V. N. Karazin` KhNU Series «Medicine»*. 2020; 40: 5–12. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2020-40-01>
17. Martynenko A. Robust correlation dimension estimator for heart rate variability. *Klin.inform.telemed*. 2020;15(16):62-69.
18. Martynenko A, Raimondi G, Budreiko N. Robust entropy estimator for heart rate variability. *Klin.inform.telemed*. 2019;14(15): 67-73. <https://doi.org/10.31071/kit2019.15.06>
19. Teresa Henriques, Maria Ribeiro, Andreia Teixeira, Luísa Castro, Luís Antunes and Cristina Costa-Santos. Nonlinear Methods Most Applied to Heart-Rate Time Series. A Review. *Entropy*. 2020;22:309. <https://doi.org/10.3390/e22030309>

20. Fredric Shaffer, Rollin McCraty, Christopher L. Zerr. A healthy heart is not a metronome: An integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*. 2014;5(1040):1-19. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>
21. Francesco Sessa, Valenzano Anna, Giovanni Messina, Giuseppe Cibelli, Vincenzo Monda, Gabriella Marsala, Maria Ruberto, Antonio Biondi, Orazio Cascio, Giuseppe Bertozzi, Daniela Pisanelli, Francesca Maglietta, Antonietta Messina, Maria P. Mollica and Monica Salerno. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging (Albany NY)*. 2018;Feb,10(2):166–177. <https://doi.org/10.18632/aging.101386>

НЕЗВОРОТНІСТЬ І СКЛАДНІСТЬ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Мартиненко О., Раймонді Д., Будрейко М.

Вступ. Варіабельність серцевого ритму базується на вимірюванні (часу) інтервалів між R-піками (RR-інтервалів) електрокардіограми з поданням їх у вигляді ритмограми і подальшого аналізу різними математичними методами. Ефективність нелінійних методів аналізу ВСР і ЕКГ була показана численними дослідженнями. Необхідність застосування нелінійних методів аналізу динаміки системи обґрунтовується наявністю часової незворотності, як фундаментальної властивості системи.

Мета. У статті запропоновано статистичний тест для оцінки ймовірності незворотності часового ряду і показана його ефективність при аналізі ВСР. Складність ВСР описана двома параметрами: ентропією $EnRE$ [18] і кореляційної розмірності $D2$ [19]. Безумовно, вибрані величини, - $EnRE$ і $D2$ ніяк не можуть претендувати на повноту опису комплексності ВСР, однак виявити необхідну достатність такого підходу ми зможемо.

Матеріали та методи. Аналіз коротких записів ВСР ($N = 500$ RR) виконувався на підставі 24-годинних записів ВСР з бази даних МІТ-ВІН [15] для пацієнтів з нормальним синусовим ритмом (NSR), серцевою недостатністю (CHF) і фібриляції передсердь (AF) [16]. В роботі [17] нами була запропонована спеціальна модифікація класичного статистичного U-тесту Манна-Вітней (MW) для порівняння часових рядів з однаковим числом елементів $N - M$ -тест для часових рядів. У цій статті був запропонований новий статистичний M -тест для оцінки ймовірності незворотності часового ряду.

Результати і висновки. Новий статистичний M -тест для оцінки ймовірності незворотності часового ряду був розроблений і протестований на сукупності відомих прикладів оборотних і необоротних часових рядів. Для коротких записів ВСР, обраних з 24-годинних записів бази даних ВСР МІТ-ВІН для NSR, CHF і AF груп, був виконаний їх аналіз на незворотність (z -score) і показників комплексності ВСР: ентропію $EnRE$ [18] і кореляційної розмірності $D2$ [19]. Було відзначено наступне:

- ВСР – це незворотний в часі нелінійний динамічний процес, за винятком епізодів фібриляції передсердь;
- проаналізовані нелінійні показники комплексності ВСР – ентропія $EnRE$ і кореляційний розмірність $D2$ і було показано їх достовірну відміну для нормального синусового ритму від розглянутих патологічних станів;
- в тривимірному фазовому просторі $D2$ - z - $EnRE$ були представлені розглянуті часові ряди і продемонстровано, що вони цілком сепарабельні. Таким чином, фазовий простір $D2$ - z - $EnRE$ є достатнім для дослідження нелінійних явищ ВСР в даному випадку.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: варіабельність серцевого ритму, незворотність, ентропія, кореляційний розмірність

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Мартиненко Олександр, д.фіз.-мат.н., професор кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

Ж. Раймонді, д.мед.н., проф., Римський університет Ла Сапієнца (Італія), Piazzale Aldo Moro 5, 00185, Рим, Італія, e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it

Будрейко Микита, асистент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: nbudreiko@protonmail.com

НЕОБРАТИМОСТЬ И СЛОЖНОСТЬ ВАРІАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Мартыненко А., Раймонди Д., Будрейко Н.

Введение. Вариабельность сердечного ритма базируется на измерении (времени) интервалов между R-пиками (RR-интервалов) электрокардиограммы с представлением их в виде ритмограммы и последующего анализа различными математическими методами. Эффективность нелинейных методов анализа ВСР и ЭКГ была показана многочисленными исследованиями. Необходимость применения нелинейных методов анализа динамики системы обосновывается наличием временной необратимости, как фундаментального свойства системы.

Цель. В статье предложен статистический тест для оценки вероятности необратимости временного ряда и показана его эффективность при анализе ВСР. Сложность ВСР описана двумя параметрами: энтропией $EnRE$ [18] и корреляционной размерностью $D2$ [19]. Безусловно, выбранные величины, –

EnRE и *D2* никак не могут претендовать на полноту описания комплексности ВСП, однако оценить необходимую достаточность такого подхода мы сможем.

Материалы и методы. Анализ коротких записей ВСП ($N = 500$ RR) выполнялся на основании 24-часовых записей ВСП из базы данных MIT-BIH [15] для пациентов с нормальным синусовым ритмом (NSR), сердечной недостаточностью (CHF) и фибрилляцией предсердий (AF) [16]. В работе [17] нами была предложена специальная модификация классического статистического U-теста Манна-Витней (MW) для сравнения временных рядов с одинаковым числом элементов $N - M$ -тест для временных рядов. В настоящей статье был предложен новый статистический \mathcal{M} -тест для оценки вероятности необратимости временного ряда.

Результаты и выводы. Новый статистический \mathcal{M} -тест для оценки вероятности необратимости временного ряда был разработан и протестирован на совокупности известных примеров обратимых и необратимых временных рядов. Для коротких записей ВСП, выбранных из 24-часовых записей базы данных ВСП MIT-B для NSR, CHF и AF групп, был выполнен их анализ на необратимость (z -score) и показателей комплексности ВСП: энтропии *EnRE* [18] и корреляционной размерности *D2* [19]. Было отмечено следующее:

- ВСП – это необратимый во времени нелинейный динамический процесс, за исключением эпизодов фибрилляции предсердий;
- проанализированы нелинейные показатели комплексности ВСП – энтропия *EnRE* и корреляционная размерность *D2* и было показано их достоверное отличие для нормального синусового ритма от рассмотренных патологических состояний;
- в трехмерном фазовом пространстве *D2-z-EnRE* были представлены рассмотренные временные ряды и продемонстрировано, что они вполне сепарабельны. Таким образом, фазовое пространство *D2-z-EnRE* является достаточным для исследования нелинейных явлений ВСП в данном случае.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вариабельность сердечного ритма, необратимость, энтропия, корреляционная размерность

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мартыненко Александр, д.физ.-мат.н., профессор кафедры гигиены и социальной медицины Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

Ж. Раймонди, д.мед.н., проф., Университет Рима «Сапиенза», Рим, Италия, Piazzale Aldo Moro 5, 00185, Рим, Италия, e-mail: gianfrancogaimondi@uniroma1.it

Будрейко Никита, ассистент кафедры гигиены и социальной медицины Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: nbudreiko@protonmail.com

*Отримано: 18.12.2020 р.
Прийнято до друку: 09.02.2021 р.*

ЗАГРОЗА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я: 40 РОКІВ ПРОТИСТОЯННЯ

Загороднєва О. В., Пономарьова Л. І.

Вступ. ВІЛ-інфекція – надзвичайно небезпечна хвороба, яка через відсутність у даний час специфічних методів профілактики та результативних методів лікування призводить до ранньої інвалідизації або смерті. Зараз проблема її поширення є актуальною для кожної держави, особливо для нашої, адже в Україні темпи епідемії найвищі в Європі, тому людство стривожене тим, що відбувається з країною, яка знаходиться в центрі Європи. Якщо дана хвороба не буде зупинена, загроза демографічної, економічної та соціальної кризи зросте також для інших держав.

Метою дослідження було визначення епідеміологічних особливостей та причин подальшого поширення ВІЛ-інфекції в Україні за даними відкритих джерел медичної статистики України та інших країн світу.

Результати. У статті наведені дані щодо вивчення проблеми глобального розповсюдження ВІЛ-інфекції, яка не втрачає актуальності протягом останніх 40 років. Надана детальна офіційна статистична інформація щодо соціальної значущості поширеності ВІЛ-інфекції в нашій країні та у світі. Наведені основні заходи щодо профілактики даної хвороби, яка є найнебезпечнішою для підлітків. Характерною рисою нинішнього етапу поширення інфекції є те, що розповсюдження та інфікування пов'язані з групами населення, серед яких – діти ВІЛ-інфікованих, члени їхніх родин та жертви порушення норм безпеки в окремих медичних закладах. Формуються численні «групи ризику вторинного порядку», виникнення яких має цілком соціальну природу.

Висновки. У даний час прийшло розуміння того, що суспільно-небезпечні захворювання, такі як ВІЛ-інфекція, – це явища, у боротьбі з якими заходи винятково медичного характеру неефективні. Подолання проблеми ВІЛ-інфекції повинно стати пріоритетом державної політики, воно має бути спрямовано, в першу чергу, на попереджувальну, профілактичну та роз'яснювальну роботу з молоддю, яка є, без перебільшення, основною групою ризику. Авторами обґрунтована потреба посилення контролю з боку державних установ та необхідність розробки та впровадження системи спеціальних заходів щодо захисту прав і законних інтересів громадян та суспільства для збереження національної безпеки України.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: громадське здоров'я, ВІЛ-інфекція, медична статистика

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Загороднєва Оксана Володимирівна, к.мед.н., доцент кафедри гігієни та соціальної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, oksana.v.zagorodneva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3403-4984>

Пonomарьова Лілія Іванівна, к.мед.н., ст.н.с., доцент кафедри гігієни та соціальної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, liponomaryova@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2300-0922>

ВСТУП

ВІЛ-інфекція – надзвичайно небезпечна хвороба, яка через відсутність у даний час специфічних методів профілактики та ефективних методів лікування призводить до смерті. Масове поширення цієї хвороби в усьому світі та й в Україні створює загрозу особистості, громадській та державній безпеці. Розпочавшись з поодиноких випадків інфікування ВІЛ (вірусом імунодефіциту людини) та захворювань на СНІД наприкінці 80-х

років минулого століття, епідемія охопила всі країни і континенти. Боротьба з цією хворобою є одним з пріоритетних завдань кожної держави в галузі охорони здоров'я населення. [1].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Метою роботи було комплексне вивчення епідеміологічних особливостей та причин подальшого поширення ВІЛ-інфекції в Україні за даними відкритих джерел медичної статистики України та інших світу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Суспільство, в якому ми живемо, характеризується крайнім ступенем соціальної й політичної нестабільності. Девальвація культурних цінностей, невпевненість у завтрашньому дні, нездатність частини населення, а особливо підлітків і молоді, активно справлятися з життєвими труднощами – це передумови, які забезпечують явищам наркоманії й алкоголізму міцні позиції в суспільстві. Незмінним супутником наркоманії стала ВІЛ-інфекція, відомо, що серед ВІЛ-інфікованих більше 90 % є наркоманами [2].

Вперше людство серйозно усвідомило, що зіштовхнулося з новою смертельною небезпекою – ВІЛ-інфекцією, 40 років тому, коли в США офіційно було визнано існування такої хвороби. За думкою американського вченого Роберта Галло, ВІЛ виник дуже давно і розповсюджувався в ізольованих від зовнішнього світу групах корінного населення Африки. Економічне освоєння територій і розширення контактів сприяло розповсюдженню вірусу в інших регіонах [3, 4].

У своїй історії люди вже зустрічалися зі схожими проблемами. Чума, віспа, холера часом спустошували цілі континенти. Однак, були знайдені шляхи боротьби із даними інфекціями. Препаратів і методів, які виліковують від ВІЛ-інфекції, на жаль, поки не існує. Також не розроблені методи специфічної профілактики.

У докладі Організації Об'єднаних націй, програма якої спрямована на вирішення проблеми ВІЛ-інфекції (ЮНЕЙДС), відзначено, що з початку епідемії до 2019 р. число людей, які отримали ВІЛ, в усьому світі склало 78 (від 63 до 89) мільйонів людей [5].

Складність ситуації з поширенням ВІЛ-інфекції в нашій країні полягає в тому, що Україна розташована на перетині транзитних шляхів. Гострою проблемою є боротьба з наркотрафіком і незаконною міграцією. Саме ці причини призводять до того, що з кожним роком споживання наркотичних речовин і кількість виявлених наркозлочинів збільшуються в геометричній прогресії. Більш того, на зміну традиційним наркотикам рослинного походження (макова соломка)

приходять «важкі» синтетичні. Їх вживання вимагає внутрішньовенних ін'єкцій, що підвищують загрозу зараження ВІЛ.

З великим ступенем вірогідності доведеними вважаються три шляхи передачі ВІЛ:

- статевий;
- парентеральний (через кров (при переливанні) та через предмети, інфіковані кров'ю);
- перинатальний (від інфікованої матері – її майбутній дитині внутрішньоутробно або під час пологів) [6, 7].

Найбільший ризик передачі ВІЛ спостерігається при багаторазових статевих контактах і внутрішньовенному введенні наркотичних речовин [8].

У зв'язку з цим у контексті аналізу чинників, що сприяють поширенню інфекції, необхідно виділити так звані «групи ризику»: жінки комерційного сексу, гомосексуалісти, наркомани. Водночас, варто зазначити, що вказані групи зумовлюють розповсюдження захворювань на ВІЛ-інфекцію на першому етапі розвитку епідемії, а далі вірус поширюється за законами свого біологічного циклу (прикладі інфікування при дорожньо-транспортних пригодах, при випадковому інфікуванні ВІЛ при контакті з кров'ю під час бійок); зростає ризик інфікування медпрацівників).

У суспільстві, особливо серед молоді, існує думка про можливу виліковність ВІЛ-інфекції сучасною медициною. Деякі бояться її, інші – не приймають як «хворобу», вважаючи, що це «привілей» людей аморальної поведінки. Частина населення переконана, що дана хвороба ототожнюється тільки із групами ризику: гомосексуалістами, повіями, наркоманами. Слід зазначити, що така позиція є хибною. На сьогодні загальноновизнано, що не існує груп населення, для яких можливість зараження цілком виключена. Найбільша небезпека загрожує сьогодні підліткам, у яких імовірність зіткнутися з наркотичними речовинами та вступити в статевий зв'язок з незнайомцем більша, ніж у дорослої людини [9, 10].

За інформацією Центру громадського здоров'я МОЗ України, станом на травень 2019 р. в Україні офіційно зареєстровано 341 084 випадки ВІЛ-інфекції серед

громадян України, зокрема 49 751 випадок смерті від захворювань, зумовлених даною хворобою (понад 50 % всіх випадків – туберкульозом).

За десять місяців 2020 року в Україні було зареєстровано 13 277 випадків ВІЛ-інфекції, серед яких 66 дітей до 14 років, 3533 випадки СНІДу – серед яких 36 дітей

до 14 років та 1802 смерті, зумовлені СНІДом [11].

Найвищі рівні поширеності ВІЛ-інфекції спостерігаються в Одеській (898,3 на 100 тис. нас.), Дніпропетровській (792,6), Миколаївській (743,5), м. Київ (479,0), Київській (447,9), Херсонській (420,1) та Чернігівській (420,4) областях (на рис. 1).

ПОШИРЕНІСТЬ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У РЕГІОНАХ УКРАЇНИ

за даними медичного нагляду, станом на 01.04.2019 *



* На 100 000 населення.

www.phc.org.ua

Рис. 1 Поширеність ВІЛ-інфекції у регіонах України за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України

Оцінюючи динаміку розповсюдженості хвороби за 20 років, встановлено щорічне збільшення кількості ВІЛ-позитивних людей в Україні, але темпи зростання були різними. З 2000 по 2005 роки приріст нових випадків щорічно складав 13–20 %, з 2005 до 2007 р. – порядку 7–9 %, а з 2008 по 2011 р. темпи приросту сповільнилися до 3–4 %. У 2012 році вперше в історії України епідемію ВІЛ/СНІДу було призупинено – за даними офіційної статистики у 2012 році кількість ВІЛ-інфікованих і кількість нових випадків

ВІЛ виявилися нижчими, ніж у попередньому році. Це стало результатом роботи національних програм з уразливими групами і масштабних інформаційних кампаній з профілактики ВІЛ/СНІДу та, можливо, впровадження добровільної згоди на тестування щодо наявності ВІЛ, що призвело до зниження виявлених випадків інфікування.

У 2013–2017 роках через скорочення програм боротьби зі СНІДом темпи епідемії знову почали зростати. За оцінкою експертів з 2014 року епідемічна

ситуація у нашій країні стрімко погіршувалася. За 2016 р. та 2017 р. приріст нових випадків ВІЛ-інфекції склав 7,4 % та 6,2 % відповідно, що спостерігалось при епідемії 10-річної давнини. У 2018 р. вперше було зафіксовано зниження темпів епідемії (на

0,5 %), як і у 2019 р. (на 11,3 %). Цей аналіз проводився вже на новій статистичній базі – без урахування даних з Криму та непідконтрольних Україні районів Донецької та Луганської областей (на рис. 2).

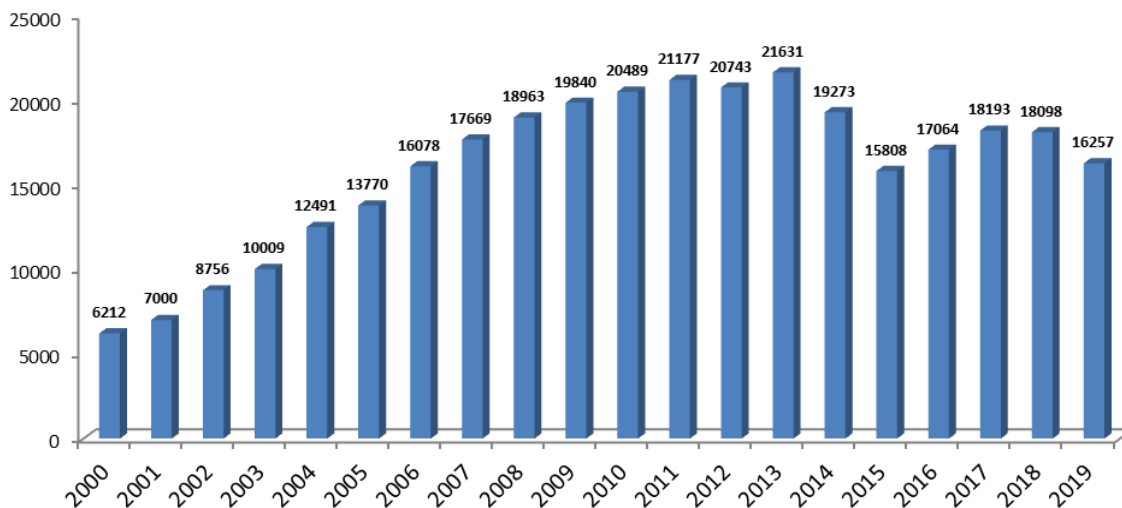


Рис. 2. Динаміка поширеності ВІЛ-інфекції в Україні

У структурі шляхів інфікування ВІЛ багато років превалюють парентеральний (в основному, при введенні ін'єкційних наркотиків) та статевий (переважно гетеросексуальний). Тобто, статевий шлях передачі ВІЛ на сьогоднішній день є домінуючим [12].

Епідемія ВІЛ/СНІДу в Україні розпочалась у 1987 р. і з того часу стрімко поширюється. Сьогодні Україна займає перше місце в Європі за швидкістю розповсюдження ВІЛ [13].

Таку невтішну картину засвідчує офіційна статистика. Однак вона фіксує лише ті дані, які потрапили в коло її зору. Більш наближену до реалій сьогодення статистику можуть дати лише оціночні дані, що зазвичай втричі, а то й у п'ятеро перевищують офіційні показники. Міжнародні експерти вважають, що ВІЛ-позитивних у нас значно більше, а ситуація в Україні належить до найскладніших у Східній Європі. За даними експертів ВООЗ та ЮНЕЙДС, багато дорослих українців найбільш працездатного віку (15–9 років) – це кожен

сотий громадянин – живуть з ВІЛ, що є одним із найвищих показників серед країн Європейського регіону [11].

Дійсно, характерною рисою нинішнього етапу поширення інфекції є те, що раніше її розповсюдження обмежувалося переважно традиційними «групами ризику», але, на сьогодні, розповсюдження та інфікування ВІЛ-інфекції пов'язані з іншими групами населення, серед яких – діти ВІЛ-інфікованих, члени їхніх родин та жертви порушення норм безпеки в окремих медичних закладах. Формуються численні «групи ризику вторинного порядку», виникнення яких має цілком соціальну природу.

Профілактика і контроль за ними ускладнюються такими чинниками, як: прихованість процесу поширення інфекції серед соціальних верств, що не належать до традиційно уразливих; складність процедури моніторингу та неможливість контролю за соціальною мобільністю «груп ризику»; низький рівень суспільної культури співіснування із хворими на ВІЛ-

інфекцію – відсутність громадської толерантності до таких хворих; «тінізація» хвороби та соціальна ізоляція людей, що від неї страждають; недостатня ефективність роботи з ВІЛ-інфікованими та категоріями, що мають риси схильності до захворюваності та близьким соціальним оточенням ВІЛ-інфікованих.

Залишаючи за межами нашого дослідження особистісне значення захворювання на ВІЛ, варто підкреслити, що масове поширення ВІЛ з наступною масовою загибеллю заражених від ВІЛ-інфекції спричиняє багатофакторний деструктивний вплив на соціальне й економічне життя суспільства.

Статевий шлях передачі ВІЛ зумовлює переважне зараження молодшої частини населення. Загибель, що настає через 10 років після проникнення вірусу до організму людини, спричиняє зростання загальної смертності серед осіб активного віку. Це, у свою чергу, призводить до зменшення народжуваності. Таким чином, ВІЛ-інфекція стає потужним фактором, завдяки якому зменшуються чисельність населення й середня тривалість життя. Для країн з негативним приростом населення, таких, як Україна, така масштабна епідемія може суттєво ускладнити демографічні проблеми [14].

Хвороба й смерть частини населення в найбільш працездатному віці призводить до зменшення трудових ресурсів. Хворі на ВІЛ-інфекцію втрачають працездатність і переходять у категорію населення, що потребує догляду та підтримки (медикаментозної, психологічної, соціальної допомоги). Їхні діти, що залишилися без годувальника, також поповнюють дану категорію. Таким чином, відбувається зменшення працездатної частини населення й збільшення категорії громадян, що потребують державних гарантій.

Медичне обслуговування, реалізація заходів щодо протидії епідемії вимагають додаткових коштів і перерозподілу наявних ресурсів охорони здоров'я. Тобто епідемія спричиняє збільшення витрат у сфері охорони здоров'я. Однак, економічний збиток від епідемії зумовлюється, в першу чергу, зменшенням робочої сили й погіршенням якості праці, збільшенням непрацюючої частини

населення, зростанням навантаження відрахувань пенсійного страхування на працюючих.

Додатковим чинником, що обумовлює зростання соціальної напруги, може бути невдоволення населення погано організованою протидією епідемії.

Поступово та опосередковано поширення ВІЛ-інфекції може спричинити геополітичне ослаблення держави, що пов'язано як із безпосереднім зниженням числа потенційних військовослужбовців, так і економічними збитками, що приводять до загального зниження ресурсів країни.

Раніше лікування ВІЛ-інфекції для держав було найбільш дорогим з усіх видів медичної допомоги. Це пов'язано з тим, що мільйони доларів витрачались провідними науковими закладами світу на вивчення хвороби, розробку діагностичних і лікувальних препаратів, створення вакцини. Сьогодні, сучасна медицина поступово впроваджує антиретровірусну терапію, яка з кожним кроком стає більш економічно виправданою. Так, в Україні, першій з усіх країн Східної Європи та Центральної Азії, з 2019 р. затверджений новий клінічний протокол лікування та профілактики ВІЛ-інфекції, що передбачає застосування економічно доступніших антиретровірусних препаратів [15].

Також вчені обнадіюють результатами створення ефективної вакцини у найближчий час [16].

Країни з низьким рівнем економічної спроможності та високим рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію є членами або сусідами Європейського Союзу [17]. Зростання нелегальної міграції, розповсюдження наркотиків та розвиток міжнародного секс-бізнесу в поєднанні з політичними обставинами створюють синергічний ефект для глобального загострення даної проблеми та подальшої «європеїзації інфекції».

На жаль, усвідомлення цієї проблеми ще не привертає належної уваги громадськості. Адже проблема ВІЛ-інфекції за своєю актуальністю стає не менш значущою, ніж проблеми екологічної та техногенної безпеки. Серед основних наслідків «європеїзації» даної хвороби вже в найближчі роки можуть виявитися такі кризові явища, як

поглиблення тенденції до погіршення загального генофонду та рівня продуктивності всіх націй; на тлі загальної тенденції «постаріння Європи» прогресує збільшення обсягу необхідних соціальних витрат, пов'язаних із протидією загрози епідемії; поява нових форм соціально-політичної нетолерантності до соціально-вразливих верств населення (насамперед, до ВІЛ-інфікованих).

Все, зазначене вище, може призвести до появи вкрай негативних та раніше невідомих суспільно-політичних явищ.

ВИСНОВКИ

Глобальне розповсюдження ВІЛ-інфекції являє загрозу життю й здоров'ю населення будь-якої країни, збереженню чисельності громадян, нормальному функціонуванню економіки та, зокрема, системи охорони здоров'я, забезпеченню національної безпеки й геополітичної цілісності держави. Все вище зазначене, зумовлює необхідність розробки та впровадження системи спеціальних заходів щодо захисту прав і законних інтересів громадян та суспільства.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Закон України № 155/98-ВР від 03.03.1998 (чинний) «Про запобігання захворюванню на синдром набутого імунodefіциту (СНІД) та соціальний захист населення». Верховна Рада України. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/155/98-вр#Text>
2. Панасенко ОІ, Самура ТО, Панасенко ТВ, Завгородній СЛ. та ін. Молодь і наркотики: життя або смерть: Матеріали XIII міжнародної науково-практичної конференції «*Conduct of modern science - 2016*». Прага, 2016. http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/5511/1/17Molod_i_narkotyky_48-51.pdf
3. Основні факти про ВІЛ-інфекцію/СНІД. Київська міська державна адміністрація. Офіційний інтернет-портал. 2013. <https://old.kyivcity.gov.ua/files/2013/12/20/AIDS.doc>
4. About Dr. Robert C. Gallo. Institute of Human Virology (IHV). <http://www.ihv.org/about/About-Dr-Robert-C-Gallo/>
5. 1 грудня 2019 року – Всесвітній день боротьби зі СНІДом. КНП ХОР Обласний центр громадського здоров'я. <http://khocz.com.ua/1-grudnja-2019-roku-vsесvitnij-den-borotbi-zi-snidom/>
6. Голубовская ОА, под.ред. Андрейчин МА, Шкурба АВ. Инфекционные болезни: учебник. К.: Медицина. 2014; 783. http://www.ec.elibumsa.pl.ua/cgi-bin/cgiirbis_64?b=red20
7. Морозов ЕН, Литвинов СК, Жиренкина ЕН. О концепции ликвидации инфекционных болезней. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 2: 68–73. <http://www.rsml.med.by>
8. HIV transmission. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2020. <https://www.cdc.gov/hiv/basics/transmission.html>
9. Иванов СВ, Федоренко ОЕ, Король ВН, Каменев ВІ. Організаційно-методичні аспекти боротьби з пандемією ВІЛ/СНІДу на сучасному етапі. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2006; 4: 88–91.
10. Danilenko G, Sotnikova Z. Quality of life and health of schoolchildren. Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. Серия «Медицина». 2005; 10: 62–68. <https://periodicals.karazin.ua/medicine/article/view/7171>.
11. Статистика з ВІЛ/СНІДу. Центр громадського здоров'я МОЗ України. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>
12. Hiv And Aids In Ukraine. Global information and education on HIV and AIDS. <https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/eastern-europe-central-asia/ukraine>
13. Україна є лідером серед країн Європи із поширення ВІЛ-інфекції – МОЗ. Укрінформ. Мультимедійна платформа іномовлення в Україні. <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/2589540-ukraina-e-liderom-sered-krain-evropi-iz-posirennja-vilinfekcii-moz.html>
14. Karlsson M, Pichler S. Demographic consequences of HIV. Journal of Population Economics. 2015; 28: 1097–1135
15. Україна офіційно переходить на нові стандарти лікування ВІЛ. МОЗ України. 2019. <https://moz.gov.ua/article/news/ukraina--oficijno-perehodit-na-novi-standarti-likuvannja-vil>
16. Козловська А. Вакцина проти ВІЛ: недосяжна мрія чи перспективна реальність. Український медичний часопис. 2019. <https://www.umj.com.ua/article/141208/vaktsina-proti-vil-nedosyazhna-mriya-chi-perspektivna-realnist>
17. UNAIDS data 2019. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2019; 476. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf

REFERENCES

1. The Law of Ukraine № 155/98-BP 03.03.1998 «On the prevention of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) disease and social protection of the population». Verkhovna Rada of Ukraine. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/155/98-bp#Text>
2. Panasenko OI, Samura TO, Panasenko TV, Zavgorodniy SL etc. Youth and drugs: life or death: Materials of the XIII International Scientific and Practical Conference «*Conduct of modern science - 2016*». Prague, 2016; 48-51. http://dSPACE.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/5511/1/17Molod_i_narkotyky_48-51.pdf
3. Basic facts about HIV / AIDS. Kiev city state administration. Official Internet Portal. 2013. <https://old.kyivcity.gov.ua/files/2013/12/20/AIDS.doc>
4. About Dr. Robert C. Gallo. Institute of Human Virology (IHV). <http://www.ihv.org/about/About-Dr-Robert-C-Gallo/>
5. December 1, 2019 – World AIDS Day. KNP KRC Regional Center for Public Health. <http://khocz.com.ua/1-grudnja-2019-roku-vsesvitnij-den-borotbi-zi-snidom/>
6. Golubovskaya OA, ed. Andreichin MA, Shkurba AV. Infectious diseases: textbook. K. Medicine. 2014; 783. http://www.ec.elibumsa.pl.ua/cgi-bin/cgiirbis_64>b=red20
7. Morozov EN, Litvinov SK, Zhirenkina EN. On the concept of eliminating infectious diseases. *Epidemiology and infectious diseases*. 2016; 2: 68–73. <http://www.rsml.med.by>
8. HIV transmission. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2020. <https://www.cdc.gov/hiv/basics/transmission.html>
9. Ivanov SV, Fedorenko OY, King VN, Kamenev VI. Organizational and Methodological Aspects of Combating the HIV / AIDS Pandemic at the Present Stage. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2006; 4: 88-91.
10. Danilenko G., Sotnikova Z. Quality of life and health of schoolchildren. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, series «Medicine»*. 2005; 10: 62–68. <https://periodicals.karazin.ua/medicine/article/view/7171>.
11. HIV / AIDS statistics. Public Health Center of The Ministry of Health of Ukraine. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>
12. Hiv And Aids In Ukraine. Global information and education on HIV and AIDS. <https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/eastern-europe-central-asia/ukraine>
13. Ukraine is a leader among European countries in the spread of HIV infection – Ministry of Health. Ukrinform. Ukrainian multimedia platform for broadcasting. <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/2589540-ukraina-e-liderom-sered-krain-evropi-iz-posirennia-vilinfekcii-moz.html>
14. Karlsson M., Pichler S. Demographic consequences of HIV. *Journal of Population Economics*. 2015; 28: 1097–1135
15. Ukraine officially switches to new standards of HIV treatment. Ministry of Health of Ukraine. 2019. <https://moz.gov.ua/article/news/ukraina--oficijno-perehodit-na-novi-standarti-likuvannja-vil>
16. Kozlovska A. HIV vaccine: an unattainable dream or a promising reality. *Ukrainian medical journal*. 2019. <https://www.umj.com.ua/article/141208/vaktsina-proti-vil-nedosyazhna-mriya-chi-perspektivna-realnist>
17. UNAIDS data 2019. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2019; 476. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf

THREAT OF HIV INFECTION FOR PUBLIC HEALTH: 40 YEARS OF CONFRONTATION

Zagorodnieva O. V., Ponomaryova L. I.

Introduction. HIV infection is a very dangerous disease and due to the lack of specific prevention methods and effective treatment methods leads to early disability or death. Now this problem is actual for every state, especially for ours, because Ukraine has the highest rate of the epidemic in Europe, therefore, humanity is alarmed by what is happening to the country, which is located in the center of Europe. If this disease is not stopped, the threat of a demographic, economic and social crisis will also increase for other states.

Aim – the study of epidemiological features and reasons for the further spread of HIV infection in Ukraine according to open sources of medical statistics in Ukraine and other countries of the world.

Results. The article provides data on the study of the problem of the global spread of HIV infection, which has not lost its relevance over the past 40 years. Detailed official statistical information on the social significance of the prevalence of HIV infection in our country and in the world has been provided. The main measures for the prevention of this disease, which is the most dangerous for adolescents, are given. A

characteristic feature of the current stage of the spread of infection is that transmission and infection are associated with populations including children of HIV-infected people, members of their families and victims of violations of safety standards in certain medical institutions. Numerous "secondary risk groups" are formed, the emergence of which has a completely social nature.

Conclusions. Nowadays, it is understood that diseases that are dangerous to society, such as HIV infection, are phenomena in the fight against which exclusively medical measures are ineffective. Solution to the problem of HIV infection should be a priority of state policy; it should be aimed, first of all, at preventive and elucidating work with young people, who are, without exaggeration, the main risk group. The authors substantiated the need to strengthen control by state institutions and to develop and implement a system of special measures to protect the rights and legitimate interests of citizens and society to preserve the national security of Ukraine.

KEY WORDS: public health, HIV-infection, medical statistics

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Zagorodnieva Oksana Volodimirivna, PhD, Associate Professor of department of hygiene and social medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, oksana.v.zagorodnieva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3403-4984>

Ponomaryova Liliya Ivanivna, PhD, Senior Researcher, Associate Professor of department of hygiene and social medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, liponomaryova@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2300-0922>

УГРОЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ДЛЯ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ: 40 ЛЕТ ПРОТИВОСТОЯНИЯ

Загороднева О. В., Пономарева Л. И.

Введение. ВИЧ-инфекция – чрезвычайно опасная болезнь, которая из-за отсутствия в настоящее время специфических методов профилактики и результативных методов лечения приводит к ранней инвалидизации или смерти. Сейчас проблема ее распространения является актуальной для каждого государства, особенно для нашего, ведь в Украине темпы эпидемии самые высокие в Европе, поэтому человечество встревожено тем, что происходит со страной, которая находится в центре Европы. Если данная болезнь не будет остановлена, угроза демографического, экономического и социального кризиса возрастет также для других государств.

Целью исследования было определение эпидемиологических особенностей и причин дальнейшего распространения ВИЧ-инфекции в Украине по данным открытых источников медицинской статистики Украины и других стран мира.

Результаты. В статье приведены данные по изучению проблемы глобального распространения ВИЧ-инфекции, которая не теряет актуальности на протяжении последних 40 лет. Предоставлена подробная официальная статистическая информация о социальной значимости распространенности ВИЧ-инфекции в нашей стране и в мире. Приведены основные мероприятия по профилактике данного заболевания, которая является наиболее опасной для подростков. Характерной чертой нынешнего этапа распространения инфекции является то, что передача и инфицирование связаны с группами населения, среди которых – дети ВИЧ-инфицированных, члены их семей и жертвы нарушения норм безопасности в отдельных медицинских учреждениях. Формируются многочисленные «группы риска вторичного порядка», возникновение которых имеет вполне социальную природу.

Выводы. В настоящее время пришло понимание того, что заболевания, опасные для общества, такие как ВИЧ-инфекция, – это явления, в борьбе с которыми меры исключительно медицинского характера неэффективны. Решение проблемы ВИЧ-инфекции должно стать приоритетом государственной политики, оно должно быть направлено, в первую очередь, на предупредительную, профилактическую и разъяснительную работу с молодежью, которая является, без преувеличения, основной группой риска. Авторами обоснована необходимость усиления контроля со стороны государственных учреждений и необходимость разработки и внедрения системы специальных мер по защите прав и законных интересов граждан и общества для сохранения национальной безопасности Украины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: общественное здоровье, ВИЧ-инфекция, медицинская статистика

ІНФОРМАЦІЯ ОБ АВТОРАХ

Загороднева Оксана Владимировна, к.мед.н., доцент кафедры гигиены и социальной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, oksana.v.zagrodneva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3403-4984>

Пономарева Лилия Ивановна, к.мед.н., ст.н.с., доцент кафедры гигиены и социальной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, liponomaryova@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2300-0922>

*Отримано: 15.01.2021 р.
Прийнято до друку: 09.02.2021 р.*

Clinical researches

УДК 616.12-008.46-085.817-036

DOI: 10.26565/2313-6693-2021-41-03

НЕЗАЛЕЖНІ ПРЕДИКТОРИ ПОЗИТИВНОЇ ВІДПОВІДІ НА ІМПЛАНТАЦІЮ ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Бринза М. С., Вороненко О. С.

Вступ. Протягом останніх десятиріч реєструють збільшення смертності від хронічної серцевої недостатності, для лікування якої може застосовуватись імплантація електрокардіостимулятора. Імплантовані електрокардіостимулятори розширюють можливості медикаментозної терапії, але вимагають професійного моніторингу і титрування призначаємих лікарських засобів.

Мета. Визначити та оцінити незалежні предиктори позитивної відповіді на імплантацію постійного електрокардіостимулятора у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю в залежності від наявності цукрового діабету 2-го типу.

Матеріали та методи. Обстежено 203 хворих на хронічну серцеву недостатність, які перебували на стаціонарному лікуванні та амбулаторному обстеженні у відділенні ультразвукової та клініко-інструментальної діагностики і мініінвазивних втручань ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України» та мали обґрунтовані покази для імплантації електрокардіостимулятора. Імплантація проведена 102 хворим на хронічну серцеву недостатність із супутнім цукровим діабетом 2-го типу, які склали основну або 1-у групу; серед представників цієї групи було 52 чоловіка, середній вік обстежених учасників склав $(67,7 \pm 8,3)$ років. В якості контрольної групи обрані пацієнти з хронічною серцевою недостатністю, котрим також проведено імплантування електрокардіостимулятора, але без коморбідного цукрового діабету ($n = 101$).

Результати. Встановлено, що жіноча стать достовірно асоціювалася із відсутністю відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора. Майже на встановленому рівні достовірності визначився вплив режиму електрокардіостимулятора, який визначив асоціацію режиму DDDR із розвитком відповіді на лікування. Цікавим є той факт, що пацієнти із АВ-блокадою Мобітц II мали достовірно вищі шанси відповісти на імплантацію електрокардіостимулятора. Аналізуючи клінічні форми ІХС, встановлено, що порівняно із пацієнтами без ІХС, наявність стабільної стенокардії достовірно збільшувала шанси не відповісти на імплантацію. Подібний, але більш сильний вплив, чинила наявність кардіосклерозу будь-якого генезу. Дуже вагомий незалежний вплив на відсутність відповіді на ЕКС чинив постінфарктний кардіосклероз, тоді як наявність артеріальної гіпертензії та її стадії не мали такої здатності.

Висновки. Отримані незалежні предиктори дозволяють провести ранню оцінку успішності проведення електрокардіостимуляції у пацієнтів із ХСН, що може попередити небажані наслідки чи провести попередню профілактику з метою покращення відповіді на імплантацію ЕКС у таких пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна серцева недостатність, імплантація електрокардіостимулятора, цукровий діабет 2-го типу

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Бринза Марія Сергіївна, к.мед.н., доцент, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, просп. Ак. Курчатова, 29, Харків, Україна, 61108, e-mail: maltsevamariya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9474-198X>

Вороненко Олена Сергіївна, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, проспект Ак. Курчатова, 29, Харків, Україна, 61108, e-mail: esvoronenko@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9474-198X>

ВСТУП

Протягом останніх десятиріч реєструють збільшення смертності від хронічної серцевої недостатності (ХСН),

для лікування якої може застосовуватись імплантація електрокардіостимулятора.

Вважається, що від 1% до 5% від загальної чисельності населення в Європі страждають на хронічну серцеву

недостатність [1]. В межах України ХСН відзначена у 6 % населення країни. Епідеміологічні дані підтверджують, що близько половини пацієнтів з ХСН є жінки, і близько 40 % – чоловіки.

Імплантовані електрокардіостимулятори (ЕКС) розширюють можливості медикаментозної терапії, але вимагають професійного моніторингу і титрування призначаємих лікарських засобів [2, 3], що підвищує їх ефективність і знижує ризик госпіталізації і смерті від будь-якої причини [4] завдяки більш результативному зворотньому ремоделюванню камер, поліпшенню їх систолічної та діастолічної функцій, зниженню мітральної регургітації та ін. [5] з припиненням прогресування ХСН у багатьох хворих.

МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ

Обстежено 203 хворих на ХСН (за Міжнародною класифікацією хвороб XI перегляду [6]), які перебували на стаціонарному лікуванні та амбулаторному обстеженні у відділенні ультразвукової та клініко-інструментальної діагностики і мініінвазивних втручань ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України» та мали обґрунтовані покази для імплантації ЕКС.

Показання для імплантації ЕКС на тлі ХСН формулювали згідно діючих рекомендацій ACC/AHA та ESC [7].

Критеріями виключення виявилися: вік пацієнтів старше 90 років, особи, які нещодавно (протягом найближчих 90 днів) перенесли інфаркт міокарда або мали важку декомпенсацію серцевої недостатності (СН), страждали на цукровий діабет (ЦД) 1-го типу або приймали препарати інсуліну з метою компенсації рівня глікемії (так званий вторинний інсулін-залежний ЦД 2-го типу).

Пацієнти з імплантованими ЕКС отримували медикаментозну терапію з метою корекції основної та коморбідної патології. Вибір препарату, підбір необхідної дози та тривалості фармакотерапії визначали на підставі діючих європейських та вітчизняних рекомендацій щодо імплантування ЕКС [5], лікування ХСН [8, 9], артеріальної

гіпертензії (АГ) [10], фібриляції передсердь (ФП) [11].

Пацієнтам імпантували двокамерний ЕКС (Sorin (Італія), Vitatron (Голандія), Medtronic (Ірландія), St. Jude Medical (США)) згідно стандартної методики [5]; під час імплантації положення електродів у правому передсерді та шлуночку контролювали за допомогою флюороскопії. Стимуляцію проводили у двох режимах: використовували двокамерну стимуляцію передсердь та шлуночків з детекцією їх спонтанної активності та наявністю інгібуючого та критичного механізму управління роботи ЕКС (DDD), а також двокамерну частотно-адаптивну електрокардіостимуляцію (DDDR). Ефективність втручання оцінювали через 12 місяців за результатами транс торакального ультразвукового обстеження: при підвищенні показника кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка (КДОЛШ) на 15 % операцію вважали ефективною, тоді як хворих, які не продемонстрували відповідного регресу зазначеного показника, класифікували як осіб, що не відповіли на імплантацію.

Статистична обробка. Для характеристики центральної тенденції та варіабельності кількісних ознак (безперервних чи інтервальних) визначали середнє значення (M) та стандартне квадратичне відхилення (SD , σ). Результат надавали у вигляді $M \pm SD$. Вірогідність відмінностей кількісних показників в двох непов'язаних групах визначали за допомогою U -тесту Мана-Уїтні. Визначення асоціацій показників із біноміальною залежною змінною було проведено із використанням множинного логістичного регресійного аналізу із розрахунком коефіцієнтів β , стандартизованих коефіцієнтів β (відношення шансів (ВШ) та їх 95 % довірчих інтервалів (ДІ). Для отриманих моделей було додатково розраховано показники чутливості та специфічності. Під чутливістю розуміли частку коректно ідентифікованих позитивних результатів, які були вірно визначені моделлю. Під специфічністю розуміли частку коректно ідентифікованих негативних результатів, які були вірно визначені моделлю. Результат надавали у відсотках. Для проведення вищезазначених розрахунків

було пакет статистичних програм IBM SPSS 25.0 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Імплантація ЕКС проведена 102 хворим на ХСН із супутнім ЦД 2-го типу, які склали основну або 1-у групу; серед представників цієї групи було 52 чоловіка, середній вік обстежених учасників складав $(67,7 \pm 8,3)$ років. В якості контрольної групи обрані пацієнти з ХСН, яким також проведена імплантація ЕКС, але без коморбідного ЦД ($n = 101$). В контрольній групі невірогідно переважали чоловіки (63 особи), середній вік – $68,3 \pm 7,8$ років. Міжгрупова різниця щодо гендерно-вікового складу сформованих груп була не вірогідною ($\chi^2 = 2,684$, $p = 0,101$).

Проаналізував показники індексу маси тіла (ІМТ), ми встановили, що в сформованій когорті тільки невелика кількість хворих мала нормальну масу тіла: $(36,9 \pm 4,8 \%)$ осіб в основній групі та

$(40,6 \pm 4,9 \%)$ осіб у контрольній. Кількість учасників основної групи із надмірною масою тіла $(34,9 \pm 4,7 \%)$, ожирінням 1-го $(11,7 \pm 3,1 \%)$, 2-го $(11,7 \pm 3,1 \%)$ та 3-го ступенів $(4,8 \pm 2,1 \%)$ достовірно не відрізнялась від аналогічних показників у пацієнтів контрольної групи (відповідно, $(39,6 \pm 4,8 \%)$, $(8,9 \pm 2,8 \%)$, $(8,9 \pm 2,8 \%)$ та $(1,9 \pm 1,3 \%)$; в усіх випадках $p > 0,05$).

Аналіз особливостей госпіталізації дозволив з'ясувати, що представникам основної та контрольної групи імплантація ЕКС проводилась в ургентних умовах: відповідно, $75,5 \%$ та $75,2 \%$. Тільки невелика кількість хворих надходила у хірургічний стаціонар планово: в основній групі таких пацієнтів було $24,5 \%$, в контролі – $24,8 \%$ (міжгрупова різниця невірогідна; $p > 0,05$). Таким чином, сформовані групи були співставними за гендерно-віковими, антропометричними показниками та анамнестичними даними.

Таблиця 1

Зв'язок гендерно-антропометричних, анамнестичних даних та результатів ЕКГ перед операцією із відповіддю на імплантацію ЕКС у пацієнтів із ХСН

Показники	р	ВШ	95 % ДІ для ВШ	
			Нижня межа	Верхня межа
Жіноча стать	0,011	3,020	1,290	7,066
Режим ЕКС (DDDR)	0,091	0,468	0,194	1,128
<i>АВ-блокада відсутня</i>	<i>0,088</i>	<i>Референсна група</i>		
АВ-блокада Мобітц II	0,031	0,325	0,117	0,905
Повна АВ-блокада	0,626	0,769	0,267	2,213
<i>ІХС немає</i>	<i>0,064</i>	<i>Референсна група</i>		
ІХС стабільна стенокардія	0,024	4,511	1,218	16,706
ІХС кардіосклероз	0,038	5,299	1,096	25,629
Постінфарктний кардіосклероз	0,005	11,285	2,073	61,445
<i>Немає АГ</i>	<i>0,076</i>	<i>Референсна група</i>		
АГ I стадії	0,451	1,626	0,460	5,752
АГ II стадії	0,121	0,376	0,109	1,295
АГ III стадії	0,195	0,322	0,058	1,784
Константа	0,003	0,092		

Як можна бачити з табл. 1, сукупна оцінка клініко-анамнестичних та інструментальних показників виявила низку незалежних предикторів відповіді на імплантацію електрокардіостимулятора у обстежених пацієнтів. Предиктори включали в себе стать пацієнтів, режим

роботи ЕКС, наявність чи відсутність АВ-блокади різного ступеню, наявність та тип ішемічної хвороби серця (ІХС), наявність та стадію артеріальної гіпертензії та анамнез постінфарктного кардіосклерозу.

Так, жіноча стать достовірно ($p = 0,011$) асоціювалася із відсутністю відповіді:

ВШ = 3,020 [95 % ДІ 1,290–7,066]. Майже на встановленому рівні достовірності визначився вплив режиму ЕКС, який визначив асоціацію режиму DDDR із розвитком відповіді на лікування: ВШ = 0,468 [95 % ДІ 0,194–1,128], (p = 0,091).

Порівняно із відсутністю АВ-блокади, пацієнти із АВ-блокадою Мобітц II мали достовірно вищі шанси відповіді на імплантацію ЕКС: ВШ = 0,325 [95 % ДІ 0,117–0,905], (p = 0,031). Варто додати, що наявність повної АВ-блокади достовірно не впливала на результативність ЕКС, порівняно із відсутністю даного порушення провідності (ВШ = 0,769 [95 % ДІ 0,267–2,213], p = 0,626) (рис. 1, табл. 1).

Аналізуючи клінічні форми ІХС (табл. 1), встановлено, що порівняно із пацієнтами без ІХС, наявність стабільної стенокардії достовірно збільшувала шанси

не відповіді на імплантацію ЕКС: ВШ = 4,511 [95 % ДІ 1,218–16,706], (p = 0,024). Подібний, але більш сильний вплив, чинила наявність кардіосклерозу будь-якого генезу: ВШ = 5,299 [95 % ДІ 1,096–25,629], (p = 0,038). Дуже вагомий незалежний вплив на відсутність відповіді на ЕКС чинив постінфарктний кардіосклероз: ВШ = 11,285 [95 % ДІ 2,073–61,445], (p = 0,005), тоді як наявність АГ та її стадії не мали такого впливу.

Варто зазначити, що чутливість та специфічність даної моделі (табл. 1) склали, відповідно 85,4 % та 17,4 %.

На рис. 1 проілюстровано достовірний вплив жіночої статі на зниження шансів відповіді на імплантацію ЕКС. Варто зазначити, що усі види ІХС достовірно суттєво знижували шанс відповіді на встановлення ЕКС.

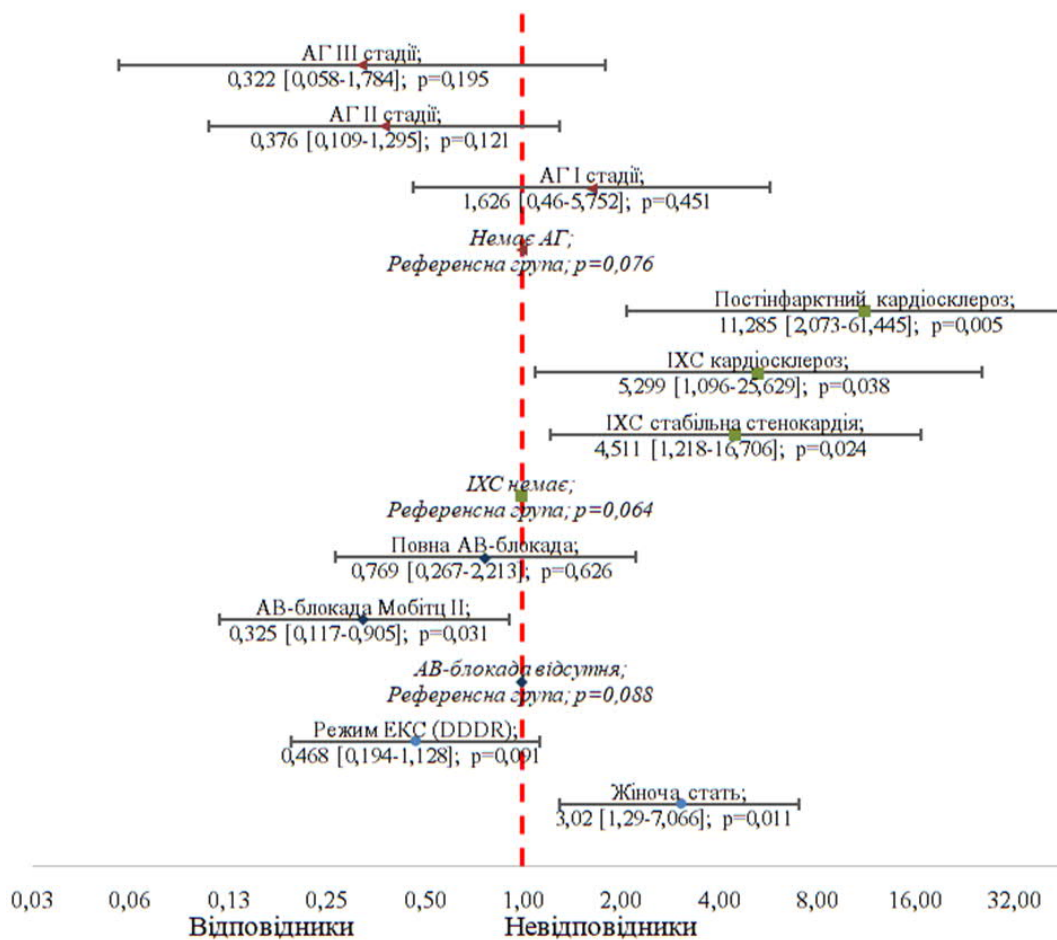


Рис. 1. Графічне зображення шансів відповіді на імплантацію ЕКС залежно від додаткових клініко-анамнестичних факторів, ВШ [95 % ДІ].

ВИСНОВКИ

1. У хворих обох груп було встановлено достовірну асоціацію жіночої статі зі зниженням шансу відповіді на імплантацію ЕКС.
2. Більш фізіологічний режим електрокардіостимуляції був асоційований із розвитком відповіді на імплантацію ЕКС, проте показник виявився на межі встановленого рівня достовірності, що свідчить про наявність тенденції.
3. Наявність різних форм ІХС та постінфарктного кардіосклерозу достовірно суттєво знижувало шанси на успіх електрокардіостимуляції у обстежених пацієнтів.
4. Порівняно із відсутністю порушень атріо-вентрикулярної провідності, АВ-блокада типу Мобітц ІІ асоціювалася майже із 75 % збільшенням шансу на відповідь на електрокардіостимуляцію.

5. Наявність та стадія АГ достовірно не чинили впливу на успішність даного лікувального методу.

6. Отримані незалежні предиктори дозволяють провести ранню оцінку успішності проведення електрокардіостимуляції у пацієнтів із ХСН, що може попередити небажані наслідки чи провести попередню профілактику з метою покращення відповіді на імплантацію ЕКС у таких пацієнтів.

ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перспективою подальших досліджень є збільшення вибірки пацієнтів, включення в аналіз пацієнтів із іншими морфофункціональними порушеннями діяльності серця та включення до аналізу пацієнтів із низкою супутніх захворювань з метою оцінки їх незалежного впливу на ефективність імплантації ЕКС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Населення України за 2019 рік. Демографічний щорічник / Державна служба статистики України. 2020 Окт 19. http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/index.asp
2. Егоров Д. Диагностика и лечение пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами. 2005 Апр. <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa.pdf>
3. Iqbal J, Francis L, Reid J. Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality. 2010 Sep 12 (9): 1002–8. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq114>.
4. Gould P. Clinical treatment regimens for chronic heart failure: a review. 2002 Nov 3(11):1569–76. <https://doi.org/10.1517/14656566.3.11.1569>
5. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. 2015 Jan 28(1):1–39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
6. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [published correction appears in Eur Heart J. 2016 Dec 30;]. 2016 Jul 37 (27): 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
7. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. 2017 Dec 18 (12): 1301–1310. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>
8. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017 Aug 136 (6): 137–161. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
9. Воронков ЛІ, Березин О, Амосова К. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. Серцева недостатність та коморбідні стани. 2020 Окт (27):1–33. https://www.researchgate.net/publication/345385454_Serceva_nedostatnist_u_hvorih_na_cukrovij_diabet_Rekomendacii_Vseukrainskoi_asociacii_kardiologiv_Ukraini_ta_Vseukrainskoi_asociacii_fahivciv_iz_sercevoi_nedostatnosti

- 10 The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018 Oct; 36 (10): 1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
11. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України. 2011. Електронний документ. Режим доступу: https://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/book_ukr_-10-2011-_preview.pdf

REFERENCES

1. Naselennia Ukrainy za 2019 rik. Demografichniy shchorichnyk / Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. 2020 Oct 19. http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/index.asp
2. Egorov D. Diagnostika i lechenie patsientov s implantirovannyimi antiaritmicheskimi ustroystvami. 2005 Apr. <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa.pdf>
3. Iqbal J, Francis L, Reid J. Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality. 2010 Sep 12 (9): 1002–8. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq114>.
4. Gould P. Clinical treatment regimens for chronic heart failure: a review. 2002 Nov 3(11):1569-76. <https://doi.org/10.1517/14656566.3.11.1569>
5. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. 2015 Jan 28 (1): 1–39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
6. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [published correction appears in Eur Heart J. 2016 Dec 30;:]. 2016 Jul 37 (27): 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
7. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. 2017 Dec 18(12):1301-1310. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>
8. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017 Aug 136 (6): 137–161. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
9. Voronkov L, Berezyn O, Amosova K. Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnostryky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti. Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany. 2020 Oct (27):1-33. https://www.researchgate.net/publication/345385454_Serceva_nedostatnist_u_hvorih_na_cukrovij_diabet_Rekomendacii_Vseukrainskoi_asociacii_kardiologiv_Ukraini_ta_Vseukrainskoi_asociacii_fahivciv_iz_sercevoi_nedostatnosti
- 10 The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018 Oct; 36 (10): 1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
11. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України. 2011. Електронний документ. https://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/book_ukr_-10-2011-_preview.pdf

INDEPENDENT PREDICTORS OF A POSITIVE RESPONSE TO PACEMAKER IMPLANTATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Brynza M. S., Voronenko O. S.

Introduction. Over the past decades, an increase in mortality from chronic heart failure has been recorded, for the treatment of which the implantation of a pacemaker can be used. The implanted pacemaker expands the possibilities of drug therapy, but requires professional monitoring and titration of the drugs used.

Purpose. To determine and evaluate independent predictors of a positive response to permanent pacemaker implantation in patients with chronic heart failure, depending on the presence of type 2 diabetes.

Materials and methods. Examined 203 patients with CHF who were inpatient treatment and outpatient examination in the department of ultrasound and clinical and instrumental diagnostics and minimally invasive interventions of the State Institution «V. T. Zaycev Institute of General and Urgent Surgery» and had reasonable indications for implantation of pacemaker. Pacemaker implantation was performed in 102 patients with chronic heart failure with concomitant type 2 diabetes, which made up the main or first group; among the representatives of this group there were 52 people, the average age of the surveyed participants was (67.7 ± 8.3) years. Patients with CHF who also underwent pacemaker implantation, but without comorbid diabetes mellitus ($n = 101$) were selected as a control group.

Results. It was found that the female sex was significantly associated with the absence of response to pacemaker implantation. The influence of the pacemaker regime was determined almost at the established level of confidence, which determined the associations of the DDDR regime with the development of response to treatment. Patients with AV block Mobitz II had significantly higher chances of responding to pacemaker implantation. Analyzing the clinical forms of coronary artery disease, it was found that, compared with patients without coronary artery disease, the presence of stable angina pectoris significantly increased the chances of not responding to implantation. Stronger influence was exerted by the presence of atherosclerosis of any genesis.

Findings. The obtained independent predictors allow an early assessment of the success of cardiac pacing in patients with CHF, which can prevent unwanted consequences or conduct preliminary prophylaxis in order to improve the response to pacemaker implantation in such patients.

KEY WORDS: chronic heart failure, pacemaker implantation, type 2 diabetes mellitus

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Mariia Brynza, MD, PhD, Associate professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation of Kharkiv National University of V. N. Karazin. Prosp. Ak. Kurchatova, 29, Kharkiv, Ukraine, 61108, e-mail: maltsevamariya@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-3600>

Olena Voronenko, Assistant Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation of Kharkiv National University of V. N. Karazin. Prosp. Ak. Kurchatova, 29, Kharkiv, Ukraine, 61108, e-mail: esvoronenko@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9474-198X>

НЕЗАВИСИМЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ПОЗИТИВНОГО ОТВЕТА НА ИМПЛАНТАЦИЮ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Бринза М. С., Вороненко О. С.

Введение. В течение последних десятилетий регистрируют увеличение смертности от хронической сердечной недостаточности, для лечения которой может применяться имплантация электрокардиостимулятора. Имплантация ЭКС расширяет возможности медикаментозной терапии, но требует профессионального мониторинга и титрования используемых лекарственных средств.

Цель. Определить и оценить независимые предикторы положительного ответа на имплантацию постоянного электрокардиостимулятора у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа.

Материалы и методы. Обследовано 203 больных хронической сердечной недостаточностью, находившихся на стационарном лечении и амбулаторном обследовании в отделении ультразвуковой и клинично-инструментальной диагностики и миниинвазивных вмешательств ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева НАМН Украины», которые имели обоснованные показания для имплантации электрокардиостимулятора. Имплантация электрокардиостимулятора проведена 102 больным с хронической сердечной недостаточностью с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, которые составили основную или первую группу; среди представителей этой группы было 52 человека, средний возраст обследованных участников составлял $(67,7 \pm 8,3)$ лет. В качестве контрольной группы выбраны пациенты с хронической сердечной недостаточностью, которым также проведено имплантация ЭКС, но без коморбидной патологии в виде сахарного диабета ($n = 101$).

Результаты. Установлено, что женский пол достоверно ассоциировался с отсутствием ответа на имплантацию электрокардиостимулятора. В рамках выявленного уровня достоверности установлено влияние режима ЭКС, который был ассоциирован с режимом DDDR и наличием ответа на лечение. Пациенты с атриовентрикулярной блокадой Мобитц II имели достоверно более высокие шансы ответить на имплантацию электрокардиостимулятора. Анализируя клинические формы ишемической болезни сердца, установлено, что по сравнению с пациентами без этой патологии, наличие стабильной

стенокардии достоверно увеличивала шансы не ответить на имплантацию. Подобное, но более сильное влияние, оказывало наличие кардиосклероза любого генеза.

Выводы. Полученные независимые предикторы позволяют провести раннюю оценку успешности проведения электрокардиостимуляции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, что может предотвратить нежелательные последствия или провести предварительную профилактику с целью улучшения ответа на имплантацию электрокардиостимулятора у таких пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность, имплантация электрокардиостимулятора, сахарный диабет 2-го типа

ІНФОРМАЦІЯ ОБ АВТОРАХ

Брынга Мария Сергеевна, к.мед.н., доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, проспект Ак. Курчатова, 29, Харьков, Украина, 61108, e-mail: maltsevamariya@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9474-198X>

Вороненко Елена Сергеевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, проспект Ак. Курчатова, 29, Харьков, Украина, 61108, e-mail: esvoronenko@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9474-198X>

*Отримано: 20.11.2020 р.
Прийнято до друку: 12.01.2021 р.*

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЧУТЛИВОСТІ ДО ДІЇ ВИСОКИХ ТЕМПЕРАТУР ШТАМІВ САЛЬМОНЕЛ

Бубало В. О.

Вступ. Сьогодні в світі спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на сальмонельоз, а також збільшення частки стійких до антибіотиків та різних температурних режимів штамів збудника. Це обґрунтовує актуальність вивчення цієї проблеми, оскільки бактерії роду *Salmonella* є збудниками гострого інфекційного захворювання – сальмонельозу.

Мета дослідження. Дати порівняльну характеристику чутливості низки штамів сальмонел до дії високих температур; дослідити ступені терморезистентності штамів сальмонел при різних температурних режимах та періодах експозиції.

Завдання дослідження. Визначити здатність актуальних та архівних сальмонел до дії температурного фактору та порівняти їх спектри термочутливості.

Матеріали й методи. Об'єктом дослідження було 136 штамів сальмонел, отриманих з музею патогенних для людини мікроорганізмів лабораторії медичної мікробіології ДУ «Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України». У роботі використано мікробіологічні методи дослідження, а також статистичний аналіз отриманих результатів.

Результати. Встановлено, що контрольний штам *Escherichia coli* ATCC 25922 виявився чутливим до усіх температурних режимів. Результати дослідження чутливості штамів *S. Typhimurium* до дії температури в 70°C показали, що в середньому 75 % архівних штамів виживало при однохвилинній експозиції, 33 % – при 3 хв. експозиції 70°C, і до 8 % при експозиції в 10 хв. Отримані результати свідчать про збільшення термостійкості серед штамів *S. Typhimurium*, які виділені 2006–2012 рр. у порівнянні із виділеними у 1996–2005 рр. внаслідок підвищення адаптаційного потенціалу мікроорганізмів і зростання шансів на виживання бактерій у несприятливих умовах. Встановлено зміну чутливості до дії високих температур сальмонел через накопичення в популяції значної кількості терморезистентних штамів. Показано зростання відсотку середньочутливих до дії високої температури актуальних штамів *S. Typhimurium* й *S. Enteritidis* у порівнянні з архівними штамми. Підвищена адаптаційна здатність до дії високих температур виявлена як у штамів *S. Enteritidis*, що виділені від хворих людей, так й у штамів сальмонел рідкісних груп, виділених із зовнішнього середовища. Актуальні штами *S. Enteritidis* та штами сальмонел рідкісних груп виявились найбільш терморезистентними. В процесі дослідження автором було показано зростання відсотку середньочутливих до дії високої температури актуальних штамів *S. Typhimurium* й *S. Enteritidis* у порівнянні з архівними штамми. Актуальні штами *S. Enteritidis* та штами сальмонел рідкісних груп виявились найбільш терморезистентними.

Висновки. Встановлено зміну біологічних властивостей сальмонел через накопичення в циркулюючій популяції значної кількості терморезистентних штамів. Показано зростання частки середньочутливих до дії високої температури актуальних штамів *S. Typhimurium* й *S. Enteritidis* у порівнянні з архівними штамми. Підвищена адаптаційна здатність до дії високих температур виявлена як у штамів *S. Enteritidis*, що виділені від хворих людей, так й у штамів сальмонел рідкісних груп, виділених із зовнішнього середовища. Актуальні штами *S. Enteritidis* та штами сальмонел рідкісних груп виявились найбільш терморезистентними. Отримані результати досліджень з оцінки чутливості сальмонел до впливу високих температур вказують на зміни генотипу бактерій та є наслідком еволюційних змін які направлені на збереження роду.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: сальмонела, терморезистентність, біологічні властивості

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Бубало Володимир Олександрович, м.н.с., аспірант, державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського» Національної академії наук України, вул. М. Амосова, 5, Київ, Україна, e-mail: vol.byb@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0230-9354>

ВСТУП

Сьогодні в світі спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на

сальмонельоз, а також збільшення частки стійких до антибіотиків та різних температурних режимів штамів збудника. Це обґрунтовує актуальність вивчення цієї

проблеми, оскільки бактерії роду *Salmonella* є збудниками гострого інфекційного захворювання – сальмонельозу.

Медицині відомо більше 2500 серотипів сальмонел, однак у нашій країні близько 500 серотипів провокують кишкові захворювання у людини [1; 2]. Збудники сальмонельозу надзвичайно стійкі, зокрема до впливу низьких температур [3], а також інших чинників зовнішнього середовища, вони мають високу адаптаційну здатність до росту та розмноження [4; 5; 6]. Гострі кишкові інфекції (ГКІ) у загальній структурі інфекційної захворюваності займають друге місце після гострих респіраторних вірусних інфекцій. Згідно з термінологією Всесвітньої організації охорони здоров'я, ГКІ – це діарейні хвороби, що об'єднують понад 30 нозологій бактерійної, вірусної або протозойної етіології, основним симптомом яких є гостра діарея. Вони можуть не тільки призвести до виникнення у деяких хворих тяжкого стану, але і створюють безпосередню загрозу життю пацієнта [7]. На сьогодні все ще залишаються актуальними питання епідеміологічного моніторингу збудників кишкових інфекцій [8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дати порівняльну характеристику чутливості низки штамів сальмонел до дії високих температур; дослідити ступені терморезистентності штамів сальмонел при різних температурних режимах та періодах експозиції.

Однією зі складових спостережень за циркуляцією зоонозних сальмонел є вивчення змін їх біологічних властивостей. Однією з таких властивостей є здатність до еволюційних змін в зовнішньому середовищі та можливість пристосовуватись до його несприятливих умов, змінивши чутливість бактерій до дії температурного фактору та здатність набувати терморезистентних ознак.

ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити здатність актуальних та архівних сальмонел до дії температурного фактору та порівняти їх спектри термочутливості.

МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ

Об'єктом дослідження було 136 штамів сальмонел, отриманих з музею патогенних для людини мікроорганізмів лабораторії медичної мікробіології ДУ «Інституту епідеміології та інфекційних хворіб імені Л. В. Громашевського НАМН України». 62 штами сальмонел були виділені впродовж 1996–2005 рр., «архівні», серед них 24 штами (38,00 %) належали до *S. Typhimurium*, 38 (62,00 %) – до *S. Enteritidis*; з 57 музейних культур, виділених за період 2006–2012 рр., «актуальні», 7 штамів (12,00 %) належали до *S. Typhimurium*, 50 (88,00 %) – до *S. Enteritidis*. Для кращого порівняння чутливості бактерій до дії високих температур було сформовано вибірку рідкісних груп сальмонел, виділених у 2009–2012 рр. із зовнішнього середовища, у складі: *S. Java* – 7 штамів, *S. Derby* – 1, *S. Colorado* – 1, *S. Infantis* – 1, *S. Blegdam* – 2, *S. Montevideo* – 1, *S. Senftenberg* – 1, *S. Haifa* – 3 штами відповідно. Для контролю використовували штам *E. Coli* ATCC 25922, отриманий з музею патогенних для людини мікроорганізмів ДУ «Інституту епідеміології та інфекційних хворіб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

У роботі використано мікробіологічні методи дослідження, а також статистичний аналіз отриманих результатів.

Визначення чутливості сальмонел до дії температури проводили за методикою Ю. В. Круглова та І. П. Ашмарина, А. А. Воробьева. Для визначення термостійкості використовували наступну методику: 18-годинну бульйонну культуру досліджуваного штаму розливали в пробірки з однаковою товщиною стінок по 0,5 мл в кожну. Пробірки поміщали в апарат для інактивації сироваток, відрегульований на температуру 70°C, потім витягували по одній пробірці з інтервалом 1, 3, 5, 15, 30 і 45 хв. Далі в ці пробірки додавали по 3,0 мл м'ясо-пептонного бульйону (МПБ) і поміщали в термостат за температури 37°C. З останньої пробірки, де через 24 год. відбулося помутніння бульйону, робили контрольний висів на м'ясо-пептонний агар з метою контролю чистоти досліді [9].

Терморезистентність оцінювали за тривалістю виживання культури (здатності *Salmonella* до подальшого культивування) в МПБ у пробірках з однаковою товщиною стінок, що розміщені у водяній бані, нагрітій до заданої температури.

Високочутливими до температурного фактору вважали штами, які гинули після 1–3 хв. прогрівання за температури 70°C. Середньочутливими – штами, які витримували прогрівання протягом 10 хв. за тієї ж самої температури. Штами, які не гинули внаслідок дії високої температури протягом 30 хв., відносили до терморезистентних. Також визначалась здатність сальмонел до виживання за температури 90°C протягом 5, 10 та 20 сек. нагрівання.

Обробку результатів досліджень проводили за допомогою ліцензійної програми «GraphPad Prism 6» та статистичних методів 2-way ANOVA. Дані подавали у графічному вигляді. Достовірність змін позначалась символом « * » – вірогідна різниця відхилення отриманого значення – $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Здійснюючи порівняльну характеристику чутливості низки штамів сальмонел до дії високих температур, визначаючи ступені терморезистентності штамів сальмонел при різних температурних режимах та періодах експозиції, встановлено, що контрольний

штам *E. Coli* ATCC 25922 виявився чутливим до усіх температурних режимів. Проведений нами аналіз з оцінки терморезистентності бактерій за експозиції 90°C показав, що штами *S. Typhimurium* не зберігали своєї життєздатності за жодного з періодів експозиції (5, 10 та 20 сек.).

Результати дослідження чутливості штамів *S. Typhimurium* до дії температури 70°C (рис. 1) показали, що в середньому 75,00 % архівних штамів виживало у випадку однохвилинної експозиції, 33,00 % – трьоххвилинної експозиції, і до 8,00 % у випадку експозиції в 10 хв. В той час, оцінкою актуальних штамів *S. Typhimurium* встановлено зростання терморезистентності цих бактерій: за дії 70°C впродовж однієї хвилини майже 86,00 % бактерій виживало, трьох хв. – резистентність до дії 70°C температури виявлена у 71,00 % колоній, що було більше в два рази ($p < 0,05$), порівняно з архівними штамми за подібних умов експозиції. Експозиція в 10 хв. за 70°C показала вірогідне зростання відсотку виживання актуальних штамів *S. Typhimurium* до $42,86 \pm 18,70$ % у порівнянні з $8,33 \pm 5,64$ % архівних штамів ($p < 0,05$). Це показало зростання середньочутливих до дії високої температури штамів. Терморезистентність актуальних штамів *S. Typhimurium* була значно вищою позначкою (у 5 разів), ніж у архівних ($p < 0,05$).

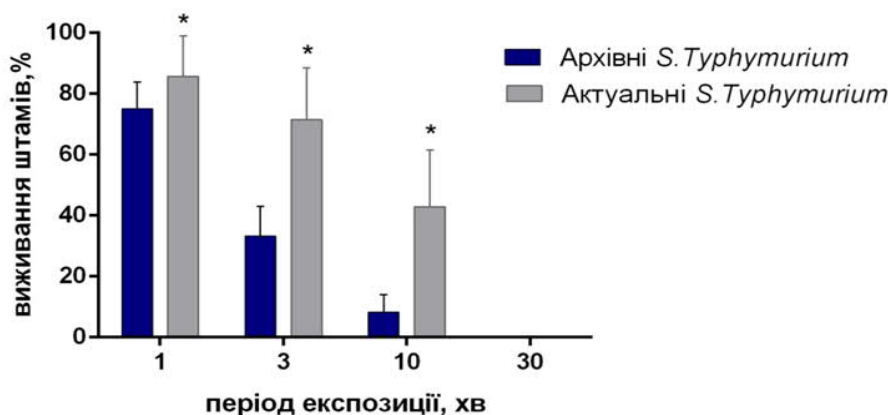


Рис. 1. Виживання штамів *S. Typhimurium* за дії температури 70°C у різні періоди експозиції

Примітка. *вірогідне відхилення різниці – $p \leq 0,05$.

Проведені нами дослідження з визначення терморезистентності штамів

S. Enteritidis за 90°C показали абсолютну загибель як архівних, так і актуальних

штамів навіть у випадку найменшого часу впливу (5 сек.).

Дослідження терморезистентності штамів *S. Enteritidis* за впливу температури 70°C (рис. 2) показали, що серед архівних штамів *S. Enteritidis* майже 60,00% виживали у випадку однохвилинної експозиції, 21,00% – після трьох хв. експозиції і до 7,89% – експозиції в 10 хв. В той час, як серед актуальних штамів *S. Enteritidis* відмічалась вірогідна висока стійкість бактерій до впливу високої температури: до 90,00% виживали у випадку

однохвилинної експозиції, трьоххвилинної – у 72,00% усіх досліджених штамів, що майже у 3,5 рази більше ($p < 0,05$), порівняно з архівними штамми за подібних умов експозиції, а через 10 хв. терморезистентність актуальних штамів була у 6 разів вищою, порівняно з архівними штамми і склала 48,00% (проти $7,89 \pm 4,37\%$ для архівних сальмонел ($p < 0,05$)). Варто відмітити здатність до виживання 6,00% актуальних штамів *S. Enteritidis* у випадку експозиції в 30 хв. за 70°C.

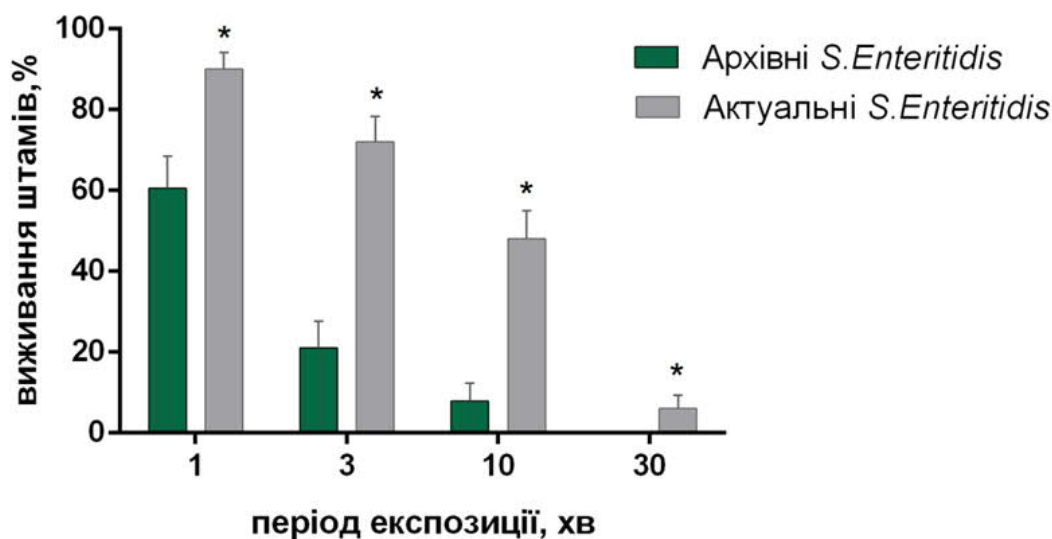


Рис. 2. Виживання штамів *S. Enteritidis* за дії температури 70°C у різні періоди експозиції

Примітка. *вірогідне відхилення різниці – $p \leq 0,05$.

Наступним завданням нашого дослідження було оцінити терморезистентність штамів рідкісних груп сальмонел, які виділені у 2009–2012 рр. із зовнішнього середовища, та порівняти отримані показники з результатами оцінки терморезистентності *S. Enteritidis*, які були виділені у 1996–2005 рр. (архівні) від хворих людей. *S. Enteritidis* були виділені для порівняння у зв'язку з тим, що ця група складала з виділених у 1996–

2005 рр. 62,00%; у 2006–2012 рр. – 88,00%.

Отримані результати наведено на рис. 3. Було встановлено, що за дії 70°C майже 76,00% штамів рідкісних груп сальмонел виживали у випадку однохвилинної експозиції, 52,00% – трьоххвилинної та 35,00% – десятихвилинної. Також серед штамів рідкісних груп сальмонел виявлена здатність до виживання 5,88% за експозиції 30 хв. та 70°C.

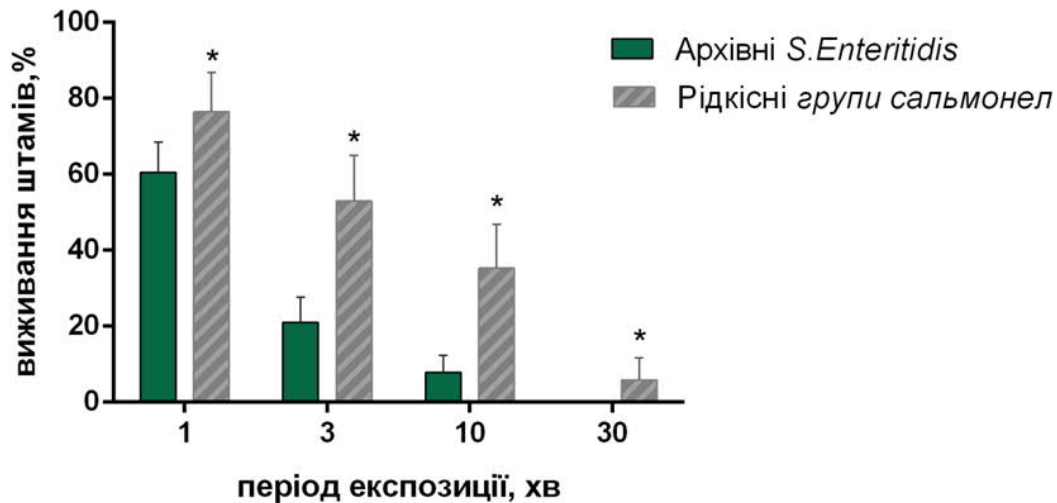


Рис. 3. Вживання штамів за дії температури 70°C у різні періоди експозиції штамів рідкісних груп сальмонел у порівнянні з архівними *S. Enteritidis*

Примітка. *вірогідне відхилення різниці – $p \leq 0,05$.

Отримані результати (рис. 1) дають можливість зробити припущення щодо збільшення термостійкості серед штамів *S. Typhimurium*, які виділені 2006–2012 рр., порівняно зі штамми, виділеними у 1996–2005 рр.

Отримані результати щодо підвищення терморезистентності актуальних штамів *S. Enteritidis* (рис. 2), порівняно з архівними штамми дають можливість припустити наявну зміну біологічних властивостей сальмонел та набуття ними більшої стійкості до дії високих температур.

Отримані результати щодо дослідження вживання штамів за дії температури 70°C у різні періоди експозиції штамів рідкісних груп сальмонел у порівнянні з архівними *S. Enteritidis* (рис. 3) показали, що усі штами рідкісних груп сальмонел гинули вже за 5 сек. експозиції.

Наявність достовірної різниці у чутливості до температури серед штамів рідкісних груп сальмонел, виділених у 2009–2012 рр. із зовнішнього середовища, порівняно з *S. Enteritidis*, виділених у 1996–005 рр. від хворих, вказує на підвищення адаптаційного потенціалу бактерій та зростання їх шансів на вживання у несприятливих умовах зовнішнього середовища.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено зміну біологічних властивостей сальмонел через накопичення в циркулюючій популяції значної кількості терморезистентних штамів.

2. Показано зростання частки середньочутливих до дії високої температури актуальних штамів *S. Typhimurium* й *S. Enteritidis* у порівнянні з архівними штамми.

3. Підвищена адаптаційна здатність до дії високих температур виявлена як у штамів *S. Enteritidis*, що виділені від хворих людей, так й у штамів сальмонел рідкісних груп, виділених із зовнішнього середовища.

4. Актуальні штами *S. Enteritidis* та штами сальмонел рідкісних груп виявились найбільш терморезистентними.

5. Отримані результати досліджень з оцінки чутливості сальмонел до впливу високих температур вказують на зміни генотипу бактерій та є наслідком еволюційних змін які направлені на збереження роду.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автор цієї статті стверджує, що конфлікту інтересів немає.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Salmonellosis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2019. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-salmonellosis.pdf
2. Сень ОМ. Порівняльна характеристика морфологічних ознак та фізіологічних властивостей виробничо-контрольних штамів сальмонел. Ветеринарна біотехнологія. 2015; 27 (27): 263–272. Available from: <http://vetbiotech.kiev.ua/volumes/JRN27/36.pdf>
3. Докина АС, Драгич ОА. Загрязнение пищевых продуктов сальмонеллами. Сб. мат. LIV Студ. науч.-практ. конф. Актуальные вопросы науки и хозяйства: новые вызовы и решения; 2020. Гос. аграр. универ. Северного Зауралья (Тюмень). с. 55–62.
4. Иванова ДА, Сальмонеллы как причина пищевых отравлений. Сб. трудов научно-практ. конф. научн. общества студентов и аспирантов биол.-техн. фак. Проблемы биологии, зоотехнии и биотехнологии; 2020, Новосибирск. гос. аграрн. универ.: «Золотой колос». с. 210–213.
5. Раков АВ, Яковлев АА, Кузнецова НА. Взаимодействие *Salmonella enteritidis* и *Salmonella typhimurium* в формируемой ими микробной ассоциации в эксперименте *in vitro*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019; 168 (7): 80–82. Available from: <http://iramn.ru/journals/bbm/2019/7/680/>
6. Бойко ОП, Сень ОМ, Бойко ПК, Куртяк БМ, Пундяк ТО, Собко ГВ. Характеристика морфологических признаков и физиологических свойств штаммов сальмонелл, изолированных от птиц и телят. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. 2017; 78: 129–135. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-morfologicheskikh-priznakov-i-fiziologicheskikh-svoystv-shtammov-salmonell-izolirovannyh-ot-ptits-i-telyat>
7. Kogut MH, Lee A, Santin E. Microbiome and pathogen interaction with the immune system. *Poult Sci.* 2020 Apr;99(4):1906–1913. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.12.011>. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32241470; PMCID: PMC7587753.
8. Егорова СА, Кафтырева ЛА, Помазанов ВВ. Современные тенденции развития устойчивости бактерий рода *SALMONELLA* к клинически значимым антибиотикам (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (5): 308–315. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-5-308-315>
9. EFSA and ECDC EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control), 2019: The European Union One Health 2018 Zoonoses Report. EFSA; 2019 №17(12). 276 p.

REFERENCES

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Salmonellosis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2019. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-salmonellosis.pdf
2. Sen' OM. Porwnania feature morphologic oznak fisiologica of wlasciwosci of virobnicho-kontrolnih stamp salmonel. *Veterinary biotechnology.* 2015; 27 (27): 263–272 [in Russian]. Available from: <http://vetbiotech.kiev.ua/volumes/JRN27/36.pdf>
3. Dokina AS, Dragich OA. Contamination of food with salmonella. *Sat. mat. LIV Stud. scientific-practical conf. Topical issues of science and economy: new challenges and solutions; 2020. State. agrarian University. Northern Trans-Urals (Tyumen).* pp. 55–62. [in Russian].
4. Ivanova DA, Salmonella as a cause of food poisoning. *Sat. works of scientific and practical. conf. scientific. society of students and graduate students. biol.-tech. fac. Problems of Biology, Animal Science and Biotechnology; 2020, Novosibirsk. state agrarian University: «Golden Ear».* pp. 210–213. [in Russian].
5. Rakov AV, Yakovlev AA, Kuznetsova NA. Interaction of *Salmonella enteritidis* and *Salmonella typhimurium* in the formed microbial association in an *in vitro* experiment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2019; 168 (7): 80–82. [in Russian]. Available from: <http://iramn.ru/journals/bbm/2019/7/680/>
6. Boyko OP, Sen OM, Boyko PK, Kurtyak BM, Pundyak TO, Sobko GV. Characterization of morphological traits and physiological properties of *Salmonella* strains isolated from birds and calves. *Scientific Bulletin of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology Name S.Z. Gzhitsky.* 2017; 78: 129–135. [in Russian]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika->

морфологических-признаков-и-физиологических-свойств-штаммов-salmonell-изолерованных-от-птиц-и-телят

7. Kogut MH, Lee A, Santin E. Microbiome and pathogen interaction with the immune system. *Poult Sci.* 2020 Apr;99(4):1906-1913. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.12.011>. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32241470; PMCID: PMC7587753.
8. Egorova SA, Kaftyreva LA, Pomazanov VV. Current trends in the development of resistance of bacteria of the genus SALMONELLA to clinically significant antibiotics (literature review). *Clinical laboratory diagnostics.* 2020; 65 (5): 308–315, [in Russian]. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-5-308-315>
9. EFSA and ECDC EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control), 2019: The European Union One Health 2018 Zoonoses Report. EFSA; 2019 № 17(12). 276 p.

COMPARATIVE ANALYSIS OF SUSCEPTIBILITY TO HIGH TEMPERATURES OF SALMONELLA STRAINS

Bubalo V. O.

Introduction. Today in the world there is a tendency towards an increase in the incidence of salmonellosis. As well as an increase in the proportion of antibiotic-resistant and various temperature regimes of the pathogen strains. This justifies the urgency of studying this problem, because bacteria of the genus *Salmonella* are the causative agents of acute infectious intestinal disease – salmonellosis.

The aim of the study. To give a comparative characteristic of the sensitivity of a number of *Salmonella* strains to the action of high temperatures of *Salmonella* strains. To study the degree of thermal resistance of *Salmonella* strains at different temperature conditions and exposure periods. One of the components of observations of the circulation of zoonotic *Salmonella* is the study of changes in their biological properties. One of such properties is the ability to evolve in the environment and the ability to adapt to its adverse conditions by changing the sensitivity of bacteria to temperature and the ability to acquire heat-resistant signs. One of these properties is high stability in the external environment and the ability to adapt to its unfavorable conditions and the sensitivity of bacteria to the action of high temperature conditions, and the ability to acquire thermoresistant signs.

Research objectives. Objectives of the study. To determine the ability of current and archival strains of salmonella to the action of the temperature factor and to compare their thermal sensitivity spectra.

Materials and methods. Materials and methods. The object of the study were 136 strains of salmonella obtained from the Museum of Pathogenic Microorganisms of the Laboratory of Medical Microbiology of the Institute of Epidemiology and Infectious Diseases LV Gromashevsky NAMS of Ukraine". Research methods: microbiological research methods, as well as statistical analysis of the results.

Results. The research results were processed using the licensed program «GraphPad Prism 6» and statistical methods 2-way ANOVA. The data were presented graphically. The significance of the changes was denoted by the symbol " * " – the probable difference at $p \leq 0.05$. It was found that the control strain of *Escherichia coli* ATCC 25922 was sensitive to all temperature conditions. The results of the study of susceptibility of *S. typhimurium* strains to the action of temperature in 70°C showed that on average 75 % of archival strains survived at one-minute exposure, 33,00 % – at 3 minutes of exposure 70°C, and up to 8,00 % at exposure of 10 minutes. The obtained results indicate an increase in heat resistance among *S. Typhimurium* strains isolated in 2006–2012 compared to those isolated in 1996–2005 due to increased adaptive potential of microorganisms and increased chances of survival of bacteria in adverse conditions. The change of sensitivity to the action of high temperatures of *Salmonella* due to the accumulation of a significant number of heat-resistant strains in the population has been established. An increase in the percentage of moderately sensitive to high temperature actual strains of *S. Typhimurium* and *S. Enteritidis* in comparison with archival strains is shown. Increased adaptability to high temperatures was found in both *S. Enteritidis* strains isolated from sick people and in salmonella strains of rare groups isolated from the environment. Topical strains of *S. Enteritidis* and salmonella strains of rare groups were the most heat-resistant. In the course of the study, the author showed an increase in the percentage of moderately sensitive to high temperature actual strains of *S. Typhimurium* and *S. Enteritidis* in comparison with archival strains. Current strains of *S. Enteritidis* and salmonella strains of rare groups were the most heat-resistant.

Conclusions. The change of the biological properties of salmonella due to the accumulation of a significant number of heat-resistant strains in the circulating population has been established. An increase in the proportion of moderately sensitive to high temperature actual strains of *S. Typhimurium* and *S. Enteritidis* in comparison with archival strains is shown. Increased adaptability to the action of high temperatures was found in both *S. Enteritidis* strains isolated from sick people and in *Salmonella* strains of rare groups isolated

from the environment. Topical strains of *S. Enteritidis* and salmonella strains of rare groups turned out to be the most heat-resistant. The results of studies to assess the sensitivity of Salmonella to high temperatures indicate changes in the genotype of bacteria and as the result of evolutionary changes aimed at preserving the genus.

KEY WORDS: salmonella, thermoresistance, biological properties

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Bubalo Volodymyr, Junior researcher, Post-graduate student, State Institution «Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases» of the National Academy of Sciences of Ukraine, M. Amosova str., 5, Kiev, Ukraine, 03038; e-mail: vol.byb@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0230-9354>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ВОЗДЕЙСТВИЮ ВЫСОКИХ ТЕМПЕРАТУР ШТАММОВ САЛЬМОНЕЛЛ

Бубало В. А.

Введение. Сегодня в мире наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости сальмонеллезом, а также увеличение доли устойчивых к антибиотикам и различных температурных режимов штаммов возбудителя. Это обосновывает актуальность изучения этой проблемы, поскольку бактерии рода *Salmonella* являются возбудителями острой инфекционной кишечной болезни сальмонеллеза.

Цель исследования. Сравнить чувствительность ряда штаммов сальмонелл к воздействию высоких температур. Изучить степени терморезистентности штаммов сальмонелл при различных температурных режимах и периодах экспозиции.

Задачи исследования. Определить способность актуальных и архивных сальмонелл к действию температурного фактора и сравнить их спектры термочувствительности.

Материалы и методы. Объектом исследования было 136 штаммов сальмонелл, полученных из музея патогенных для человека микроорганизмов лаборатории медицинской микробиологии ГУ «Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского АМН Украины». В работе использованы микробиологические методы исследования, статистический анализ полученных результатов.

Результаты. Установлено, что контрольный штамм *Escherichia coli* ATCC 25922 оказался чувствительным ко всем температурным режимам. Результаты исследования чувствительности штаммов *S. Typhimurium* к воздействию температуры в 70°C показали, что в среднем 75,00 % архивных штаммов выживало при сиюминутной экспозиции, 33,00 % – при 3 мин. экспозиции 70°C, и до 8,00 % – при экспозиции в 10 мин. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении термостойкости среди штаммов *S. Typhimurium*, выделенные 2006–2012 гг. по сравнению с выделенными в 1996–2005 гг. В результате повышения адаптационного потенциала микроорганизмов и роста шансов на выживание бактерий в неблагоприятных условиях установлено изменение чувствительности к действию высоких температур сальмонелл из-за накопления в популяции значительного количества терморезистентных штаммов. Показано увеличение части среднечувствительных к действию высокой температуры актуальных штаммов *S. Typhimurium* и *S. Enteritidis* по сравнению с архивными штаммами. Повышенная адаптационная способность к действию высоких температур обнаружена как у штаммов *S. Enteritidis*, выделенных от больных людей, так и у штаммов сальмонелл редких групп, выделенных из внешней среды. Актуальные штаммы *S. Enteritidis* и штаммы сальмонелл редких групп оказались наиболее терморезистентными. В процессе исследования автором было показано увеличение процента среднечувствительных к действию высокой температуры актуальных штаммов *S. Typhimurium* и *S. Enteritidis* по сравнению с архивными штаммами. Актуальные штаммы *S. Enteritidis* и штаммы сальмонелл редких групп оказались наиболее терморезистентными.

Выводы.

1. Установлено изменение биологических свойств сальмонелл из-за накопления в циркулирующей популяции значительного количества терморезистентных штаммов.

2. Показан рост доли среднечувствительных к действию высокой температуры актуальных штаммов *S. Typhimurium* и *S. Enteritidis* по сравнению с архивными штаммами.

3. Повышенная адаптационная способность к действию высоких температур обнаружена как у штаммов *S. Enteritidis*, выделенных от больных людей, так и у штаммов сальмонелл редких групп, выделенных из внешней среды.

4. Актуальные штаммы *S. Enteritidis* и штаммы сальмонелл редких групп оказались наиболее терморезистентными.

5. Полученные результаты исследований по оценке чувствительности сальмонелл к воздействию высоких температур указывают на изменения генотипа бактерий и являются следствием эволюционных изменений, направленных на сохранение вида.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сальмонелла, терморезистентность, биологические свойства

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Бубало Владимир Александрович, м. н. с., аспирант, государственное учреждение «Институт эпидемиологии та инфекционных болезней имени Л. В. Громашевского» Национальной академии наук Украины, ул. М. Амосова, 5, Киев, Украина, e-mail: vol.byb@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0230-9354>

Отримано: 08.01.2021 р.

Прийнято до друку: 08.02.2021 р.

ЗНАЧЕННЯ РОЗПОДІЛУ ПОКАЗНИКІВ ГУМОРАЛЬНОГО ТА КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ТА ЇХ РОЛЬ У ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ З ПОЗИЦІЇ СИСТЕМНОГО АНАЛІЗУ

*Чернуський В. Г., Попов М. М., Летяго Г. В., Говаленкова О. Л., Толмачова С. Р.,
Попова А. М.*

Бронхіальна астма належить до числа поширених захворювань у дітей різних вікових груп. За останні роки в усьому світі, в тому числі і в Україні, відзначається тенденція до її стійкого зростання. На сьогодні не визначено методів системної імунодіагностики, які б дозволили з високою діагностичною точністю ідентифікувати клінічні форми і ступені тяжкості перебігу БА, що надало б можливість більш повно розкрити патогенетичні механізми та індивідуалізувати підходи до лікування бронхіальної астми у дітей.

Метою даної роботи було вивчення ієрархії імунологічних показників в патогенетичній матриці, що дозволять визначити особливості клінічних форм і ступенів тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей на підставі системного аналізу.

Проведено комплексне клініко-імунологічне обстеження 176 дітей, хворих на БА, віком від 6 до 15 років. Для виявлення аутоімунного компонента використовували ліпополісахарідні антигени, одержані з гомологічних клітинно-тканьових структур трахеї, бронхів і легеневої тканини з секційних зразків бронхолегеневої системи від випадково загинувших дітей з I (0) групою крові через 2–4 години від моменту загибелі. Рівень аутоантитіл до ліпополісахарідних антигенів бронхолегеневої системи визначали з кількісним обчисленням показника аутоантитіл – Q_{Φ} .

В результаті дослідження вперше для поліпшення діагностики та диференціації клінічних форм і ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми з позицій системного аналізу був розроблений імунодіагностичний комплекс, показники якого враховували за ступенем відхилення від нормативу значень (t -критерію Стьюдента, $t = 1,96$) і їх розподілу в патогенетичній матриці. Такий підхід до ранжирування позицій імунологічних показників дозволив визначити особливості гуморальної та клітинної ланок імунітету, процесу апоптозу клітинно-тканьових структур бронхолегеневої системи та аутоімунного компонента в патогенезі бронхіальної астми у дітей, що відкриває підходи до індивідуалізації патогенетичної терапії при даному захворюванні.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бронхіальна астма, діти, системний аналіз, ранжування показників, апоптоз, аутоімунний компонент

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Чернуський В'ячеслав Григорович, д.мед.н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, пр-т Ювілейний, 52-А, Харків, Україна, 61153; e-mail: pediatrics@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>

Попов Микола Миколайович, д.мед.н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: mykola.m.porov@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

Говаленкова Ольга Львівна, к.мед.н., доцент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, пр-т Ювілейний, 52-А, Харків, Україна, 61153; e-mail: govalenkova@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6403-7625>

Летяго Ганна Володимирівна, к.мед.н., доцент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, пр-т Ювілейний, 52-А, Харків, Україна, 61153; e-mail: annalet@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>

Толмачова Світлана Рафаїлівна, к.мед.н., доцент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, пр-т Ювілейний, 52-А, Харків, Україна, 61153; e-mail: tolmachevasr@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6074-4114>

Попова Аліса Миколаївна, лікар-інтерн, Харківська медична академія післядипломної освіти, вулиця Амосова, 58, Харків, Україна, 61176

ВСТУП

Бронхіальна астма (БА) належить до числа поширених захворювань у дітей різних вікових груп. За останні роки в

усьому світі, в тому числі і в Україні, відзначається тенденція до її стійкого зростання [1, 3, 9, 10].

Відповідно до сучасних уявлень патогенез БА у дітей протікає як двофазний патологічний процес, перша фаза якого характеризується як рання алергічна відповідь, що реалізується в основному через тучні клітини/ базофіли і виробленням ними медіаторів: гістаміну, серотоніну, тканинних протеаз, гепарину, еозинофільного та нейтрофільного хемотаксичного фактора і ін. Друга фаза пізньої алергічної відповіді реалізується залученням в патологічний процес нейтрофілів, еозинофілів, тромбоцитів, Т- і В-клітин, фагоцитів (моноцити/макрофаги), що синтезують ліпідні медіатори LTC₄, LTD₄, LTE₄, ФАТ, тромбокساني, цитокіни ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-13, TNF α , GM-CSF, володіють бронхоспатичною і цитотоксичною дією на клітинно-тканьові структури бронхолегеневої системи [3, 4, 11].

У лабораторній імунодіагностиці БА у дітей існує набір методів для оцінки функціонального стану популяції Т-лімфоцитів і фагоцитуючих клітин. Ці тести не в повній мірі можуть виявляти зміни в різних відділах імунної системи у дітей, хворих на БА. У більшості випадків виявляють зниження реакцій Т-лімфоцитів, дисфункцію В-клітин і фагоцитів, які поєднуються з активацією їх ферментних систем. Багатьма авторами такі зміни розглядаються як імунодефіцитний стан при БА у дітей [1, 2, 3, 4, 11].

До теперішнього часу не розроблені методи системної імунодіагностики, які б дозволили з високою діагностичною точністю ідентифікувати клінічні форми і ступені тяжкості перебігу БА. У зв'язку з цим розробка підходів до імунодіагностики з використанням методів доказової медицини, є актуальною і надасть можливість більш повно розкрити патогенетичні механізми та індивідуалізувати підходи до лікування БА у дітей [3, 4, 6, 7, 8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою цього дослідження було вивчення ієрархії імунологічних показників в патогенетичній матриці, що дозволять визначити особливості клінічних форм і

ступенів тяжкості перебігу БА у дітей на підставі системного аналізу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне клініко-імунологічне обстеження 176 дітей, хворих на БА, віком від 6 до 15 років, в періоді загострення. Діагноз захворювання встановлювали згідно з протоколом і наказом МОЗ України від 08.10.2013 № 868. Виділено групи досліджуваних: за формою – неатопічна (НАБА) – 62 дитини, змішана (ЗМБА) – 50 дітей, атопічна (АТБА) – 64 дитини. По тяжкості перебігу захворювання у дітей хворих з НАБА: з легкою персистою – 24 (38,7 %), з середньотяжкою – 20 (32,3 %), тяжкою персистою – 18 (29%). У дітей з АТБА: з легкою персистою – 26 (40,6 %), з середньотяжкою – 22 (34,4 %), тяжкою персистою – 16 (25 %). У дітей зі ЗМБА: з легкою персистою – 10 (20 %), з середньотяжкою – 17 (34 %), тяжкою персистою – 23 (46 %).

Всім обстеженим проводили імунологічні дослідження, які включали визначення рівня загального JgE за допомогою імуоферментного аналізатора з використанням тест-системи фірми «Labodia» (Швейцарія).

Визначався спектр імуноглобулінів в сироватці крові класу А, М, G по Манчіні з співавт. (1978). Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) визначали методом преципітації в 3,75 %-му розчині поліетиленгліколю по Haskova (1978) [9]. Титр комплементу (С₀) в сироватці крові з урахуванням 50 % гемолізу визначали по Л. С. Резникової (1967). Компоненти комплементу С₁, С₂ і С_{3а} визначали методом радіальної імунодифузії (РІД) по Манчіні (2006) [5].

Для виявлення аутоімунного компонента використовували ліпополісахаридні антигени (ЛА), одержані з гомологічних клітинно-тканьових структур трахеї, бронхів і легеневої тканини з секційних зразків бронхолегеневої системи від випадково загинувших дітей з І (0) групою крові через 2–4 години від моменту загибелі за методом В.Д. Яковенко та співавт. (1984). Рівень аутоантитіл до ЛА бронхолегеневої системи з кількісним обчисленням показника аутоантитіл – Q_φ в нефелометричній реакції Уаньє в модифікації В.В. Квіркадзе з співавт. (1984). Визначення клітинної ланки

імунітету (CD19, CD3, CD4, CD8, CD95) проводили за допомогою моноклональних антитіл в реакції непрямой поверхневої імунофлюоресценції (2006).

Статистично нами вперше використана обробка, яка заснована на обліку середніх значень ознак (t-критерію Ст'юдента), та є адекватним методом аналізу, так як при вибірці досліджуваних показників на їх нормативність, було встановлено відсутність вибірок з ненормальним розподілом показників асиметрії і ексцесу, які обчислювалися для кожного показника. В такому випадку критерій t-Ст'юдента ($t = 1,96$) є найпотужнішим методом статистичного аналізу, що дозволило з високим ступенем точності застосовувати його значення для зіставлення впливу всіх досліджуваних факторів на патологічний процес, ступеня відхилення того чи іншого показника від нормативу і по відношенню один до одного незалежно від характеристики параметра і його величини за методом А. Н. Зосімов і В. П. Голіков (2000).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Після проведеного комплексного клініко-імунологічного обстеження 176 дітей, хворих на БА в періоді загострення отримані результати були ранжовані за ступенем відхилення від нормативу по значенням t-критерію Ст'юдента ($t = 1,96$; $p < 0,05$) всіх показників гуморального і клітинного імунітету і по відношенню один до одного незалежно від характеристики параметра і його величини за методикою А. Н. Зосімова, В. П. Голика (2003).

Ранжування ступеня відхилення від нормативу всіх показників гуморального і клітинного імунітету дає можливість оцінити особливості патогенезу БА у дітей.

У дітей хворих НАБА (рис. 1) з легким перебігом провідними імунними факторами патогенезу в порядку значимості були: збільшення ЦІК → збільшення CD95 →

збільшення С3 → збільшення ІgЕ. Отже, головним патогенетичним фактором ініціації НАБА у дітей є імунокомплексний процес, який здатний активувати гени апоптозу, що проявляється збільшенням CD95 моноклеарів, які несуть на своїй поверхні один з маркерів апоптозу. Роль реакціонової гіперчутливості знаходиться на 4 ранговому місці і є вторинною.

При переході легкого ступеня перебігу БА в середньотяжку, перша рангова п'ятірка показників залишається незмінною. Рангові зміни стосуються тільки другорядних ознак і то не всіх. При середньотяжкому перебігу БА знижується патогенетична роль ІgG (з 6-го рангу на 9-й) і підвищується значимість індексу CD4 / CD8 (з 10-го рангу на 6-й).

У дітей з важким перебігом НАБА перші п'ять рангових місць займають ті ж показники, що і у дітей з легким і середньотяжким перебігом захворювання. Це означає, що основні патогенетичні показники у хворих з різним ступенем важкості перебігу НАБА, є ідентичними і з трансформацією в більш тяжкий перебіг відбувається лише збільшення порушення виявлених патогенетичних механізмів.

У дітей хворих АТБА (рис. 2) виявлено, що провідна патогенетична п'ятірка параметрів мала наступне рангове положення: ІgЕ → ЦІК → С3 → CD95 → С₀ ($p < 0,05$). Ці дані вказують на те, що головним імунопатологічним фактором є реакціонова гіперчутливість (ІgЕ займає перший ранг). Одним з важливих факторів патогенезу є імунокомплексний процес (ЦІК) який сумісно з реакціоною гіперчутливістю бере участь у формуванні особливостей клінічного перебігу atopічної форми БА у дітей.

При трансформації легкого ступеня важкості atopічної форми БА в середньоважку, перша рангова п'ятірка показників залишається ідентичною при легкому ступені важкості як по набору ознак, так і по рангових місцях.

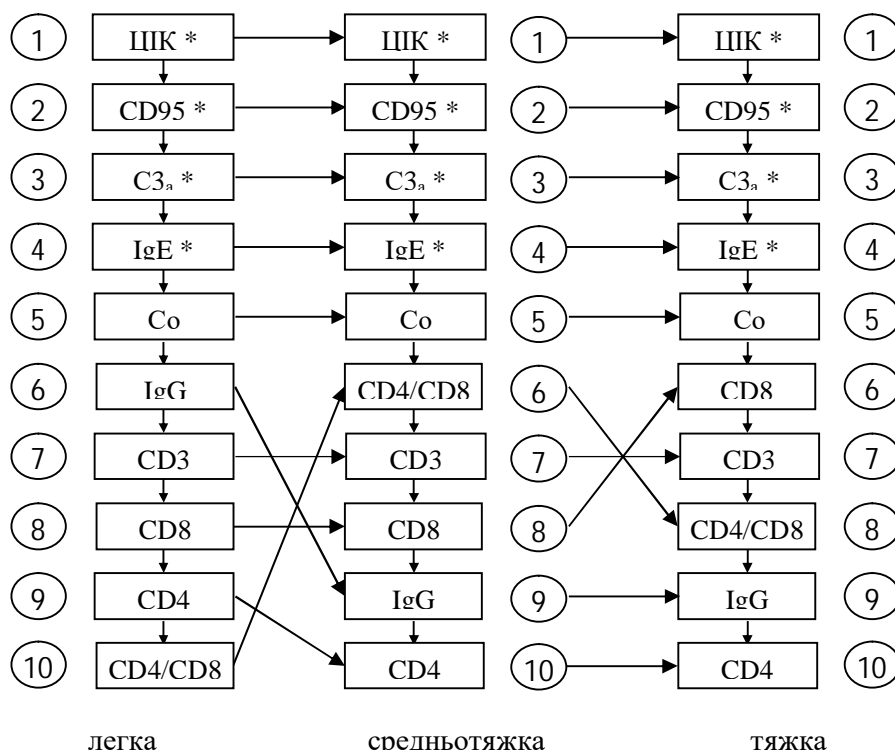


Рис. 1. Рейтингова оцінка ступеня відхилення від нормативу (t-критерій)

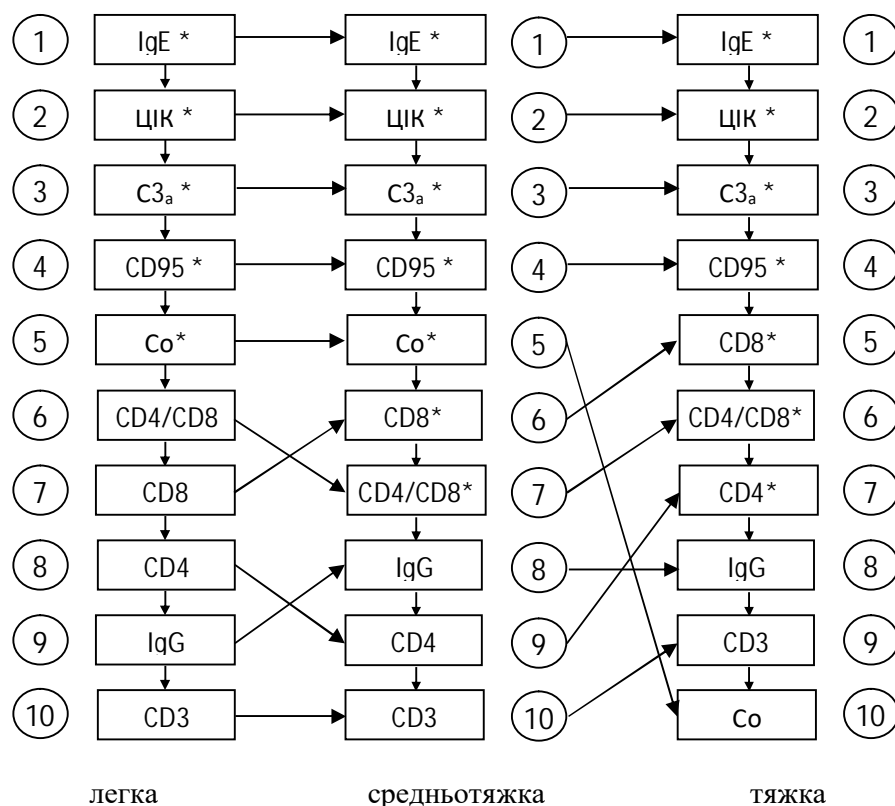


Рис. 2. Рейтингова оцінка ступеня відхилення від нормативу. (Т-критерій) показників імунітету у хворих АТБА, * – p < 0,05

Незначні рангові зміни стосуються CD4 / CD8 і CD4, які зпускаються за рангом на одне місце, а IgG і CD8, які, навпаки, підвищують свій ранг на одне місце. У хворих з тяжким ступенем важкості перша рангова п'ятірка залишається ідентичною легкому і середньотяжкому перебігу БА, підтверджуючи незалежність його від тяжкості перебігу захворювання. Серед другорядних змін при переході від середньотяжкого до тяжкого перебігу АТБА відзначається посилення патогенетичної значущості CD8 (на 1 ранг), CD4 / CD8 (на 1 ранг), CD3a (на 1 ранг), CD4 (на 2 рангу) і ослаблення C₀ (на 5 рангів).

У групі дітей хворих змішаною формою БА (рис. 3) провідні рангові положення склали наступні показники:

CD95 → ЦІК → IgE → C3a → C₀ (p < 0,05). Ці результати свідчать про те, що головною патогенетичною ланкою є збільшення CD95 – маркерів мононуклеарів, що несуть на своїй поверхні один з маркерів апоптозу, що може стати причиною посилення аутоімунного процесу в бронхолегеневій системі. Доповнює цю ланку патогенезу імуноклексний процес і реакціова гіперчутливість.

При переході до середньотяжкого перебігу змішаної форми БА в рангових патогенетичних показниках відбуваються деякі перестановки, які полягають в переході IgE з третього рангового місця на друге, а ЦІК - з другого на третє.

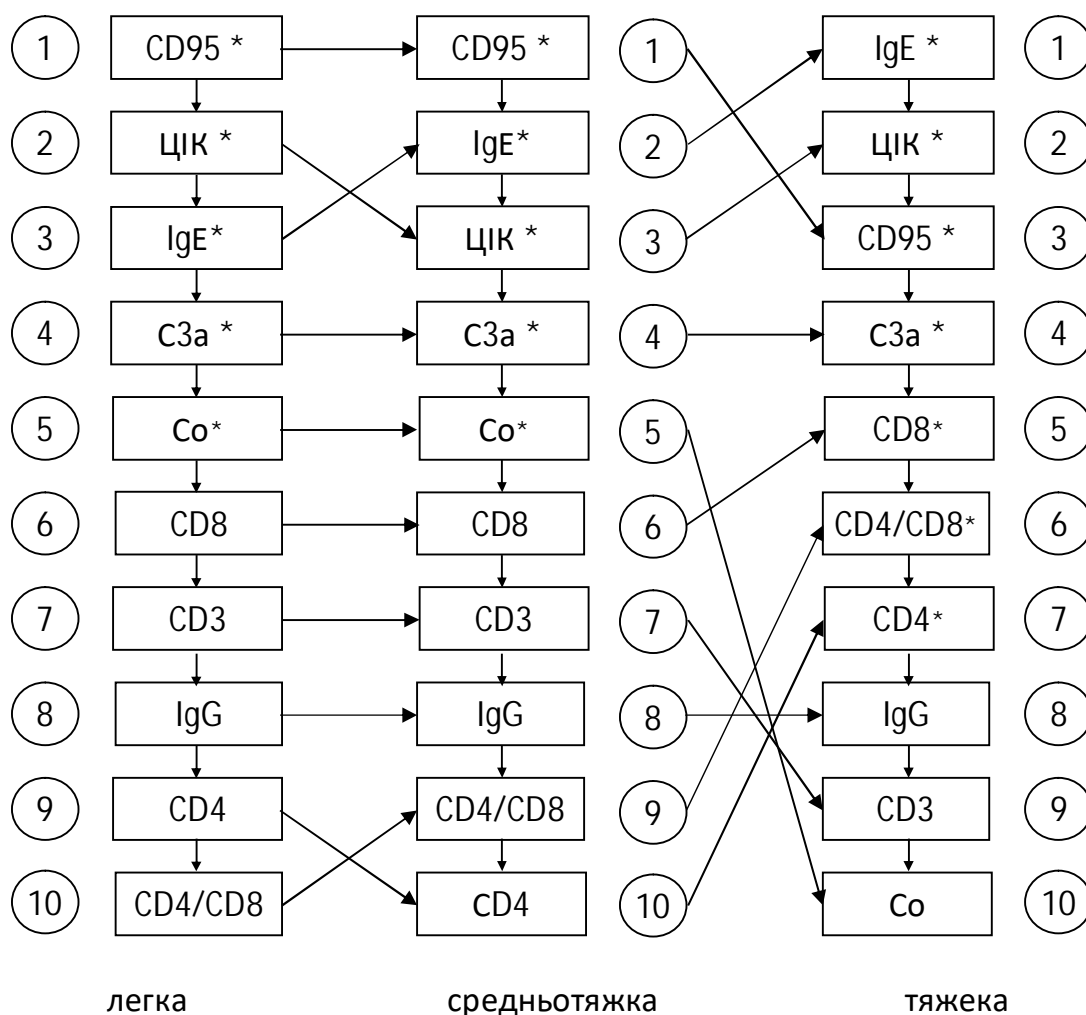


Рис. 3. Рейтингова оцінка ступеня відхилення від нормативу

(Т-критерій) показників імунітету у дітей хворих ЗМБА, * - $p < 0,05$

У дітей хворих ЗМБА з тяжким перебігом триває перебудова патогенетичної матриці захворювання. Вона полягає в деякому зниженні апоптозу клітинно-тканьових структур бронхолегеневої системи (CD95 переходить з першого на третє рангове місце) і посилення реакінової гіперчутливості (IgE займає перший ранг). Отже, при змішаній

формі БА по мірі зростання тяжкості захворювання посилюється роль реакінової гіперчутливості, яка при тяжкому перебігу стає провідною.

Проведений системний аналіз усього комплексу імунних параметрів дозволяє за допомогою нормованого критерію (t-критерію) визначити рангову структуру імунологічних показників у патогенезі клінічних форм БА у дітей (рис. 4).

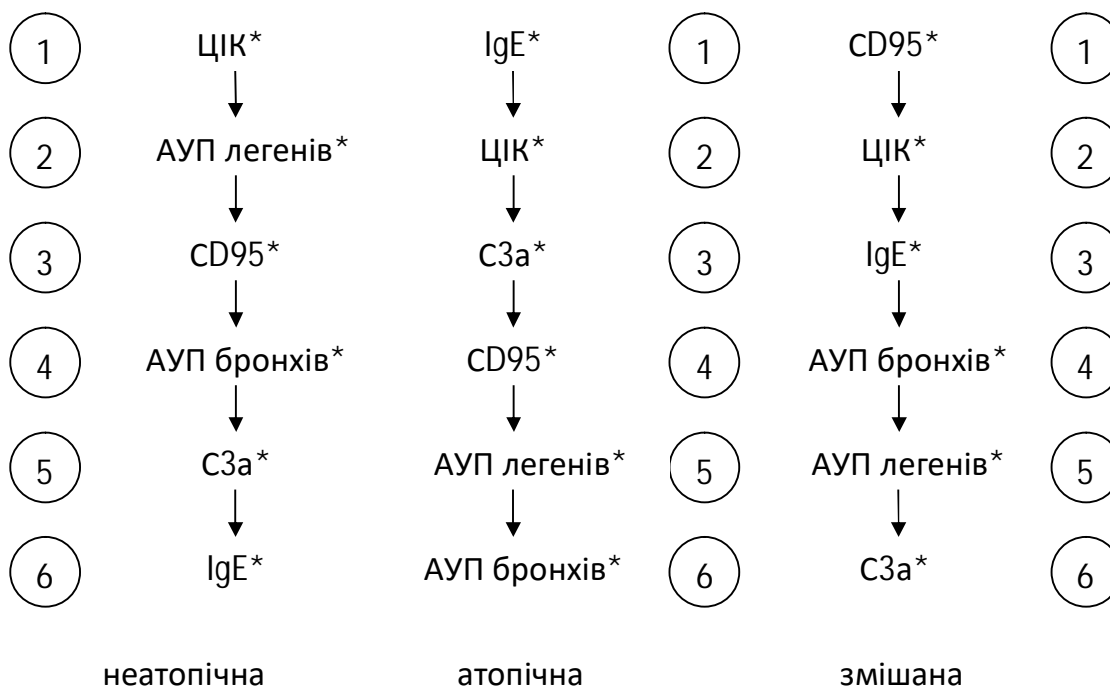


Рис. 4. Головні патогенетичні матриці патогенезу клінічних форм БА. АУП - автоімунний процес, * - $p < 0,05$

З рис. 4 видно, що при НАБА провідними патогенетичними механізмами є імуноконплексний процес і автоімунні реакції в бронхолегеневої системі. Реакінова гіперчутливість не грає істотної ролі і займає останнє рангове місце.

У дітей хворих АТБА в основі патогенетичної матриці лежить комбінація реакінової гіперчутливості і імуноконплексного процесу. На їх фоні йде розвиток клітинного апоптозу і аутосенсібілізація до клітинно-тканьових структур бронхолегеневої системи.

Звертають увагу виявлені відмінності в патогенезі неатопічної і атопічної форми

БА у дітей, так як провідні патогенетичні ознаки в їх патогенетичних матрицях займають зворотньо пропорційне місце.

У дітей із ЗМБА, патогенетичні показники займають як би проміжне місце в своїх характеристиках. Тому головною патогенетичною ланкою є комбінація імуноконплексного процесу і реакінової гіперчутливості. На цьому тлі відбувається посилений апоптоз клітинно-тканьових структур бронхолегеневої системи з включенням аутоімунних реакцій.

Таким чином, вперше на основі системного аналізу визначено рангова роль порушень функції імунних

механізмів і виділені специфічні характеристики цих порушень в патогенезі клінічних форм БА у дітей, що дозволить об'єктивно проводити діагностику та диференційну діагностику як клінічних форм, так і ступенів тяжкості перебігу захворювання та індивідуалізувати проведену терапію.

ВИСНОВКИ

1. Вперше за допомогою проведеного системного аналізу виявлені зміни рангових позицій імунологічних показників в патогенетичній матриці у дітей, хворих на БА.

2. Рангові позиції імунологічних показників дозволяють визначати особливості розвитку процесу апоптозу клітинно-тканьових структур бронхолегеневої системи і аутоімунного компонента в кожній клінічній формі, що визначає тяжкість перебігу і прогноз захворювання.

3. Рангові переміщення імунологічних показників в патогенетичній матриці дають можливість диференціювати клінічні форми і ступінь тяжкості перебігу захворювання, а також дозволяють оцінити ефективність проведеної терапії у дітей, хворих на бронхіальну астму.

REFERENCES

1. Майданик ВГ, Беш ЛВ, Колоскова ОК, Сміян ОІ. Бронхіальна астма у дітей: нові клінічні рекомендації. Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;12(1):28-42.
2. Фещенко ЮІ., Яшина ЛО., Бойко ДМ., Гаврисюк ВК., Крахмалова ОО., Матюха ЛФ., Мостовий ЮМ. [та ін.]. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах : Бронхіальна астма (Частина 1), Астма та алергія. 2020;2:5-26. <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2020-2-5-26>
3. Чернуский ВГ, Говаленкова ОЛ, Лetyаго АВ, Евдокимова ТВ. Концепция развития иммунопатологических механизмов при бронхиальной астме у детей. Медицина сьогодні і завтра. 2015;1(66): 56-61.
4. Чернуский ВГ, Попов НН, Лetyаго АВ, Говаленкова ОЛ, Евдокимова ТВ, Толмачова СР, Попова АН. Аутоиммунные реакции у детей с бронхиальной астмой индуцируемые гетерофильными антигенами микроорганизмов бронхолегочной системы. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2019;38:5-13. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-01>
5. Чернушенко Е.Ф, Когосова КС. (1978) Иммунологические исследования в клинике. Киев: Здоров'я, 160 с.
6. Anderson WC, Apter AJ, Dutmer CM. [et al]. Advances in asthma in 2016: Designing individualized approaches to management. J. Allergy Clin. Immunol. 2017; 140: 671–680. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.015>
7. Asamoah F, Kakourou A, Dhimi S. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic overview of systematic reviews. Clin. Transl. Allergy. 2017; 7: 25.
8. Ducharme FM, Jensen ME, Mendelson MJ. [et al]. Asthma Flare-up Diary for Young Children to monitor the severity of exacerbations. J. Allergy Clin. Immunol. 2016;137: 744–749. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.028>
9. Pedersen S. Asthma control in children: Is it important and can we measure it? Paediatr. Respir. Rev. 2016;17:36-8. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.08.009>
10. Prevention (2017 Update), 155. Available from: www.ginasthma.org.
11. Shilpa J., Patel and Stephen J. Asthma. Pediatrics in Review. 2019. 40 (11): 549–567. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0282>

THE SIGNIFICANCE OF THE DISTRIBUTION OF THE INDICATORS OF HUMORAL AND CELL IMMUNITY AND THEIR ROLE IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH THE POSITION OF SYSTEM ANALYSIS

Chernusky V. G., Popov N. N., Letyago A. V., Govalenkova O. L., Tolmacheva S. R., Popova A. N.

Bronchial asthma is one of the common diseases in children of different ages. In recent years, around the world, including in Ukraine, there is a trend towards its sustainable growth. To date, there are no methods of systemic immunodiagnosics that would allow with high diagnostic accuracy to identify clinical forms and

severity of asthma, which would allow more fully reveal the pathogenetic mechanisms and individualize approaches to the treatment of asthma in children.

The aim of this work was to study the hierarchy of immunological parameters in the pathogenetic matrix, which will determine the features of clinical forms and severity of asthma in children on the basis of systematic analysis.

A comprehensive clinical and immunological examination of 176 children with asthma aged 6 to 15 years. To detect the autoimmune component used lipopolysaccharide antigens obtained from homologous cell-tissue structures of the trachea, bronchi and lung tissue from sectional samples of the bronchopulmonary system from accidentally killed children with group I (0) blood 2–4 hours after death. The level of autoantibodies to lipopolysaccharide antigens of the bronchopulmonary system was determined by quantifying the autoantibody index – Qφ.

As a result of the study for the first time to improve the diagnosis and differentiation of clinical forms and severity of asthma from the standpoint of system analysis was developed immunodiagnostic complex, which took into account the degree of deviation from the norm values (Student's t-test, $t = 1.96$) and their distribution in pathogenetic matrix. This approach to ranking the positions of immunological parameters allowed to determine the features of humoral and cellular immunity, the process of apoptosis of cell-tissue structures of the bronchopulmonary system and the autoimmune component in the pathogenesis of asthma in children, which opens approaches to individualization of pathogenetic therapy.

KEY WORDS: bronchial asthma, children, system analysis, ranking of indicators, apoptosis process, autoimmune component

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Chernuskiy Viacheslav, MD, PhD, Full Prof., V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Yuvileinyi Avenue, 52-a, Kharkiv, Ukraine, 61153, e-mail: pediatrics@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>

Popov Mykola, MD, PhD, Full Prof., V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

Hovalenkova Olha, MD, PhD, Assoc. Prof., V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Yuvileinyi Avenue, 52-a, Kharkiv, Ukraine, 61153, e-mail: govalenkova@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6403-7625>

Letiaho Hanna, MD, PhD, Assoc. Prof., V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Yuvileinyi Avenue, 52-a, Kharkiv, Ukraine, 61153, e-mail: annalet@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>

Tolmachova Svitlana, MD, PhD, Assoc. Prof., V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Yuvileinyi Avenue, 52-a, Kharkiv, Ukraine, 61153, e-mail: tolmachevasr@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6074-4114>

Popova Alisa, intern doctor, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova Street, 58, Kharkiv, Ukraine, 61176

ЗНАЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ПОЗИЦИИ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА

Чернуский В. Г., Попов Н. Н., Летяго А. В., Говаленкова О. Л., Толмачева С. Р., Попова А. Н.

Бронхиальная астма относится к числу распространенных заболеваний у детей разных возрастных групп. За последние годы во всем мире, в том числе и в Украине, отмечается тенденция к ее устойчивому росту. На сегодняшний день не определены методы системной иммунодиагностики, позволяющие с высокой диагностической точностью идентифицировать клинические формы и степени тяжести бронхиальной астмы, что дало бы возможность более полно раскрыть патогенетические механизмы и индивидуализировать подходы к лечению БА у детей.

Целью данной работы было изучение иерархии иммунологических показателей в патогенетической матрице, что позволило бы определить особенности клинических форм и степеней тяжести течения бронхиальной астмы у детей на основании системного анализа.

Проведено комплексное клиничко-иммунологическое обследование 176 детей, больных бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 15 лет. Для выявления аутоиммунного компонента использовали липополисахаридные антигены, полученные из гомологичных клеточно-тканевых структур трахеи, бронхов и легочной ткани из секционных образцов бронхолегочной системы от случайно погибших детей с I (0) группой крови через 2–4 часа с момента гибели. Уровень аутоантител

к липополисахаридным антигенам бронхолегочной системы определяли количественным исчислением показателя аутоантител – Q_{ϕ} .

В результате исследования впервые для улучшения диагностики и дифференциации клинических форм и степеней тяжести бронхиальной астмы с позиций системного анализа был разработан иммунодиагностический комплекс, показатели которого учитывали по степени отклонения от норматива значений (t-критерий Стьюдента, $t = 1,96$) и их распределения в патогенетической матрице. Такой подход к ранжированию позиций иммунологических показателей позволил определить особенности гуморального и клеточного звеньев иммунитета, процесса апоптоза клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы и аутоиммунного компонента в патогенезе бронхиальной астмы у детей, что открывает подходы к индивидуализации патогенетической терапии при данном заболевании.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма, дети, системный анализ, ранжирование показателей, процесс апоптоза, аутоиммунный компонент

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернуский Вячеслав Григорьевич, д.мед.н., профессор, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, пр-т Юбилейный, 52-А, Харьков, Украина, 61153, e-mail: pediatrics@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>

Попов Николай Николаевич, д.мед.н., профессор, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: mykola.m.porov@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

Говаленкова Ольга Львовна, к.мед.н., доцент, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, пр-т Юбилейный, 52-А, Харьков, Украина, 61153, e-mail: govalenkova@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6403-7625>

Летяго Анна Владимировна, к.мед.н., доцент, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, пр-т Юбилейный, 52-А, Харьков, Украина, 61153, e-mail: annalet@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>

Толмачова Светлана Рафаиловна, к.мед.н., доцент, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, пр-т Юбилейный, 52-А, Харьков, Украина, 61153, e-mail: tolmachevasr@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6074-4114>

Попова Алиса Николаевна, врач-интерн, Харьковская медицинская академия последипломного образования, улица Амосова, 58, Харьков, Украина, 61176

*Отримано: 18.12.2020 р.
Прийнято до друку: 08.02.2021 р.*

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕТІОЛОГІЇ ТА АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ ПРОВІДНИХ ЗБУДНИКІВ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Дмитрієв Д. В., Назарчук О. А., Бабіна Ю. М., Столярчук О. В.

Резюме. Проблема лікування та профілактики післяопераційних гнійних ускладнень в абдомінальній хірургії у наш час залишається надзвичайно актуальною. Це пов'язано зі зростанням числа складних операцій із застосуванням сучасних технологій, збільшенням об'єму та тривалості оперативних втручань, станом антибіотикорезистентності на даний час.

Мета роботи – дослідити структуру провідних збудників періопераційних інфекційних ускладнень у пацієнтів з хірургічною патологією та вивчення їх антибіотикочутливості.

Матеріали та методи – В роботі наведені дані мікробіологічного дослідження в період 2014–2017 рр., яке охопило 576 хворих, середній вік $45 \pm 10,5$ рр., які знаходились на лікуванні у відділеннях хірургії та ВАІТ медичних закладів третинного рівня Вінницької області. Проводилось мікробіологічне дослідження матеріалів зібраних від пацієнтів (забір виділень, рідини під час дренивання поверхневих і глибоких хірургічних ран). З одержаного біологічного матеріалу було проведено виділення чистої культури збудника з його ідентифікацією за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями згідно загальноприйнятих мікробіологічних методик та з використанням автоматичного бактеріологічного аналізатора «Vitek» (Франція). Та було проведено порівняння профілю чутливості найбільш значущих збудників до сучасних антибіотиків.

Результати. Згідно результатів дослідження, виявлено, що до найпоширеніших збудників хірургічних ранових інфекцій належать умовнопатогенні бактерії *E.coli* (22,0 %), *S.aureus* (19,0 %), *S.epidermidis* (13,0 %), *E.faecalis* (15 %), *P.aeruginosa* (10,0 %), *A.baumannii* (11,3 %). Аналіз чутливості до антибіотиків різних класів досліджуваних штамів домінуючих збудників періопераційних інфекційних ускладнень показав, що найбільшою протимікробною активністю володіли β -лактамі антибіотики – меропенем (75-100%), цефепім (65–100 %) та фторхінолонові хіміотерапевтичні засоби. Дещо нижчу протимікробну активність було встановлено для цефалоспоринов III покоління (70-85%), амоксициліну-клавуланату (40–75 %), аміноглікозидів (тобраміцин – 80 %, амікацин – 40 %). Визначено високий рівень резистентності більшості грам (-) мікроорганізмів до ампіциліну-сульбактаму, цефалоспоринов I-II поколінь у різних співвідношеннях. Показано резистентність *S.aureus* до азитроміцину, кларитроміцину.

Висновки. Високе поширення мультирезистентних ізолятів збудників (грампозитивних (золотистий стафілокок, ентерококи), грамнегативних збудників (ешерихії, клебсієли, ентеробактери, ацинетобактерії, псевдомонади) підкреслює необхідність проведення у хірургічних відділеннях динамічного мікробіологічного моніторингу, та використання альтернативних протимікробних препаратів тільки з обов'язковим урахуванням їх клінічної ефективності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: антибіотики, антибіотикорезистентність, хірургія, рана, інфекція

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Дмитрієв Дмитро Валерійович, д.мед.н., проф. кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, вулиця Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21018, завідувач відділення анестезіології, інтенсивної терапії КНП ВОКВЕЦ ВОР, e-mail: dmytrodmytriiev@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6067-681X>

Назарчук Олександр Адамович, д.мед.н., доцент кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, вулиця Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21018, e-mail: nazarchukoa@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7581-0938>.

Бабіна Юліана Миколаївна, аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, вулиця Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21018, e-mail: ulianababina1989@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4399-5178>.

Столярчук Олександр Володимирович, к.мед.н., доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, вулиця Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21018, e-mail: alex21018@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8447-2632>

АКТУАЛЬНІСТЬ

Проблема лікування та профілактики післяопераційних гнійних ускладнень в абдомінальній хірургії у наш час залишається надзвичайно актуальною. Це пов'язано зі зростанням числа складних операцій із застосуванням сучасних технологій, збільшенням об'єму та тривалості оперативних втручань, зростанням травматичності тканин, крововтрати, які сприяють розвитку післяопераційних інфекційних ускладнень. Розповсюджене використання антибіотиків широкого спектру дії впливає на бактеріальну флору, викликаючи селекцію резистентної популяції мікроорганізмів з локуса інфекції або ендогенної мікрофлори пацієнта [1]. Післяопераційні ранові інфекції (SSI) у дорослих відносять до ускладнень, які виникають протягом 30 днів після хірургічного втручання і сприяють підвищенню післяопераційної захворюваності та смертності [2]. Інфекційні ускладнення важких хірургічних патологій становлять 15 % всіх інфекцій, пов'язані з наданням медичної допомоги з тривалим часом госпіталізації та збільшенням витрат на антибіотикотерапію [3].

Найбільш частими причинами інфекційних ускладнень є такі мікроорганізми: золотистий стафілокок (*S. aureus* 15–20 %), грамнегативні бактерії, коагулазо-негативні стафілококи, *Enterococcus spp.* і *Escherichia coli* (*E. coli*) [4]. З них метицилін-резистентний *S. Aureus* (MRSA) являє собою 50 % госпітальних інфекцій в Сполучених Штатах Америки та у Європі, і на даний час є збудником, стійким до антибіотикотерапії, та важко піддається лікуванню [5].

Центри з контролю та профілактики захворювань в США класифікують SSI на три основні категорії: 1) поверхневі інфекції, локалізовані на шкірі, підшкірній клітковині, які локально характеризуються почервонінням, болем, локально підвищеною температурою і набряком, супроводжуються виділенням гною при хірургічному розкритті; 2) глибокі інцизійні інфекції, які впливають на м'язи і фасції з формуванням абсцесів та вимагають хірургічного висічення глибоких країв рани; 3) інфекції органів черевної порожнини або анатомічних просторів, які вимагають

хірургічного втручання у місцях, відмінних від місця первинного розрізу [6].

МЕТА

Мета – дослідження етіологічної структури провідних збудників періопераційних інфекційних ускладнень у пацієнтів з хірургічною патологією та вивчення їх антибіотикочутливості.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Характеристика обстежених пацієнтів. Дослідження було проведено в період 2014–2017 рр. та охопило 576 пацієнтів (спів відношення чоловіків: жінок – 2:1,7) віком від 18 до 87 років (середній вік $45 \pm 10,5$ рр.), які знаходились на лікуванні у відділеннях хірургії та АІТ Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова. До дослідження залучали пацієнтів з клінічно діагностованою рановою інфекцією в періопераційному періоді з приводу різних хірургічних втручань (защемлені грижі – 28,3 %, гостра кишкова непрохідність – 14,6 %, перфоративна виразка шлунка і дванадцятипалої кишки – 5,7 %, гострий апендицит – 22,8 %, гострий холецистит – 13,5 %, гострий панкреатит – 15,1 %). Кожний пацієнт, включений до дослідження, надав письмову інформовану згоду. Дослідження проводили відповідно до загальноприйнятих біоетичних норм, регламентованих Гельсінкською Декларацією Всесвітньої медичної асоціації.

Дослідження складалось з двох частин: проведення ретроспективного аналізу (2014–2016 рр.) та проспективного (2017 р.) дослідження результатів мікробіологічних досліджень етіології інфекційних ускладнень та антибіотикочутливості мікроорганізмів.

Мікробіологічне дослідження оцінка. В якості матеріалу для мікробіологічного дослідження від пацієнтів виконували забір виділень, рідини під час дренивання поверхневих і глибоких хірургічних ран. З одержаного біологічного матеріалу було проведено виділення чистої культури збудника з його ідентифікацією за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями згідно загальноприйнятих мікробіологічних методик та з використанням автоматичного бактеріологічного аналізатора «Vitec» (Франція).

Протимікробну активність антимікробних засобів до виділених клінічних штамів мікроорганізмів досліджували стандартним диско-дифузійним та методом послідовних серійних розведень із визначенням мінімальних інгібуючої (МІК) та бактерицидної (МБЦК) концентрацій відповідно до методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів №» (Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р.). Чутливість штамів вивчали до захищених пеніцилінів (ампіцилін-сульбактам, амоксицилін-клавуланат); карбапенемів (меропенем); цефалоспоринів I (цефазолін), II (цефуроксім) III (цефтріаксон, цефтазидим) та IV (цефепім) поколінь; аміноглікозидів (стрептоміцину, гентаміцину, амікацину, тобраміцину); фторхінолонів (норфлукса-цину, офлукса-цину, ципрофлуксацину, ломефлуксацину, левофлуксацину, моксіфлуксацину, гатіфлуксацину) та ін. Згідно критеріїв інтерпретації результатів вивчення чутливості відповідного виду збудника, їх

клінічні ізоляти поділяли на чутливі, помірно резистентні та резистентні [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене мікробіологічне дослідження (2014–2017 рр.) дозволило встановити етіологічну структуру та чутливість ізолятів мікроорганізмів до антибіотиків. Так, у 2014 р. від обстежених з хірургічними рановими інфекціями (n = 114), включених до дослідження, з глибокими інцизіями (n = 50) та з глибокими абдомінальними інфекціями (n = 64) було виділено 995 штамів бактерій. Встановлено, що найпоширенішими серед збудників періопераційних інфекційних ускладнень були *Staphylococcus aureus* (15,0 %), *Pseudomonas aeruginosa* (14,0 %), *Escherichia coli* (11,3 %), *Acinetobacter baumannii* (11,0 %). Значно рідше виділяли умовнопатогенні мікроорганізми *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris* (рис. 1).

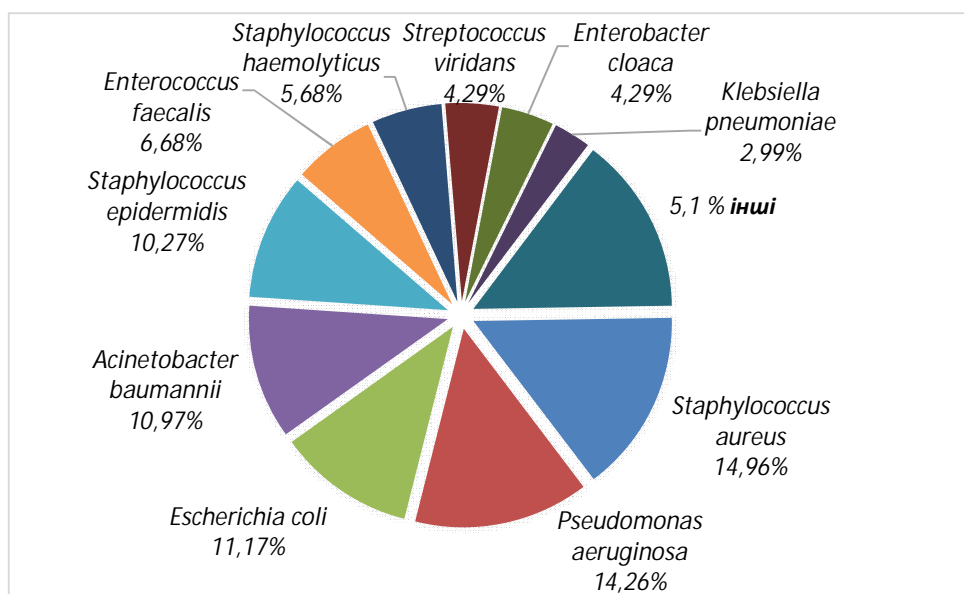


Рис. 1. Етіологічна структура збудників періопераційних інфекційних ускладнень 2014 р. (у %)

В результаті мікробіологічних обстежень у 2015 р. від пацієнтів (n = 280) було виділено 1114 ізолятів мікроорганізмів, які

мали етіологічне значення в спричиненні періопераційних ускладнень. Аналіз засвідчив, що етіологічна структура

інфекцій в післяопераційному періоді, також, була представлена численними видами умовнопатогенних мікроорганізмів: *E. coli* (22,0 %), *S. aureus* (19,0 %), *S. epidermidis* (13,0 %), *E. faecalis* (15 %), *P. aeruginosa* (10,0 %), *A. baumannii* (10,0 %).

Частка інших (*P. mirabilis*, неферментуючі грамнегативні палички, *K. pneumoniae*, *Citrobacter spp.*, *P. mirabilis*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. vulgaris*) була менше представлена до 1–2 % (рис. 2).

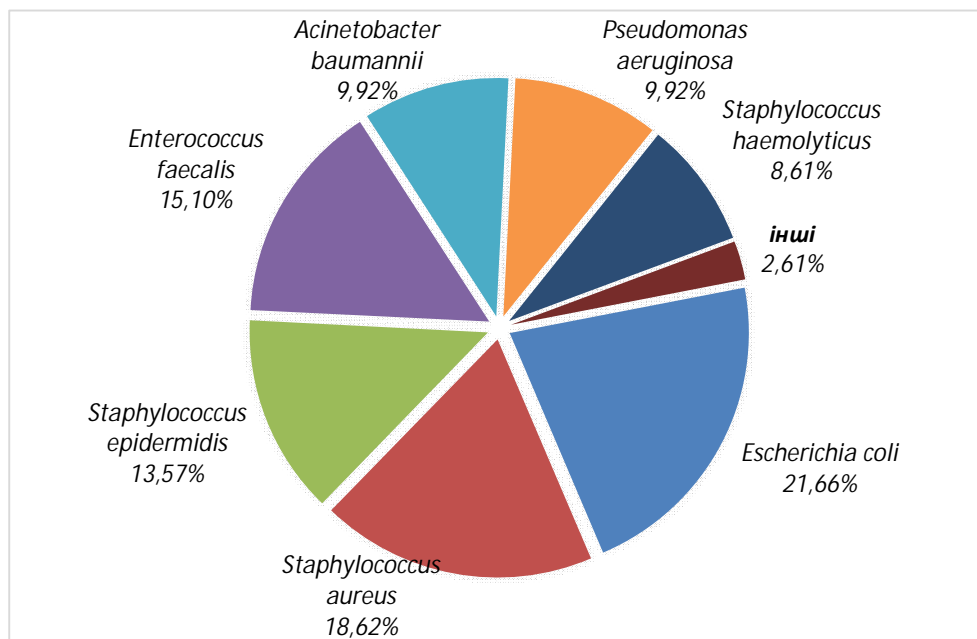


Рис. 2. Етіологічна структура збудників періопераційних інфекційних ускладнень 2015 р. (у %).

За 2016 р. було виділено 902 бактеріальних штамів від пацієнтів ($n = 104$), включених до дослідження. Найбільш поширеними умовнопатогенними мікроорганізмами, яких виділяли від пацієнтів з інфекційними ускладненнями в ранньому післяопераційному періоді, були грамнегативні (*E. coli* (23,0 %)) та грампозитивні мікроорганізми (*S. aureus* (20,0 %), *E. faecalis* (16,0 %), *S. epidermidis* (16,0 %), *Staphylococcus haemolyticus* (10,0 %)). З гнійних виділень від хворих було виділено неферментуючі грамнегативні палички *A. baumannii* (11,0 %) та *P. aeruginosa* (9,92 %). Частота появи інших грамнегативних мікроорганізмів (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*,

Citrobacter spp., *E. cloacae*, *E. aerogenes*) не перевищувала 1–2 %; (рис. 3).

В результаті проспективного дослідження від пацієнтів ($n = 78$) з інфекційними ускладненнями у 2017 р. було виділено 506 ізолятів бактерій. Найвищу частоту появи було встановлено для штамів *S. aureus* (28,0 %), *S. epidermidis* (19,0 %), *E. coli* (16,0 %), *E. faecalis* (15,0 %), *S. haemolyticus* (10,0 %). Серед збудників відзначали зниження частоти появи умовнопатогенних мікроорганізмів *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter spp.*, *P. mirabilis*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. vulgaris* (менше 1–2 %); (рис. 4).

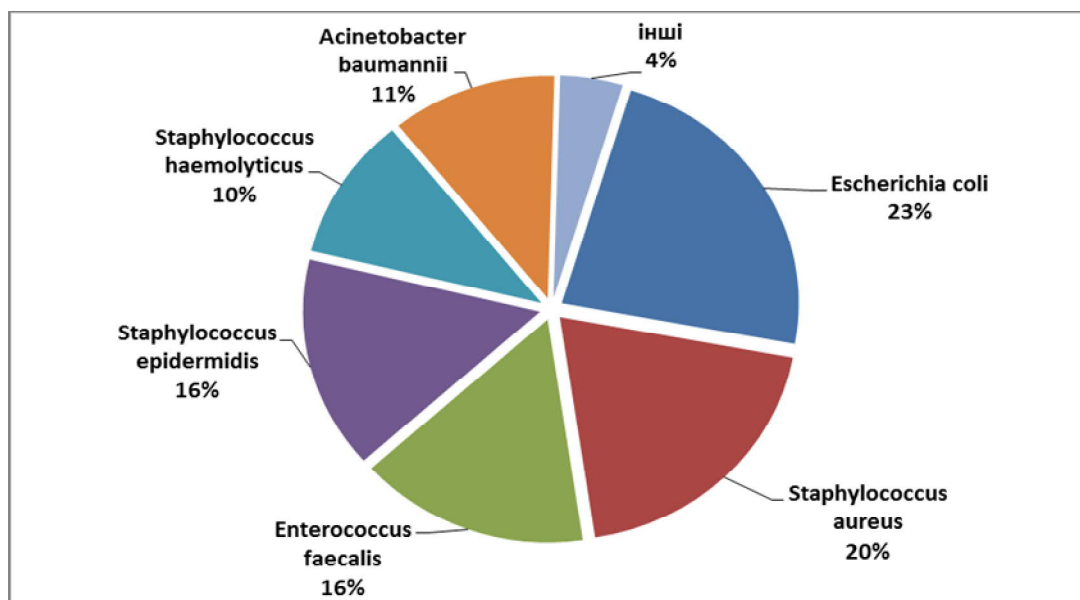


Рис. 3. Етіологічна структура збудників періопераційних інфекційних ускладнень 2016 р. (у %).

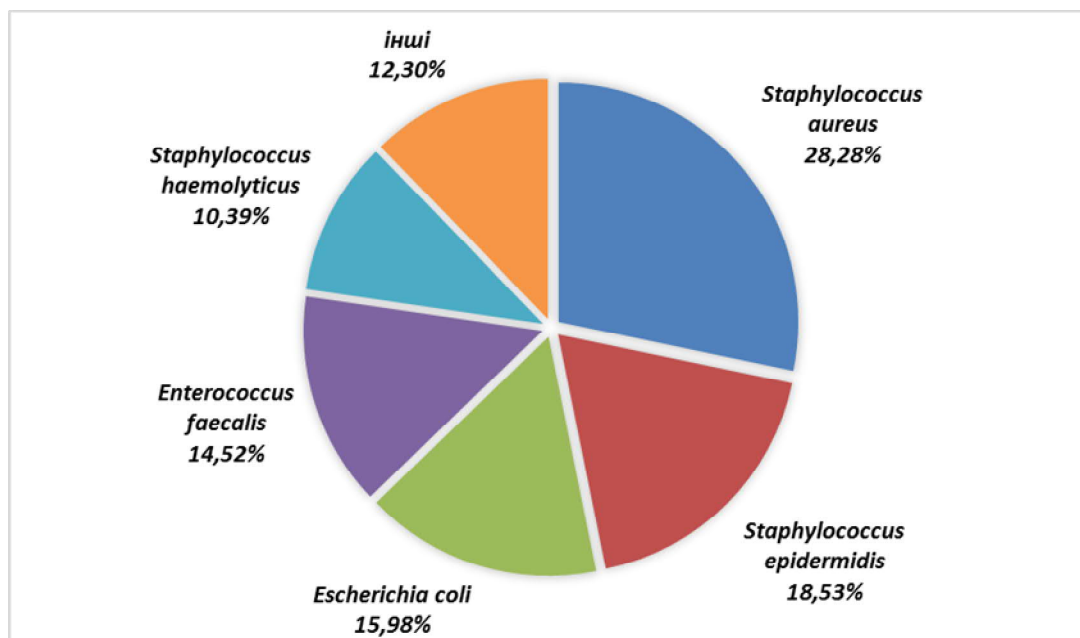


Рис. 4. Етіологічна структура збудників періопераційних інфекційних ускладнень 2017 р. (у %).

Проведене дослідження антибіотикочутливості клінічних штамів провідних мікроорганізмів, виділених від хворих з хірургічною патологією, які знаходились на лікуванні у хірургічних відділеннях та відділенні АІТ засвідчило варіабельну чутливість мікроорганізмів.

На основі даних мікробіологічного дослідження було встановлено, що у 2014–2017 рр. в етіологічній структурі післяопераційних інфекційних ускладнень серед пацієнтів, прооперованих з приводу хірургічної патології, найбільш поширеними були умовнопатогенні мікроорганізми *E. coli* (11–23,0 %), *S. aureus* (15,0–28,0 %),

S.epidermitis (10–18,53 %), *E.faecalis* (6.68–16,3 %), *A. baumannii* (2,0–10,97 %), *P. aureginosa* (2,3–14,26 %). При динамічному порівнянні етіологічної структури збудників, виділених від пацієнтів у післяопераційний період було

прослідковано тенденцію до зниження частоти виділення грам (-) збудників (*A. baumannii*, *P. aureginosa*) та стійкого виділення грам (+) штамів *S. aureus*, *S. epidermidis* (19,0 %), *E. faecalis*; (рис. 5).

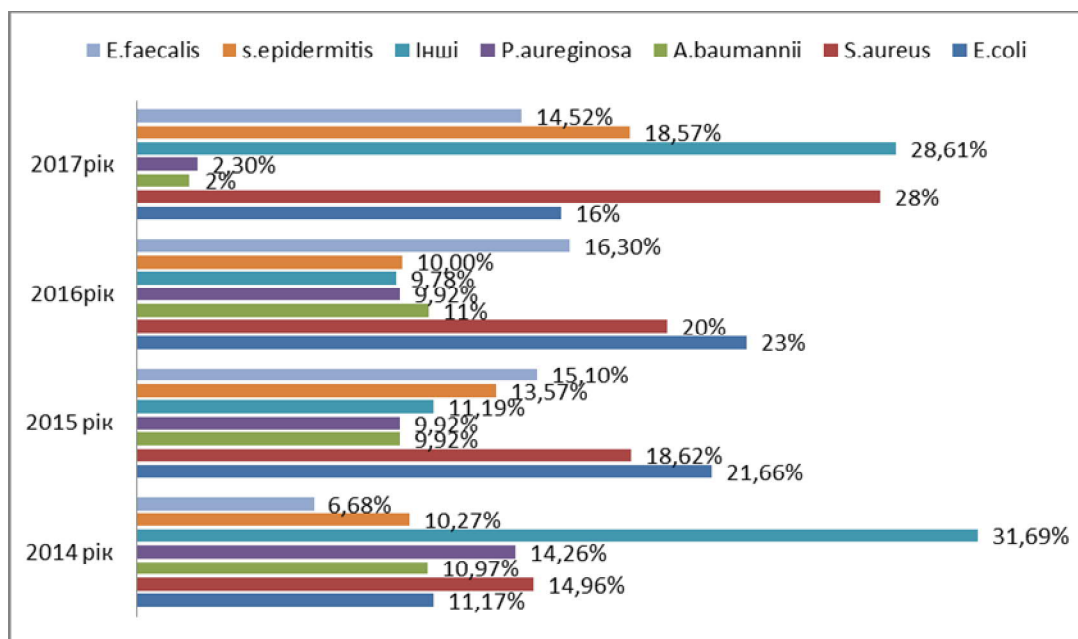


Рис. 5. Динаміка етіологічної структури збудників періопераційних інфекційних ускладнень за 2014-2017 р. (у %).

В результаті дослідження встановлено високу чутливість виділених штамів *E.coli* до амікацину (93 %), цефоперазону (70 %), цефтріаксону (63 %), меронему (75 %). Знижену чутливість даний збудник продемонстрував до амоксициліну (31 %), доксицикліну (21 %). Високою резистентністю ізоляти кишкової палички володіли до гентаміцину (12 %), моксифлоксацину (6 %). (рис. 6А).

Грампозитивні збудники інфекційних ускладнень *S.aureus* володіли високою чутливістю до амікацину (100 %), ванкоміцину (100 %), доксицикліну (79 %), левофлоксацину (86 %), ципрофлоксацину (84 %), цефтазидиму (71 %). Проте, знижену чутливість золотистого стафілокока реєстрували до цефотаксиму (33 %), цефепіму (24 %). Показано низькі показники чутливості до лінкоміцину (0 %) (рис. 6В).

Ізоляти *A.baumannii* володіли вираженою чутливістю до амікацину (64 %), доксицикліну (88 %), цефотаксиму (70 %). Низьку їх чутливість було встановлено до фторхінолонових та цефалоспоринових антимікробних засобів – левофлоксацин (5%), цефоперазон (9 %), цефепім (3 %), ципрофлоксацин (4 %). Неefективними щодо ацинетобактерій виявились амоксицилін-клавуланат (0 %), моксифлоксацин (0 %), ампіцилін (0 %) (рис. 6 С)

Клінічні штами *P.aureginosa* виявились чутливими до цефтазидиму (100 %), цефотаксиму (73 %), ципрофлоксацину (70 %); менш чутливими до амікацину (53 %), цефепіму (29 %), левофлоксацину (28 %), доксицикліну (20 %). Резистентність встановлено до амоксициліну, захищеного клавуланатом (0 %). (рис. 6D).

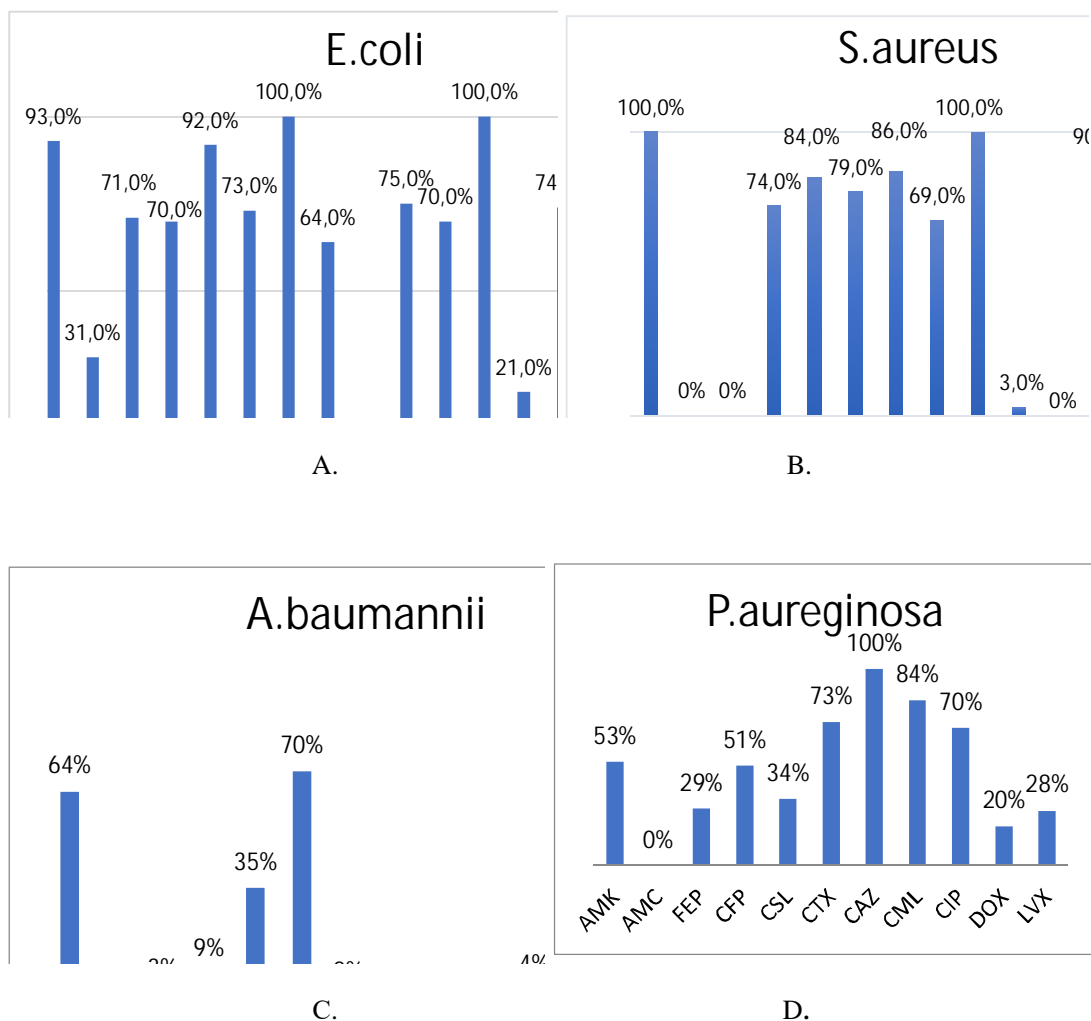


Рис. 6. Характеристика чутливості клінічних штамів провідних збудників *E.coli* (A), *S.aureus* (B), *A.baumannii* (C), *P.aereginosa* (D) до антибіотиків, у % (в 2014 р); AMK – амікацин; AMC – амоксицилін-клавуланат; AZM – азитроміцин; CAZ-цефтазидим; CFP – цефоперазон; CIP – ципрофлоксацин; CLR – кларитроміцин; CTX – цефотаксим; CRO – цефтриаксон; CXM – цефуроксим; FEP – цефепіму; DOX – доксициклін; LVX – левофлоксацин; MEM – меропенем; NOR – норфлоксацин; TOB – тобраміцин; VAN – ванкоміцин; GEN – гентаміцин; MFX-моксифлоксацин ; LIN- лінкоміцин.

Дослідження антибіотикочутливості клінічних штамів провідних збудників інфекційних ускладнень в динаміці продемонстрували високу ефективність аміноглікозидних (тобраміцин – 100%, амікацин – 100%), карбапенемного антибіотиків (меропенем – 100%), амоксициліну-клавуланату (94%) щодо *E.coli* у 2017 р. Так, за даними профілю антибіотикочутливості було встановлено високу протимікробну активність щодо виділених штамів *E.coli* у цефалоспоринів

(цефепім – 92%, цефоперазон – 91%, цефтриаксон – 100%, цефтазидим – 75%) та фторованих хінолонів другого покоління (ципрофлоксацин – 90%, норфлоксацин – 81%). При цьому відзначали значно нижчу чутливість ізолятів ешерихій до левофлоксацину (62%), що незначно знизилась в порівнянні з показниками 2014 р. Визначили низькі показники чутливості *E.coli* до доксицикліну (66%), цефотаксиму (0%), цефуроксиму (0%) (рис. 7А).

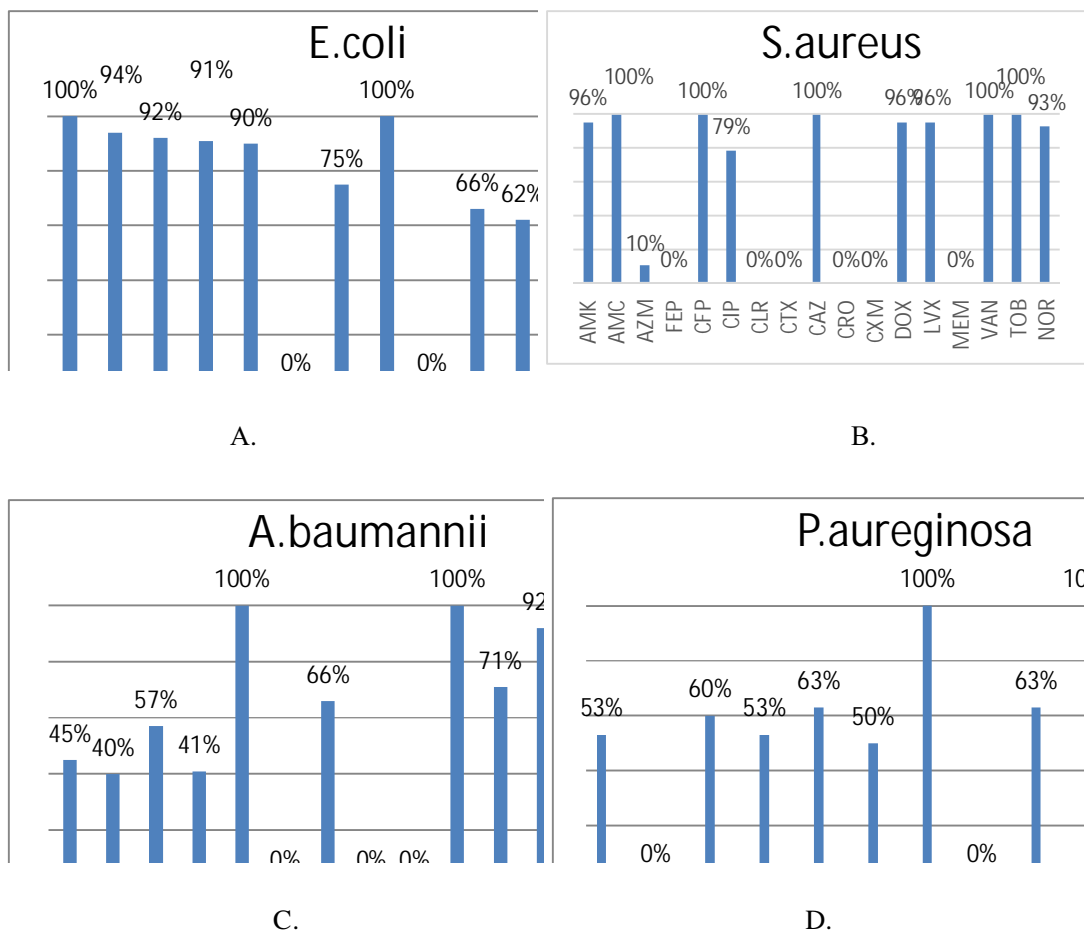


Рис. 7. Характеристика чутливості клінічних штамів провідних збудників *E.coli* (A), *S.aureus* (B), *A.baumannii* (C), *P.aureginosa* (D) до антибіотиків у % (в 2017 р); AMK – амікацин; AMC – амоксицилін-клавуланат; AZM – азитроміцин; CAZ-цефтазидим; CFP – цефоперазон; CIP – ципрофлоксацин; CLR – кларитроміцин; CTX – цефотаксим; CRO – цефтриаксон; CXM – цефуросим; FEP – цефепіму; DOX – доксициклін; LVX – левофлоксацин; MEM – меропенем; NOR – норфлоксацин; TOB – тобраміцин; VAN – ванкоміцин; GEN - гентаміцин

Серед хірургічних пацієнтів досліджувані штами грампозитивного збудника інфекцій *S. aureus* характеризувалися високою чутливістю до амікацину (96%), амоксицикліну (100%), азитроміцину (100%), цефоперазону (100%), цефтазидиму (100%), доксицикліну (96%), левофлоксацину (96%), ванкоміцину (100%), тобраміцину (100%), норфлоксацину (93%). При цьому встановлено знижену чутливість до ципрофлоксацину (79%). Визначили також, неефективну протистафілокову активність цефепіму (0%), кларитроміцину (0%), цефотаксиму (0%), цефтриаксону (0%), цефуросиму (0%), меропенему (0%) (рис. 7B).

Неферментуючі грамнегативні бактерії *P. aureginosa* володіли високою чутливістю до меропенему (100%), норфлоксацину (100%), цефтазидиму (100%), тобраміцину (75%). Спостерігали зниження чутливості *P. aureginosa* до амікацину (53%), цефепіму (60%), цефоперазону (53%), ципрофлоксацину (63%), левофлоксацину (63%). Встановлена резистентність псевдомонад до амоксициліну, захищеного клавуланатом (0%) та доксицикліну (0%) (рис. 7D).

Умовнопатогенний мікроорганізм *A. baumannii* володів чутливістю до доксицикліну (100%), ванкоміцину (100%), тобраміцину (95%), ципрофлоксацину (100%), меропенему (92%). Доведена

низька чутливість даного збудника до амікацину (45 %), амоксициліну-клавуланату (40 %), цефепіму (57 %), цефоперазону (41 %), цефтазидиму (66 %), левофлоксацину (71 %). Ізоляти *A. baumannii* були стійкими до ряду цефалоспоринових антибіотиків (цефотаксим, цефтріаксон, цефуроксим – 0 %) та норфлоксацину (0 %) (рис. 7С).

ОБГОВОРЕННЯ

Знання чутливості та резистентності до антибіотиків бактерій, виділених від пацієнтів з інфекційними ускладненнями ділянки хірургічного втручання, має важливе значення для оптимізації комплексного підходу до протимікробної профілактики та антибіотикотерапії під час хірургічного лікування та в післяопераційному періоді. Вивчення стану антибіотикочутливості провідних збудників періопераційних інфекційних ускладнень дозволяє суттєво раціоналізувати вибір правильної тактики антимікробної терапії для уникнення появи мультирезистентних властивостей у мікроорганізмів та їх поширення у лікарняному середовищі. Хоча поява резистентних штамів є природним явищем, якого не можна уникнути, нераціональна антибіотикотерапія призводить до формування з резистентних штамів цілих популяцій мікроорганізмів із стійкими властивостями. Загальновідомо, що хірургічні відділення та відділення інтенсивної терапії належать до осередків з високим ризиком поширення мультирезистентних штамів у лікувальних закладах, що підкреслює необхідність дослідження та проведення постійного моніторингу чутливості клінічних штамів збудників інфекційних ускладнень [7].

Згідно результатів дослідження, доведено, що до найпоширеніших збудників хірургічних ранових інфекцій належать умовнопатогенні бактерії *E. coli* (22,0 %), *S. aureus* (19,0 %), *S. epidermidis* (13,0 %), *E. faecalis* (15 %), *P. aeruginosa* (10,0 %), *A. baumannii* (11,3 %). Аналіз чутливості до антибіотиків різних класів досліджуваних штамів домінуючих збудників пері операційних інфекційних ускладнень показав, що найбільшою протимікробною активністю володіли β-лактамі антибіотики (меропенем (75–100 %), цефепім (65–100 %) та фторхінолонові хімотерапевтичні засоби.

Дещо нижчу протимікробну активність було встановлено для цефалоспоринів III покоління (70–85 %), амоксициліну-клавуланату (40–75 %), аміноглікозидів (тобраміцин – 80 %, амікацин – 40 %). Визначено високий рівень резистентності більшості грам (-) мікроорганізмів до ампіциліну-сульбактаму, цефалоспоринів I-II поколінь у різних співвідношеннях. Показано резистентність *S. aureus* до азитроміцину (0 %), кларитроміцину (3–8 %).

Високе поширення мультирезистентних ізолятів збудників підкреслює необхідність проведення у хірургічних відділеннях динамічного мікробіологічного моніторингу. На основі даних мікробіологічного дослідження доцільно проводити перегляд та можливу модифікацію стартової терапії, з урахуванням виду і чутливості виділеного збудника. Дані мікробіологічного дослідження можуть слугувати обґрунтуванням зміни режиму антибактеріальної терапії та використання альтернативних протимікробних препаратів тільки з обов'язковим урахуванням їх клінічної ефективності [9].

Таким чином, знання динаміки етіологічної структури післяопераційних інфекційних ускладнень, спектру антимікробної дії антибіотиків і здійснення моніторингу антибіотикорезистентності збудників ранової інфекції є основою правильного застосування антимікробних препаратів у клініці, коректного проведення антибіотикопрофілактики у ранній передопераційний період.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з періопераційними інфекційними ускладненнями доведено етіологічне значення умовнопатогенних мікроорганізмів, серед яких провідна роль належить грамнегативним (*E. coli* (23,0 %)), грампозитивним мікроорганізмам (*S. aureus* (20,0 %), *E. faecalis* (16,0 %), *S. epidermidis* (16,0 %), *Staphylococcus haemolyticus* (10,0 %)), а також неферментуючим грамнегативним паличкам *A. baumannii* (11,0 %) та *P. aeruginosa* (9,92 %).

2. Антибіотиками для лікування хірургічних ранових інфекцій, які володіли найбільшою протимікробною активністю стали β-лактамі антибіотики (меропенем (75–100 %), цефепім (65–100 %) та фторхінолонові хімотерапевтичні засоби.

Дещо нижчу протимікробну активність було встановлено для цефалоспоринів III покоління (70–85 %), амоксициліну-клавуланату (40–75 %), аміноглікозидів (тобраміцин – 80 %, амікацин – 40 %).

3. Високе поширення мультирезистентних ізолятів збудників (грампозитивних (золотистий стафілокок, ентерококи), грамнегативних мікроорганізмів (ешерихії, клебсієли, ентеробактери, ацинетобактерії, псевдомонади) підкреслює необхідність проведення у хірургічних та відділеннях інтенсивної терапії динамічного мікробіологічного моніторингу етіології та властивостей мікроорганізмів.

4. При динамічному порівнянні етіологічної структури післяопераційних збудників з 2014 р. по 2017 р. продемонстровано тенденцію до зниження частоти виділення грам (-) збудників (*A. baumannii*, *P. aureginosa*) та стійкого виділення грам (+) штамів *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*. Що свідчить про покращення профілактики та лікування внутрішньолікарняної інфекції та потребу в своєчасному та правильному проведенні антибіотикопрофілактики у ранній передопераційний період.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Конфлікт інтересів відсутній.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004; 10(12): 122-129. <https://doi.org/10.1038/nm1145>. PMID: 15577930.
2. Watanabe A, Kohnoe S, Shimabukuro R. *et al.* Risk factors associated with surgical site infection in upper and lower gastrointestinal surgery. *Surgery today.* 2008; 38: 404–412. <https://doi.org/10.1007/s00595-007-3637-y>
3. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *The Journal of Hospital Infection.* 2008; 70(2):3-10. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(08\)60017-1](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(08)60017-1)
4. Cristea OM, Zlatian OM, Dinescu SN, et al. A Comparative Study on Antibiotic Resistance of Klebsiella Strains from Surgical and Intensive Care Wards. *Current Health Sciences Journal.* 2016; 42(2):169-179. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.42.02.09>
5. Dulon M, Haamann F, Peters C, Schablon A, Nienhaus A. MRSA prevalence in European healthcare settings: a review. *BMC Infectious Diseases.* 2011; 11:138. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-138>
6. Awad SS. Adherence to surgical care improvement project measures and post-operative surgical site infections. *Surgical Infections.* 2012; 13(4); 234-237. <https://doi.org/10.1089/sur.2012.131>.
7. Călina D, Docea AO, Rosu L, et al. Antimicrobial resistance development following surgical site infections. *Molecular Medicine Reports.* 2017;15(2):681-688. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.6034>.
8. Палій ГК, Назарчук ОА, Назарчук ГГ, Палій ДВ, Кордон ЮВ, Гончар ОО, Береза БМ, Олійник ДП, Задерей НВ. Дослідження чутливості збудників гнійно-запальних захворювань до сучасних антимікробних препаратів. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 2014; 1: 52–57. http://lorlife.kiev.ua/2014/2014_1_52.pdf.
9. Десятерик ВІ, Котов ОВ, Теліга ПГ, Савченко ТІ. Фрагмент Всеукраїнського дослідження чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів хворих з інтраабдомінальною хірургічною інфекцією. *Клінічна хірургія.* 2011; 6: 38 – 40. <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/issue/view/37/6-2011>.

REFERENCES

1. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004; 10 (12): 122–129. doi: 10.1038/nm1145. PMID: 15577930.
2. Watanabe A, Kohnoe S, Shimabukuro R. *et al.* Risk factors associated with surgical site infection in upper and lower gastrointestinal surgery. *Surgery today.* 2008; 38: 404–412. <https://doi.org/10.1007/s00595-007-3637-y>
3. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *The Journal of Hospital Infection.* 2008; 70 (2): 3–10. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(08\)60017-1](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(08)60017-1)
4. Cristea OM, Zlatian OM, Dinescu SN, et al. A Comparative Study on Antibiotic Resistance of Klebsiella Strains from Surgical and Intensive Care Wards. *Current Health Sciences Journal.* 2016; 42 (2): 169–179. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.42.02.09>

5. Dulon M, Haamann F, Peters C, Schablon A, Nienhaus A. MRSA prevalence in European healthcare settings: a review. *BMC Infectious Diseases*. 2011; 11:138. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-138>
6. Awad SS. Adherence to surgical care improvement project measures and post-operative surgical site infections. *Surgical Infections*. 2012; 13 (4); 234–237. <https://doi.org/10.1089/sur.2012.131>
7. Călina D, Docea AO, Rosu L, et al. Antimicrobial resistance development following surgical site infections. *Molecular Medicine Reports*. 2017;15(2):681–688. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.6034>
8. Nazarchuk AA, Nazarchuk GG, Paliy DV, Gonchar OO, Bereza BN., Oliynyk DP, Zaderey NV. The research of pathogens' sensitivity to modern antimicrobial medicines at purulent inflammatory diseases. *Journal of ear, nose and throat diseases*. 2014; 1: 52–57. http://lorlife.kiev.ua/2014/2014_1_52.pdf
9. Desyateryk VI, Kotov OV, Teliga PG, Savchenko TI. Fragment of the all—ukrainian investigation of the microflora sensitivity to antibacterial preparations in the patients, suffering intraabdominal surgical infection. *Klinichna khirurgiia*.2011; 6: 38 – 40. URL: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/issue/view/37/6-2011>

STUDY OF ETIOLOGY AND ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF LEADING PATHOGENS OF POSTOPERATIVE INFECTIOUS COMPLICATIONS

Dmytriiev D. V., Babina Y. M., Nazarchuk O. A., Stolyarchuk A. V.

Summary. The problem of treatment and prevention of postoperative purulent complications in abdominal surgery in our time remains extremely urgent. This is due to an increase in the number of complex operations using modern technologies, an increase in the volume and duration of surgical interventions, as well as current antibiotic resistance problems.

Objective: to study the structure of the leading causative agents of perioperative infectious complications in patients with surgical pathology and study their antibiotic sensitivity.

Materials and methods - 576 patients, the average age of 45 ± 10.5 years, took part in the investigation, who were treated in the departments of surgery and intensive care unit of medical institutions of Vinnitsa region. A microbiological study of materials collected from patients was carried out (selection of secretions, fluid during drainage of superficial and deep surgical wounds). From the obtained biological material, a pure culture of the pathogen was isolated with its identification by morphological, tinctorial, cultural and biochemical properties according to generally accepted microbiological methods and using the Vitec automatic bacteriological analyzer (France). And a comparison was made of the profile of the sensitivity of the most significant pathogens to modern antibiotics.

Results. According to the results of the study, it was revealed that the most common pathogens of surgical wound infections include opportunistic bacteria *E.coli* (22.0 %), *S.aureus* (19.0 %), *S.epidermidis* (13.0 %), *E .faecalis* (15 %), *P.aeruginosa* (10.0 %), *A.baumannii* (11.3 %). An analysis of the sensitivity to antibiotics of various classes of studied strains of the dominant causative agents of perioperative infectious complications showed that β -lactam antibiotics (meropenem (75–100 %), cefepime (65–100 %) and fluoroquinolones chemotherapeutic agents had the greatest antimicrobial activity. A slightly lower antimicrobial activity was found for third generation cephalosporins (70–85 %), amoxicillin-clavulanate (40–75%), aminoglycosides (tobramycin – 80 %, amikacin – 40 %). A high level of resistance of most grams of (-) microorganisms to ampicillin-sulbactam, cephalosporins of I–II generations in different ratios was determined. *S.aureus* resistance to azithromycin, clarithromycin is shown.

Conclusions: the high prevalence of multiresistant isolates of pathogens (gram-positive (*Staphylococcus aureus*, enterococci), gram-negative pathogens (*Escherichia*, *Klebsiella*, enterobacteria, acinetobacteria, pseudomonads) emphasizes the need for dynamic microbiological monitoring in the surgical departments and the use of alternative antimicrobial drugs only.

KEY WORDS: antibiotics, antibiotic resistance, surgery, wound, infection

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dmytro Dmytriiev, MD, PhD, Dr.med.science, professor of Department of anesthesiology and intensive care, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov, 56, Vinnitsia, Ukraine, 21018, Chief of anesthesiology, ICU and pain medicine department, Vinnitsa regional clinical endocrinology center, e-mail:dmytrodmytriiev@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6067-681X>

Oleksandr Nazarchuk, MD, PhD, Dr.med.science, ass. professor of Department of Microbiology, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov, 56, Vinnitsia, Ukraine, 21018, e-mail: nazarchukoa@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7581-0938>.

Yuliana Babina, PhD student of Department of anesthesiology and intensive care, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov, 56, Vinnytsia, Ukraine, 21018, e-mail: ulianababina1989@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4399-5178>.

Oleksandr Stoliarchuk, MD, PhD, ass. professor of Department of anesthesiology and intensive care, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov, 56, Vinnytsia, Ukraine, 21018, e-mail: alex21018@gmail.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8447-2632>

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТИОЛОГИИ И АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВЕДУЩИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Дмитриев Д. В., Назарчук А. А., Бабина Ю. Н., Столярчук А. В.

Резюме. Проблема лечения и профилактики послеоперационных гнойных осложнений в абдоминальной хирургии в наше время остается чрезвычайно актуальной. Это связано с ростом числа сложных операций с применением современных технологий, увеличением объема и продолжительности оперативных вмешательств, проблемами антибиотикорезистентности в настоящее время.

Цель работы – исследовать структуру ведущих возбудителей периоперационных инфекционных осложнений у пациентов с хирургической патологией и изучения их антибиотикочувствительности.

Материалы и методы. В работе приведены данные обследования в период 2014–2017 гг., которое охватило 576 больных, средний возраст $45 \pm 10,5$ гг., которые находились на лечении в отделениях хирургии и ОАИТ медицинских учреждений третичного уровня Винницкой области. Проводилось микробиологическое исследование материалов собранных от пациентов (забор выделений, жидкости во время дренирования поверхностных и глубоких хирургических ран). Из полученного биологического материала было проведено выделение чистой культуры возбудителя с его идентификацией по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам согласно общепринятых микробиологических методик и с использованием автоматического бактериологического анализатора «Vites» (Франция). И было проведено сравнение профиля чувствительности наиболее значимых возбудителей к современным антибиотикам.

Результаты. Согласно результатам исследования, выявлено, что к наиболее распространенным возбудителям хирургических раневых инфекций относятся условно-патогенные бактерии *E. coli* (22,0 %), *S. aureus* (19,0 %), *S. epidermidis* (13,0 %), *E. faecalis* (15 %), *P. aeruginosa* (10,0 %), *A. baumannii* (11,3 %). Анализ чувствительности к антибиотикам различных классов исследуемых штаммов доминирующих возбудителей периоперационных инфекционных осложнений показал, что наибольшей противомикробной активностью обладали β -лактамы антибиотики (меропенем (75–100 %), цефепим (65–100 %) и фторхинолоны химиотерапевтические средства. Несколько ниже противомикробная активностью была установлена для цефалоспоринов III поколения (70–85 %), амоксициллин-клавуланата (40–75 %), аминогликозидов (тобрамицин – 80 %, амикацин – 40 %). Определен высокий уровень резистентности большинства грам (-) микроорганизмов к ампициллину-сульбактама, цефалоспоринов I–II поколений в разных соотношениях. Показано резистентность *S. aureus* к азитромицину, кларитромицину.

Выводы. Высокое распространение мультирезистентных изолятов возбудителей (грамположительных (золотистый стафилококк, энтерококки), грамотрицательных возбудителей (эшерихии, клебсиеллы, энтеробактеры, ацинетобактерии, псевдомонады) подчеркивает необходимость проведения в хирургических отделениях динамического микробиологического мониторинга и использования альтернативных противомикробных препаратов только с обязательным учетом их клинической эффективности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотики, антибиотикорезистентность, хирургия, рана, инфекция

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитриев Дмитрий Валерьевич, д.мед.н., проф. кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, улица Пирогова, 56, Винница, Украина, 21018, заведующий отделением анестезиологии, интенсивной терапии КНП ВОКВЕЦ ВОР, e-mail: dmytrodmytriiiev@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6067-681X>

Назарчук Александр Адамович, д.мед.н., доцент кафедры микробиологии Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, улица Пирогова, 56, Винница, Украина, 21018, e-mail: nazarchukoa@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7581-0938>.

Бабина Юлиана Николаевна, аспирант кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, улица Пирогова, 56, Винница, Украина, 21018, e-mail: ulianababina1989@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4399-5178>.

Столярчук Александр Владимирович, к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, улица Пирогова, 56, Винница, Украина, 21018, e-mail: alex21018@gmail. ; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8447-2632>

Отримано: 16.12.2020 р.

Прийнято до друку: 05.02.2021 р.

ЛІКУВАННЯ, РЕАБІЛІТАЦІЯ ТА ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ ОПЕРОВАНИХ З ПРИВОДУ УСКЛАДНЕНЬ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Кравець О. В., Шевченко В. П., П'ятикоп Г. І., Гресько І. Я.

Вступ. Одним із ускладнень цукрового діабету (ЦД) є синдром діабетичної стопи (СДС), який розвивається у 6–11 % хворих та у 40–70 % із них потребує хірургічного лікування. Різні види ампутацій та обширні некретомії призводять до перерозподілу навантаження на стопу із розвитком порушень її опорної функції та деформації. У результаті виникає підґрунтя для розвитку гнійно-некротичних процесів, знижується якість життя хворих. Реабілітація є важливою складовою післяопераційного лікування. Вона повинна проводитися як у стаціонарі, так і на амбулаторному етапі лікування та є важливим заходом у профілактиці ускладнень та покращенні якості життя хворих.

Мета. Провести аналіз результатів лікування хворих з гнійно-некротичними ускладненнями (ГНУ) СДС, яким у комплекс лікування були включені післяопераційні реабілітаційні заходи.

Матеріали та методи. Вивчені результати лікування 128 хворих прооперованих з приводу ГНУ СДС. Обстеження та лікування проводилися згідно стандартів. На амбулаторному етапі 45 хворим була проведена комплексна реабілітація із застосуванням комплексу фізичних вправ у поєднанні із фізіотерапевтичними методами лікування. Визначення ступеню деформації стопи проводили за допомогою плантографії та рентгенографії кісток стопи. Динаміку показників якості життя досліджували, використовуючи опитувальник Manchester–Oxford foot questionnaire (MOXFQ).

Результати та обговорення. Отримані результати показали, що за умов проведення реабілітаційного лікування, через 6 місяців у основній групі кількість ускладнень була меншою ніж у групі порівняння на 12,6 %, а через один рік – на 25 %. Дослідження якості життя з використанням опитувальника MOXFQ через 6 місяців після реабілітації показало достовірну різницю показників ($p < 0,05$) групи порівняння та основної групи за шкалами біль та соціальна взаємодія та в цілому MOXFQ-індексу, що свідчить про позитивний ефект застосованого реабілітаційного лікування на якість життя хворих. У той же час через рік достовірності різниці показників за усіма шкалами та MOXFQ-індексу основної групи та групи порівняння не виявлено, не дивлячись на кращі абсолютні цифри. Отриманий результат вказує на необхідність проведення повторних курсів реабілітаційних заходів у комплексі лікування.

Висновки. Лікування хворих із ускладненнями СДС має бути органозберігаючим та комплексним. Лікування повинне включати реабілітаційні заходи спрямовані на відновлення рухової функції і опороздатності стопи для попередження її деформації. Застосування реабілітаційного лікування дозволяє знизити кількість ускладнень у післяопераційному періоді та покращити якість життя хворих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: синдром діабетичної стопи, гнійно-некротичні ускладнення, оперативне лікування, реабілітація, якість життя

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Кравець Олександр Валерійович, к.мед.н., доцент кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії Сумського державного університету, вул. Троїцька, 48, Суми, Україна, 40022, e-mail: o.kravets@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3394-6671>

Шевченко Володимир Порфирівич, к.мед.н., доцент кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії Сумського державного університету, вул. Троїцька, 48, Суми, Україна, 40022, e-mail: v.shevchenko@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1573-5504>

П'ятикоп Геннадій Іванович, к.мед.н., доцент кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії Сумського державного університету, вул. Троїцька, 48, Суми, Україна, 40022, e-mail: h.piatykor@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4043-0470>

Гресько Ігор Яремович, к.мед.н., старший викладач кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії Сумського державного університету, вул. Троїцька, 48, Суми, Україна, 40022, e-mail: i.gresko@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-135X>

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) визнаний Всесвітньою організацією охорони здоров'я одним із захворювань, які мають глобальне значення для суспільства. За даними Global Report on Diabetes на 2014 рік у світі на ЦД страждали 422 млн. людей. Щорічно кількість хворих зростає і за прогнозами у 2025 році складе 7,6 % населення у економічно розвинених країнах та 4,9 % – у країнах, що розвиваються. Особливо виражене зростання частоти ЦД серед молодих людей у країнах, що розвиваються [1, 2].

Одним із ускладнень ЦД є синдром діабетичної стопи (СДС), який розвивається у 6–11 % хворих та у 40–70 % із них потребує хірургічного лікування. Важливим є факт, що 30 % госпіталізацій хворих на ЦД пов'язані із ускладненнями синдрому діабетичної стопи [3].

Гнійно-некротичні ускладнення (ГНУ) СДС займають одне з провідних місць серед захворювань хірургічного профілю. Незважаючи на появу високотехнологічних діагностичних методик та постійне вдосконалення оперативної техніки кількість хворих з ГНУ СДС щорічно збільшується. Проблеми лікування таких хворих пов'язані із тривалим терміном перебування у стаціонарі, високим відсотком ампутацій і, як наслідок, розвитком інвалідизації. Останніми роками широко обговорюються не тільки клінічні, але й економічні та соціальні аспекти профілактики і лікування СДС, методи клініко-економічного аналізу витрат [4, 5, 6].

Поєднання різних механізмів патогенезу ГНУ стопи у хворих на ЦД вимагає вирішення різнопланових лікувальних задач та у першу чергу скероване на уникнення ампутацій. В основі лікування лежить щадне відношення до тканин під час оперативних втручань, що є умовою збереження в подальшому анатомо-функціональної «спроможності» стопи. Різні види ампутацій та обширні некротомії призводять до перерозподілу навантаження на стопу із розвитком порушень її опорної функції та

деформації. У результаті виникає підґрунтя для розвитку гнійно-некротичних процесів, знижується якість життя хворих [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Реабілітація є важливою складовою післяопераційного лікування у плані попередження розвитку ускладнень СДС та покращення якості життя хворих. Вона повинна проводитися як у ранньому післяопераційному періоді у стаціонарі, так і на амбулаторному етапі.

На сьогоднішній день недооцінюється значення заходів, спрямованих на усунення причин захворювання та профілактику ускладнень. Відсутні індивідуальні програми реабілітаційного лікування та система оцінки їх ефективності. Розробка реабілітаційного лікування для хворих з ГНУ СДС є важливим заходом у профілактиці ускладнень та покращенні якості життя хворих.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести аналіз результатів лікування хворих з ГНУ СДС, яким у комплекс лікування були включені післяопераційні реабілітаційні заходи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчені результати лікування 128 хворих оперованих з приводу ГНУ СДС на базі КНП СОР Сумська обласна клінічна лікарня. Серед них було 75 (58,6) чоловіків та 53 (41,4 %) жінки. Вік хворих – від 51 до 76 років (середній – $64,2 \pm 8,1$ років). ЦД 2 типу мав місце у 105 (82,0%) осіб. Тривалість захворювання коливалась від 7 до 16 років (у середньому $12,2 \pm 6,1$). У 93 (72,7 %) осіб захворювання мало декомпенсований перебіг. Вперше ЦД був виявлений у 10 (7,8 %) хворих. З моменту маніфестації перших симптомів до госпіталізації у середньому проходило $8,1 \pm 4,7$ доби. Супутні захворювання виявлені в усіх хворих. Серед них переважали ішемічна хвороба серця та артеріальна гіпертензія, які мали місце у 76 (59,4 %) випадках.

Для обстеження хворих застосовували комплекс фізикальних, клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження. Лікування проводилось згідно стандартів. На амбулаторному етапі 45 хворим була

проведена комплексна реабілітація, спрямована на відновлення опороздатності стопи та профілактику її деформації, для чого застосовували комплекс фізичних вправ у поєднанні із фізіотерапевтичними методами лікування. Визначення деформації стопи проводили за допомогою плантографії та рентгенографії кісток стопи.

Динаміку показників якості життя проводили, використовуючи опитувальник Manchester-Oxford foot questionnaire (MOXFQ). Опитувальник складається з 16 пунктів/показників, які поділені на три субшкали: ходьба/стояння, біль, соціальна взаємодія. Кожен з пунктів/показників оцінюється від 0 до 4 балів. Бали конвертуються за стобальною шкалою (0 – ніколи; 25 – рідко; 50 – деякий час; 75 – більшу частину часу; 100 – весь час) [13].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel та «Statistica for Windows 6.0». Розрахунок достовірності

різниці показників проводили із використанням t-критерію Стьюдента. Різницю вважали достовірною, якщо значення дорівнювало або перевищувало 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Серед ускладнень СДС у 54 (42,2 %) хворих – розвинулась флегмона стопи, у 27 (21,1 %) – гангрена пальців, у 16 (12,5 %) – гангрена стопи, у 15 (11,7 %) – трофічні виразки, у 9 (7,0 %) – остеомієліт, у 7 (5,5 %) – абсцеси пальців та стопи.

Основною метою оперативного втручання були ліквідація гнійно-некротичного вогнища та запобігання поширенню запального процесу. Застосовували наступні види оперативних втручань: некректомії, розкриття і дренивання абсцесів та флегмон, ампутації пальців, різні види трансметатарзальних ампутацій стопи, ампутації на рівні стегна та гомілки (табл. 1).

Таблиця 1

Структура «первинних» оперативних втручань у хворих з СДС

Оперативне втручання	Кількість оперованих	%
Розкриття та дренивання флегмон	54	42,2
Ампутації пальців стопи	30	23,4
Некректомія	15	11,7
Трансметатарзальні ампутації стопи	17	13,3
Розкриття абсцесів пальців та стопи	7	5,5
Ампутації на рівні стегна	3	2,3
Ампутації на рівні гомілки	2	1,6
Всього	128	100

Операції «малого» обсягу (некректомії, розкриття флегмон та абсцесів, ампутації пальців та дистальної частини стопи) склали 96,1 %.

Хірургічні втручання при абсцесах та флегмонах стопи включали ретельну ревізію рани, розтин гнійних кишень, некректомії з видаленням некротизованих сухожилків, дренивання рани. За ходом оперативного втручання особливу увагу звертали на оцінку життєздатності тканин, так як залишки некротизованих тканин призводять до прогресування гнійно-некротичного процесу, а зайве висічення тканин створює значний дефект, що призводить до збільшення термінів

загоєння ран та може стати причиною незагоєваної трофічної виразки. Через поширеність гнійно-некротичного процесу, який часто не мав чітких меж, домогтися радикальності хірургічної обробки під час першого оперативного втручання інколи було неможливо. У таких випадках виконували етапні некректомії через 3–5 діб, після відмежування змертвілих тканин. Лікування післяопераційної рани проводили відповідно до стадії ранового процесу. За необхідності, перев'язки виконували декілька разів на день. Середня тривалість стаціонарного лікування хворих склала $19,3 \pm 6,2$ доби.

Ампутації пальців та трансметатарзальні ампутації стопи виконували за типовими методиками. Післяопераційний період у більшості хворих мав неускладнений перебіг з первинним загоєнням ран. У 6 випадках через наявність ознак запалення рани велися відкритим способом. Середня тривалість лікування склала $15,2 \pm 6,8$ доби.

Високі ампутації виконані 5 хворим, у яких розвинулась поширена гангрена стопи у поєднанні із критичною ішемією

кінцівки. Тривалість лікування склала $12,7 \pm 8,4$ доби.

Усім хворим проводили бактеріологічне дослідження ранового вмісту з визначенням чутливості до антибіотиків. У 96 (75,0 %) випадках була виділена монокультура, у 14 (10,9 %) – мікробні асоціації, у 18 (14,1 %) хворих збудника не виявлено. Найчастіше виявляли стафілококи та збудники родини Enterobacteriaceae. У асоціаціях переважали поєднання St. Aureus / E. coli або St. Epidermidis / E. coli (табл. 2).

Таблиця 2

Збудники інфекційних ускладнень СДС

Збудник	Абс.	%
St. Aureus	28	21,9
St. Epidermidis	19	14,8
E. coli	10	7,8
P. mirabilis	9	7,0
Ps. Aeruginosa	8	6,3
Enterobacter	6	4,7
Str. Species	4	3,1
Інші мікроорганізми	12	9,4
Асоціації мікроорганізмів	14	10,9
Збудник не виявлений	18	14,1
Всього	112	100

Бактеріологічне дослідження проводили у динаміці з метою виявлення можливих змін характеру мікрофлори та корекції антибактеріальної терапії. Особливо акцентували увагу на повторних дослідженнях у випадках, коли збудник не був верифікований під час першого бакпосіву. Аналіз отриманих даних виявив найбільшу чутливість мікроорганізмів до макролідів (95 %), цефалоспоринів IV покоління (87 %) та фторхінолонів (83 %).

У післяопераційному періоді рівень глюкози корегували шляхом введення інсуліну короткої дії, проводячи контроль рівня глікемії протягом доби. Антибактеріальна терапія проводилась виходячи із результатів чутливості мікроорганізмів. Найчастіше використовували фторхінолони, аміноглікозиди, цефалоспорини III покоління, карбапенеми. Майже у всіх випадках

застосовували комбінацію препаратів. Хворим проводили детоксикаційну терапію, корекцію порушень обмінних процесів і реологічних властивостей крові, застосовували судинорозширювальні препарати та засоби, що покращують метаболізм. В лікування включали фізіотерапевтичні методи (у т.ч. гіпербарична оксигенація). Перші 2–3 тижні обмежували навантаження оперованої кінцівки.

На амбулаторному етапі 45 особам проведено реабілітаційне лікування. У 27 із них виконані ампутації пальців стопи, у 13 – розкриття флегмон стопи із висіченням значного об'єму змервілих сухожилків та обширні некретомії, у 5 – дистальна трансметатарзальна ампутація.

Для відновлення рухливості суглобів застосовували комплекс фізичних вправ у вигляді активних й пасивних рухів

максимальної амплітуди в усіх напрямках із різних вихідних позицій, стискання пальцями та дистальною частиною стопи гумового м'яча, катання ногами циліндричних предметів. При виконанні вправ рухи виконували повільно, що сприяло більш ефективному покращенню кровотоку.

Фізіотерапевтичне лікування включало діадинамотерапію, магнітотерапію та електроміостимуляцію. Під час діадинамотерапії за один раз діяли струмом не більше ніж на три ділянки із загальною тривалістю процедури 10 хв. При застосуванні магнітотерапії тривалість дії магнітного поля на одну ділянку тіла впродовж однієї процедури була 15 хвилин, а у разі дії на дві-три ділянки – до 60 хвилин. Електроімпульсна стимуляція м'язів нижніх кінцівок здійснювалась з частотою модуляції імпульсного струму від 20 до 120 Гц,

тривалість періоду 4–6 с. Сила струму знижувалася до відчуття легкої вібрації м'язів. Після зменшення болю переходили на режим стимуляції. Час впливу 10–20 хв. Курси діадинамо- та магнітотерапії проводились щоденно протягом 10 днів, курс електроімпульсної міостимуляції становив 10 процедур, які проводились через день.

Вище зазначений комплекс лікувальної фізкультури та фізіотерапевтичних методів повторювали тричі протягом 6 місяців. Хворі перебували під спостереженням хірурга та ендокринолога.

Результати реабілітації проаналізовані через 6 місяців та один рік. Проведене порівняння із групою хворих (група порівняння), яким реабілітаційні заходи не проводились. Оцінювали появу трофічних виразок, розвиток деформації стопи та гнійних ускладнень (табл. 3).

Таблиця 3

Ускладнення у віддалений післяопераційний період у хворих оперованих з приводу гнійно-некротичних уражень СДС, n (%)

Вид ускладнення	Група порівняння (n = 43)		Основна група (n = 45)	
	6 міс.	1 рік	6 міс.	1 рік
Деформація стопи	5 (11,6 %)	9 (20,9 %)	3 (6,7 %)	6 (13,3 %)
Трофічні виразки	3 (7,0 %)	6 (14,0 %)	2 (4,4 %)	4 (8,9 %)
Деформація стопи з трофічними виразками	3 (7,0 %)	7 (16,3 %)	2 (4,4 %)	4 (8,9 %)
Гнійні ускладнення	3 (7,0 %)	5 (11,6 %)	2 (4,4 %)	3 (6,7 %)
Всього	14 (32,6 %)	27 (62,8 %)	9 (20,0 %)	17 (37,8 %)

Отримані результати показали, що за умов проведення реабілітаційного лікування, через 6 місяців у основній групі кількість ускладнень була меншою порівняно із групою порівняння на 12,6 %, а через один рік – на 25 %.

Дослідження якості життя з використанням опитувальника MOXFQ через 6 місяців після реабілітації показало достовірну різницю показників ($p < 0,05$) групи порівняння та основної груп за шкалами біль та соціальна взаємодія і в

цілому MOXFQ-індексу, що свідчить про позитивний ефект застосованого реабілітаційного лікування на якість життя хворих. У той же час через рік достовірності різниці показників за усіма шкалами та MOXFQ-індексу основної групи та групи порівняння не виявлено, не дивлячись на кращі абсолютні цифри (табл. 4). Отриманий результат може свідчити про необхідність проведення повторних курсів реабілітаційних заходів у комплексі лікування.

Таблиця 4

Динаміка показників якості життя за опитувальником MOXFQ, M ± m

Показник	6 місяців		1 рік	
	Група порівняння (n = 43)	Основна група (n = 45)	Група порівняння (n = 43)	Основна група (n = 45)
Біль у стопі/гомількостопному суглобі	35,2 ± 3,7	27,8 ± 2,5	42,4 ± 4,1	32,3 ± 4,6
Уникнення довгих дистанцій через біль	31,4 ± 4,3	23,5 ± 3,7	38,2 ± 4,9	29,0 ± 4,1
Зміна шляху через біль	27,4 ± 3,6	22,5 ± 3,0	32,8 ± 4,4	28,5 ± 3,9
Повільна хода через біль	36,2 ± 4,2	25,6 ± 3,8	40,8 ± 5,6	30,7 ± 4,1
Зупинки й відпочинок через біль	34,2 ± 4,7	21,5 ± 4,5	37,6 ± 5,4	29,3 ± 3,6
Уникнення жорстких/грубих поверхонь через біль	29,1 ± 3,6	20,8 ± 3,4	35,5 ± 3,9	26,3 ± 4,0
Уникнення довгого стояння через біль	25,4 ± 3,5	20,9 ± 3,0	28,4 ± 4,3	25,7 ± 3,8
Використання транспорту замість ходьби через біль	32,3 ± 4,0	22,7 ± 2,4	36,7 ± 4,5	29,1 ± 4,0
Відчуття незручності у стопі	43,2 ± 3,3	28,9 ± 2,9	45,6 ± 5,1	34,8 ± 4,9
Відчуття незручності при носінні взуття	36,2 ± 2,4	25,8 ± 2,6	42,0 ± 3,8	29,2 ± 3,1
Посилення болю увечері	33,4 ± 2,8	25,5 ± 3,7	37,4 ± 3,0	28,3 ± 2,5
Стріляючий біль у стопі	28,6 ± 4,2	17,8 ± 3,8	27,6 ± 4,1	22,8 ± 3,3
Біль заважає виконувати роботу/повсякденну діяльність	27,2 ± 3,7	19,7 ± 2,6	32,1 ± 4,2	25,1 ± 4,0
Біль заважає виконувати соціальну або розважальну діяльність	28,4 ± 2,2	18,0 ± 3,3	30,4 ± 3,7	24,9 ± 4,1
Звичайний рівень болю	39,4 ± 2,7	26,2 ± 3,1	44,0 ± 4,2	35,3 ± 3,3
Біль вночі	37,5 ± 3,5	25,9 ± 2,9	41,6 ± 3,8	30,3 ± 4,2
Шкала ходьба/стояння	30,9 ± 4,0	22,5 ± 3,4	35,7 ± 4,7	28,4 ± 3,9
Шкала біль	34,8 ± 3,4	24,6 ± 3,2*	38,6 ± 3,8	29,8 ± 3,6
Шкала соціальна взаємодія	33,8 ± 2,9	23,1 ± 2,9*	37,5 ± 4,2	28,5 ± 4,0
MOXFQ-індекс	32,8 ± 3,5	23,3 ± 3,2*	37,1 ± 4,3	28,9 ± 3,8

ВИСНОВКИ

Лікування хворих із ускладненнями СДС має бути органозберігаючим та комплексним. Амбулаторний етап лікування повинен включати реабілітаційні заходи спрямовані на відновлення рухової функції та опороздатності стопи для попередження її деформації. Застосування реабілітаційного

лікування дозволяє знизити кількість ускладнень у післяопераційному періоді та, відповідно, покращити якість життя хворих. Дослідження показників якості життя вказує на необхідність проведення повторних курсів реабілітаційних заходів у динаміці лікування хворих із СДС.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Конфлікт інтересів відсутній.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva, Switzerland (2016), 86 p. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf

2. Танирбергенова АА, Тулебаев КА, Аканов ЖА. Распространение сахарного диабета в современном мире. Вестник КазНМУ. 2017; 2: 376–378. <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranenie-saharnogo-diabeta-v-sovremennom-mire>
3. Стяжкина СН, Кирьянов НА, Байрамкулов ЭД, Ахматдинова ЭН, Гилязова АР, Лебедева НВ. Особенности лечения больного с синдромом диабетической стопы с учетом изменений в мягких тканях. Вестник современной клинической медицины. 2018; 11 (2): 55–58.
4. Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youssef AM, Subhani SN, Ibrahim HM, Alamri BN. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. PLoS ONE. 2015; 10 (5): e0124446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124446>
5. Горобейко МБ. Синдром диабетичної стопи: надумана чи реальна загроза? Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017; 1 (57): 81–89. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(57\).2017.96946](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(57).2017.96946)
6. Окроян ВП, Ибрагимов ТР, Галимов ОВ, Ханов ВО. Современный взгляд на патогенетический подход в хирургическом лечении больных с синдромом диабетической стопы. Пермский медицинский журнал. 2018; 35 (1): 12–20. <https://doi.org/10.17816/pmj35112-20>
7. Tang UH, Zügner R, Lisovskaja V, Karlsson J, Hagberg K, Tranberg R. Foot deformities, function in the lower extremities, and plantar pressure in patients with diabetes at high risk to develop foot ulcers. Diabet Foot Ankle. 2015; Jun 17; 6: 27593. <https://doi.org/10.3402/dfa.v6.27593>
8. DiLiberto FE, Baumhauer JF, Nawoczinski DA. The prevention of diabetic foot ulceration: how biomechanical research informs clinical practice. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2016; 20 (5): 375–383. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0195>
9. Sabapathy RS, Periasamy M. Healing ulcers and preventing their recurrences in the diabetic foot. *Indian Journal of Plastic Surgery*. 2016; 49 (3): 302–313. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.197238>
10. Francia P, Gulisano M, Anichini R, Seghieri G. Diabetic foot and exercise therapy: step by step the role of rigid posture and biomechanics treatment. *Current Diabetes Reviews*. 2014; 10 (2): 86–99. <https://doi.org/10.2174/1573399810666140507112536>
11. Francia P, Anichini R, De Bellis A, Seghieri G, Lazzeri R, Paternostro F, Gulisano M. Diabetic foot prevention: the role of exercise therapy in the treatment of limited joint mobility, muscle weakness and reduced gait speed. *Italian journal of anatomy and embryology*. 2015; 120 (1): 21–32
12. Turan Y, Ertugrul BM, Lipsky BA, Bayraktar K. Does physical therapy and rehabilitation improve outcomes for diabetic foot ulcers. *World journal of experimental medicine*. 2015; 5 (2): 130–139. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4436937/>
13. Morley D, Jenkinson C, Doll H, Lavis G, Sharp R, Cooke P, Dawson J. The Manchester–Oxford Foot Questionnaire (MOXFQ). *Bone and Joint Research*. 2013; 2 (4): 66–69. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.24.2000147>

REFERENCES

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva, Switzerland (2016), 86 p. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf.
2. Tanirbergenova AA, Tulebaev KA, Akanov Zh. A. Rasprostranenie saharnogo diabeta v sovremennom mire. Vestnik KazNMU. 2017; 2: 376–378. <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranenie-saharnogo-diabeta-v-sovremennom-mire> [In Russian].
3. Stязzhkina SN, Kiryanov NA, Bayramkulov ED, Ahmatdinova EN, Gilyazova AR, Lebedeva NV. Osobnosti lecheniya bolnogo s sindromom diabeteskoy stopyi s uchetoм izmeneniy v myagkih tkanyah. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2018; 11 (2): 55–58. [In Russian].
4. Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youssef AM, Subhani SN, Ibrahim HM, Alamri BN. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. PLoS ONE. 2015; 10 (5): e0124446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124446>
5. Gorobeyko MB. Sindrom dIabetichnoYi stopi: nadumana chi realna zagroza? Klinichna endokrinologiya ta endokrinna hirurgiya. 2017; 1 (57): 81–89. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(57\).2017.96946](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(57).2017.96946) [In Ukrainian].
6. Okroyan VP, Ibragimov TR, Galimov OV, Hanov VO. Sovremennyiy vzglyad na patogeneticheskiy podhod v hirurgicheskom lechenii bolnyih s sindromom diabeteskoy stopyi. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2018; 35 (1): 12–20. <https://doi.org/10.17816/pmj35112-20>. [In Russian].
7. Tang UH, Zügner R, Lisovskaja V, Karlsson J, Hagberg K, Tranberg R. Foot deformities, function in the lower extremities, and plantar pressure in patients with diabetes at high risk to develop foot ulcers. Diabet Foot Ankle. 2015; Jun 17; 6: 27593. <https://doi.org/10.3402/dfa.v6.27593>

8. DiLiberto FE, Baumhauer JF, Nawoczinski DA. The prevention of diabetic foot ulceration: how biomechanical research informs clinical practice. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2016; 20 (5): 375–383. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0195>
9. Sabapathy RS, Periasamy M. Healing ulcers and preventing their recurrences in the diabetic foot. *Indian Journal of Plastic Surgery*. 2016; 49 (3): 302–313. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.197238>
10. Francia P, Gulisano M, Anichini R, Seghieri G. Diabetic foot and exercise therapy: step by step the role of rigid posture and biomechanics treatment. *Current Diabetes Reviews*. 2014; 10 (2): 86–99. <https://doi.org/10.2174/1573399810666140507112536>
11. Francia P, Anichini R, De Bellis A, Seghieri G, Lazzeri R, Paternostro F, Gulisano M. Diabetic foot prevention: the role of exercise therapy in the treatment of limited joint mobility, muscle weakness and reduced gait speed. *Italian journal of anatomy and embryology*. 2015; 120 (1): 21–32.
12. Turan Y, Ertugrul BM, Lipsky BA, Bayraktar K. Does physical therapy and rehabilitation improve outcomes for diabetic foot ulcers. *World journal of experimental medicine*. 2015; 5 (2): 130–139. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4436937/>
13. Morley D, Jenkinson C, Doll H, Lavis G, Sharp R, Cooke P, Dawson J. The Manchester–Oxford Foot Questionnaire (MOXFQ). *Bone and Joint Research*. 2013; (4): 66–69. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.24.2000147>

TREATMENT, REHABILITATION AND ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS OPERATED FOR COMPLICATIONS OF DIABETIC FOOT SYNDROME

Kravets O. V., Shevchenko V. P., Pyatikop G. I., Gresko I. Ya.

Introduction. One of the complications of diabetes mellitus (DM) is diabetic foot syndrome (DFS), which develops in 6–11 % of patients and requires surgical treatment in 40–70 % of them. Various types of amputations and large necrectomies lead to a redistribution of the load on the foot with the development of violations of its support function and deformity. As a result, the soil arises for the development of purulent-necrotic processes, the quality of life of patients decreases. Rehabilitation is an important part of postoperative care. It should be carried out both in the hospital and at the outpatient stage of treatment and is an important measure in preventing complications and improving the quality of life of patients.

Aim. To analyze the results of treatment of patients with purulent-necrotic complications (PNC) of DFS, for whom postoperative rehabilitation measures were included in the treatment complex.

Materials and methods. The results of treatment of 128 patients operated on for PNC of DFS were studied. The examination and treatment were carried out according to the standards. At the outpatient stage, 45 patients underwent complex rehabilitation using a set of physical exercises in combination with physiotherapy methods of treatment. Determination of the degree of foot deformity was performed using plantography and X-ray of the foot bones. The dynamics of life quality indicators were studied using the Manchester-Oxford foot questionnaire (MOXFQ).

Results and discussion. The obtained results showed that in conditions of rehabilitation treatment, after 6 months the number of complications in the main group was less than in the comparison group by 12.6 %, and after a year – by 25 %. The study of the quality of life using the MOXFQ questionnaire 6 months after rehabilitation showed a significant difference in indicators ($p < 0.05$) between the comparison and the main groups on pain and social interaction scales and the MOXFQ index in general, which indicates a positive effect of the used rehabilitation treatment on the quality life of patients. At the same time, after a year, the reliability of the difference in indicators on all scales and the MOXFQ-index of the main and comparison groups was not revealed, despite the best absolute figures. The result obtained indicates the need for repeated courses of rehabilitation measures in the complex of treatment.

Conclusions. Treatment of patients with complications of DFS should be organ-preserving and complex. Treatment should include a set of rehabilitation measures aimed at restoring the motor function and support ability of the foot to prevent its deformation. The use of rehabilitation treatment can reduce the number of complications in the postoperative period and improve the quality of life of patients.

KEY WORDS: diabetic foot syndrome, purulent-necrotic complications, operative treatment, rehabilitation, the quality of life

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kravets Oleksandr, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery, Traumatology, Orthopedics and Phthysiology, Sumy State University. 48, Troitskaya str., Sumy, Ukraine, 40022, e-mail: o.kravets@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3394-6671>

Shevchenko Volodymyr, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery, Traumatology, Orthopedics and Phthisiology, Sumy State University. 48, Troitskaya str., Sumy, Ukraine, 40022, e-mail: v.shevchenko@med.sumdu.edu.ua,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1573-5504>

Pyatikop Hennadiy, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery, Traumatology, Orthopedics and Phthisiology, Sumy State University. 48, Troitskaya str., Sumy, Ukraine, 40022, e-mail: h.piatykop@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4043-0470>

Gresko Igor, MD, PhD, Assistant, Department of Surgery, Traumatology, Orthopedics and Phthisiology, Sumy State University. 48, Troitskaya str., Sumy, Ukraine, 40022, e-mail: i.gresko@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-135X>

ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Кравец А. В., Шевченко В. П., Пятикоп Г. И., Греско И. Я.

Вступление. Одним из осложнений сахарного диабета (СД) является синдром диабетической стопы (СДС), который развивается у 6–11 % больных и у 40–70 % из них требует хирургического лечения. Различные виды ампутаций и обширные некрэктомии приводят к перераспределению нагрузки на стопу с развитием нарушений её опорной функции и деформации. В результате возникает почва для развития гнойно-некротических процессов, снижается качество жизни больных. Реабилитация является важной составляющей послеоперационного лечения. Она должна проводиться как в стационаре, так и на амбулаторном этапе лечения и является важным мероприятием в профилактике осложнений и улучшении качества жизни больных.

Цель. Провести анализ результатов лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями (ГНО) СДС, которым в комплекс лечения были включены послеоперационные реабилитационные мероприятия.

Материалы и методы. Изучены результаты лечения 128 больных оперированных по поводу ГНО СДС. Обследование и лечение проводились согласно стандартам. На амбулаторном этапе 45 больным была проведена комплексная реабилитация с применением комплекса физических упражнений в сочетании с физиотерапевтическими методами лечения. Определение степени деформации стопы проводили с помощью плантографии и рентгенографии костей стопы. Динамику показателей качества жизни исследовали, используя опросник Manchester-Oxford foot questionnaire (MOXFQ).

Результаты и обсуждение. Полученные результаты показали, что в условиях проведения реабилитационного лечения, через 6 месяцев количество осложнений в основной группе была меньше чем в группе сравнения на 12,6 %, а через год – на 25 %. Исследование качества жизни с использованием опросника MOXFQ через 6 месяцев после реабилитации показало достоверную разницу показателей ($p < 0,05$) группы сравнения и основной группы по шкалам боль и социальное взаимодействие и в целом MOXFQ-индекса, что свидетельствует о положительном эффекте проведенного реабилитационного лечения на качество жизни больных. В то же время через год достоверности разницы показателей по всем шкалам и MOXFQ-индекса группы сравнения и основной группы не выявлено, несмотря на лучшие абсолютные цифры. Полученный результат указывает на необходимость проведения повторных курсов реабилитационных мероприятий в комплексе лечения.

Выводы. Лечение больных с осложнениями СДС должно быть органосохраняющим и комплексным. Лечение должно включать комплекс мер реабилитации направленных на восстановление двигательной функции и опороспособности стопы для предотвращения ее деформации. Применение реабилитационного лечения позволяет снизить количество осложнений в отдаленный послеоперационный период и улучшить качество жизни больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром диабетической стопы, гнойно-некротические осложнения, оперативное лечение, реабилитация, качество жизни

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кравец Александр Валериевич, к.мед.н., доцент кафедры хирургии, травматологии, ортопедии и фтизиатрии Сумского государственного университета, ул. Троицкая, 48, Сумы, Украина, 40022, e-mail: o.kravets@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3394-6671>

Шевченко Владимир Порфирьевич, к.мед.н., доцент кафедры хирургии, травматологии, ортопедии и фтизиатрии Сумского государственного университета, ул. Троицкая, 48, Сумы, Украина, 40022, e-mail: v.shevchenko@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1573-5504>

Пятикоп Геннадий Иванович, к.мед.н., доцент кафедры хирургии, травматологии, ортопедии и фтизиатрии Сумского государственного университета, ул. Троицкая, 48, Сумы, Украина, 40022, e-mail: h.piatykor@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4043-0470>

Греско Игорь Яремович, к.мед.н., старший преподаватель кафедры хирургии, травматологии, ортопедии и фтизиатрии Сумского государственного университета, ул. Троицкая, 48, Сумы, Украина, 40022, e-mail: i.gresko@med.sumdu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-135X>

Отримано: 10.01.2021 р.

Прийнято до друку: 09.02.2021 р.

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕННЯ ОРАЛЬНИХ ПРОВОКАЦІЙНИХ ПРоб З МОЛОКОМ У ДІТЕЙ ВІКОМ 1–3 РОКИ: АНАЛІЗ ІСНУЮЧИХ СТАНДАРТІВ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД

Мацюра О. І.

Вступ. Харчова алергія є актуальною проблемою сучасної педіатрії. Основним харчовим алергеном у дітей раннього віку є коров'яче молоко. До досягнення однорічного віку від 0,5 до 3 % дітей страждають на алергію до білків коров'ячого молока.

Мета. Проаналізувати існуючі стандарти проведення оральних провокаційних проб з молоком у дітей раннього віку та запропонувати власний алгоритм діагностики.

Матеріали і методи. В умовах КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова» був апробований алгоритм діагностики алергії до білків коров'ячого молока у 107 дітей віком від 1 до 3 років. Для діагностики алергії до білків коров'ячого молока проводять збір алергологічного анамнезу, огляд, оцінку фізичного розвитку, визначення специфічних IgE до коров'ячого молока і за отриманими результатами виконують оральні провокаційні проби у закладах різного рівня: в кабінеті алерголога поліклініки, у спеціалізованому стаціонарі, у відділенні інтенсивної терапії.

Результати. Серед 107 дітей, яким проводилася оральна провокаційна проба з молоком, алергія до білків коров'ячого молока була діагностована в 67 (62,62 %). У дітей, яким була діагностована алергія до білків коров'ячого молока (n=67), переважали шкірні (41,79 %) та гастроінтестинальні (28,36 %) симптоми. В групі дітей з прогнозовано низьким ризиком алергії діаметр папули становив $3,86 \pm 0,62$ мм², рівень специфічного IgE до молока в сироватці крові – 0,58 [0,37–0,68], а в групі з середнім ризиком – $5,51 \pm 1,38$ мм² та 3,62 [0,86–9,66] kU/L відповідно. Усі 40 дітей, яким не підтвердили алергію до білків коров'ячого молока, увійшли в групу прогнозованого низького ризику розвитку реакції. Діаметр папули під час прик-тестування становив $3,13 \pm 0,24$ мм², рівень специфічного IgE до молока в сироватці крові – 0,36 [0,35–0,67] kU/L. У даній групі дітей в скаргах домінували гастроінтестинальні симптоми (82,5 %).

Висновки. Комплексний діагностичний підхід, а саме вивчення анамнезу, огляд, оцінка фізичного розвитку, ведення харчового щоденника, визначення специфічних IgE до молока, оральні провокаційні проби дозволяють оптимізувати діагностику харчової алергії та вибрати подальшу терапевтичну тактику. Розроблений алгоритм діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей віком від 1 до 3 років і може бути рекомендований до широкого застосування у клінічній практиці.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: алергія до білків коров'ячого молока, оральна провокаційна проба, діагностика, діти раннього віку

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Мацюра Оксана Іванівна, к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова», відділення алергології, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010; e-mail: omatsyurar@gmail.com, Scopus Author ID: 57216587058, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2656-259X>, Researcher ID: ABH-1685-2020

Харчова алергія є актуальною проблемою у педіатрії. Основним харчовим алергеном у дітей раннього віку є коров'яче молоко [1]. Згідно статистичних даних, від 0,5 % до 3 % дітей страждають на алергію до білків коров'ячого молока до досягнення однорічного віку [2–3].

Діагностичний алгоритм алергії до білків коров'ячого молока включає ретельний збір анамнезу, огляд, оцінку фізичного розвитку, визначення

специфічних IgE до коров'ячого молока і проведення оральних провокаційних проб (ОПП), які є золотим стандартом для діагностики харчової алергії [4–5]. ОПП являє собою комплекс діагностичних тестів, метою яких є досягнути безпечного розширення дієти або обґрунтувати уникнення певного алергену. Основна цінність ОПП полягає в тому, що дослідження дає можливість отримати в кожному конкретному випадку відповідь

на питання: «толерантність» чи «алергія» [6].

На сьогоднішній день немає уніфікованих документів щодо проведення оральних провокаційних проб, тому **метою роботи** було проаналізувати існуючі стандарти проведення оральних провокаційних проб з молоком у дітей раннього віку та запропонувати власний алгоритм діагностики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В умовах КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» було апробований алгоритм діагностики алергії до білків коров'ячого молока у 107 дітей віком від 1 до 3 років. Для діагностики алергії до білків коров'ячого молока проводять збір алергологічного анамнезу, огляд, оцінку фізичного розвитку, визначення специфічних IgE до коров'ячого молока і за отриманими результатами виконують оральні провокаційні проби: встановлені показники специфічних IgE до коров'ячого молока більше 0,35 kU/L і менше 0,7 kU/L та / або результат нашкірного алерготестування папула 3–4 мм свідчать про низький ступінь ризику алергічної реакції і тестування проводять у поліклініці в кабінеті алерголога; при показниках специфічних IgE більше 0,7 kU/L і менше 10 kU/L та / або папула 5–9 мм стверджують про середній ступінь ризику алергічної реакції і тестування проводять у спеціалізованому стаціонарі; при показниках специфічних IgE більше 10 kU/L та / або папула менше 10 мм встановлюють високий ступінь ризику алергічної реакції і тестування проводять у відділенні інтенсивної терапії.

Впродовж останніх років описані різні способи провокаційних проб. Діагностична цінність відкритої провокаційної проби є обмеженою, оскільки можливий психологічний вплив пацієнта та лікаря на перебіг провокації [7–8]. Зокрема, негативний результат відкритої провокаційної проби виключає гіперчутливість і тому має високу діагностичну цінність. Натомість, позитивний результат може викликати сумніви і є показанням до проведення

подвійного (або одинарного) плацебо-контрольованого дослідження [9].

Одинарна сліпа плацебо-контрольована проба проводиться таким чином, щоб пацієнт не знав досліджуваного продукту. Умови подвійної сліпої плацебо-контрольованої проби (класична провокаційна проба) є такі: ні пацієнт, ні особа, яка проводить дослідження, не знають досліджуваного продукту [10]. Її варто робити тоді, коли результат проби потрібен для формування рекомендацій в умовах проведення клінічного дослідження. Це стосується дітей з харчовою алергією, atopічним дерматитом, хронічною кропив'ячкою, бронхіальною астмою тощо [11].

Провокаційна ротова проба інколи може служити ідентифікацією орального алергічного синдрому і такий результат переважно вказує на перехресну сенсibilізацію, зокрема в осіб з IgE-опосередкованою алергією на пилок трав і дерев [10, 12].

У таблиці 1 представлені основні показання до призначення оральних провокаційних проб [4].

ОПП проводять лікарі-алергологи в умовах медичного закладу, обладнаного палатою інтенсивної терапії, після підписання пацієнтом інформованої згоди [4, 13].

Важливим етапом проведення ОПП є приготування досліджуваних продуктів. Перед проведенням проби необхідно подбати про приготування продукту. Існують різні можливості подання досліджуваних продуктів. Необхідно замаскувати органолептичні властивості продукту. В цьому контексті вигідним середовищем є суміші з високим ступенем гідролізу казеїну. Гіркуватий присмак і специфічний смак суміші не дозволить продукту проявити ноти смаку і запаху. Можливий ще один спосіб подання провокаційного продукту із застосуванням желатинових капсул. Але у цьому випадку існує обмеження – не можна оцінити реакцію ротової порожнини і дихальних шляхів, обмежена кількість продукту та неможливість застосування у дітей раннього віку [14].

Показання до призначення оральних провокаційних проб

Мета призначення	Показання
Підтвердження толерантності	<ol style="list-style-type: none"> 1. Наявність толерантності до певного продукту харчування 2. Оцінка сприймання різних форм продуктів (сире і варене яйце) 3. Страх пацієнта та його батьків спробувати новий продукт вдома, хоча алергічні тести показують толерантність 4. Ризик перехресної реактивності (низька сенсibiliзація до пшениці і критично висока до лугових трав) 5. Дуже строга дієта, за якої через симптоми захворювання багато продуктів не вводяться до раціону через складність спрогнозувати причинний алерген 6. Визначення порогу толерантності до алергену 7. Суб'єктивність численних обмежень в дієті
Підтвердження алергії	<ol style="list-style-type: none"> 1. Підозра на певний алерген, а результати тестування негативні (нашкірне тестування, рівень специфічних IgE в крові) 2. Підозра на конкретний алерген у разі неоднозначних і суперечливих симптомів після його споживання
Моніторинг терапії харчової алергії	Оцінка ефективності індукції оральної толерантності

У клінічній практиці все-таки надається перевага проведенню відкритих ОПП. Вони дають можливість відповісти лікарю на ряд ключових запитань щодо місця тестованого продукту в раціоні дитини (елімінація, толеранція, індукція оральної толерантності) [12, 15].

Плануючи проведення ОПП, слід обов'язково знати медикаментозне

навантаження пацієнта і рекомендації щодо потреби відміни ліків з метою виключити їх можливий вплив на інтерпретацію оральних провокаційних проб. У таблиці 2 поданий перелік медикаментів, які можуть впливати на результат оральних провокаційних проб [6, 16].

Таблиця 2

Перелік медикаментів і рекомендації щодо виключення їх можливого впливу на інтерпретацію оральних провокаційних проб

Медикамент	Остання доза перед пробами	Медикамент	Остання доза перед пробами
Оральні антигістамінні	від 3 до 10 днів	Недокроміл натрію (краплі очні)	12 год
Цетиризин	5–7 днів	Іпратропіум бромід	4–12 год
Дифенгідрамін	3 дні	Антилейкотрієни	24 год
Фексофенадин	3 дні	Системні стероїди	від 3 днів до 2 тиж
Гідроксизин	7–10 днів	Назальні антигістамінні	12 год
Лоратадин	7 днів	Блокатори H ₂ -гістамінових рецепторів	12 год

Ліки, які можна продовжувати під час проведення ОПП:

- антигістамінні очні краплі;
- інгаляційні / інтраназальні кортикостероїди;

- топічні стероїди;
- топічні імуносупресивні препарати (пімекролімус, такролімус) [4, 6].

Протокол проведення оральних провокаційних проб

Сценарій ОПП розписується наперед. Однак ніколи не можна передбачити, як він буде розвиватися. Найважче трактувати результати, коли симптоми незначно виражені, суб'єктивні або атипові. Зокрема, незначно виражені симптоми можуть бути спровоковані емоційними чинниками або бути стартом важких реакцій типу анафілаксії [13]. Саме тому ОПП може проводити тільки досвідчена команда медичного персоналу. У випадку появи незначних симптомів необхідно переключити увагу пацієнта (включити планшет, читати книгу, бавитися іграшками), зацікавлено спілкуватися з пацієнтом, розпитувати про дозвілля в дошкільній установі чи вдома. Водночас лікар не повинен втрачати пильності в оцінці стану дитини, поведінки, появи симптомів. Кількість доз та інтервал між ними визначаються індивідуально [12].

Звичайно, перед проведенням оральної провокаційної проби проводиться відбір пацієнтів для тестування. Враховуються

дані анамнезу, оцінка сироваткового специфічного IgE до молока чи результатів шкірних тестів. За потреби можна провести молекулярне тестування (ідентифікація винного білка і рівень специфічних антитіл) [17].

Під час проведення ОПП дозу збільшують логарифмічно до досягнення бажаної кількості продукту, залежно від прогнозованого ризику розвитку реакції:

– з низьким ризиком (три кроки) – 25, 50, 100;

– з середнім ризиком (п'ять кроків) – 6, 12, 25, 50, 100;

– з високим ризиком (вісім кроків) – лабіальна проба, 1, 3, 6, 12, 50, 25, 100 [4].

Протокол проведення відкритої оральної провокаційної проби для підтвердження алергії на білок коров'ячого молока у пацієнтів з різними ступенями ризику подано у таблицях 3–5 [4, 6]. Слід пам'ятати, що часовий інтервал проведення проб може коливатися від 10 до 60 хв, у середньому це 15–30 хв. Короткий час може ускладнити інтерпретацію результатів і скомпроментувати розвиток реакції [6, 18].

Таблиця 3

Протокол проведення відкритої оральної провокаційної проби для підтвердження алергії на білок коров'ячого молока у пацієнтів з низьким ризиком за схемою «Три кроки»

Крок	Об'єм продукту, мл	Кількість протеїну, г	Порушення стану дитини під час проби
100 мл молока – 3,3 г протеїну молока			
1	30 мл	0,99	-
2	60 мл	1,98	-
3	110 мл	3,63	-
Сумарний об'єм молока – 200,0 мл		Сумарна кількість протеїну молока – 6,6 г	

Таблиця 4

Протокол проведення відкритої оральної провокаційної проби для підтвердження алергії на білок коров'ячого молока у пацієнтів з середнім ризиком за схемою «П'ять кроків»

Крок	Об'єм продукту, мл	Кількість протеїну, г	Порушення стану дитини під час проби
100 мл молока – 3,3 г протеїну молока			
1	5 мл	0,165	-
2	15 мл	0,495	-
3	30 мл	0,99	-
4	50 мл	1,65	-
5	100 мл	3,3	-
Сумарний об'єм молока – 200,0 мл		Сумарна кількість протеїну молока – 6,6 г	

Протокол проведення відкритої оральної провокаційної проби для підтвердження алергії на білок коров'ячого молока у пацієнтів з високим ризиком за схемою «Вісім кроків»

Крок	Об'єм продукту, мл	Кількість протеїну, г	Порушення стану дитини під час проби
100 мл молока – 3,3 г протеїну молока			
1	Сліди	-	-
2	1 мл	0,033	-
3	3 мл	0,099	-
4	6 мл	0,198	-
5	10 мл	0,33	-
6	40 мл	1,32	-
7	60 мл	1,98	-
8	80 мл	2,64	-
Сумарний об'єм молока – 200,0 мл		Сумарна кількість протеїну молока – 6,6 г	

Напередодні проб батьки отримували розроблену нами покрокову інструкцію проведення ОПП. Дуже важливою є процедура правильної підготовки дитини до оральної провокаційної проби. За 1–2 тижні до проведення тесту лікар повинен проінструктувати батьків пацієнта щодо проведення проби, показань та ризиків. Існує ряд важливих питань, які необхідно узгодити до проведення тесту. Перш за все, **за 7 днів до тесту треба узгодити з лікарем:** усвідомлення важливості проведення тесту, правильної організації його підготовки й активної участі дитини і батьків в самому процесі; прийом і можливість вживання ліків (існує перелік медикаментів, які впливають на результат проб і мають бути виключені за певний час до проведення тесту); потребу дотримання дієти; подбати про вільний від роботи день; вивільнити час для перебування у стаціонарі (6–8 год). У разі виникнення побічних явищ або високій ймовірності їх розвитку дитину залишають під спостереженням у лікарні до наступного дня.

За 24 години до проведення тесту треба узгодити: стан здоров'я дитини та інших членів сім'ї; наявність будь-яких симптомів хвороби у дитини або розвиток інфекційних станів у близьких, що є показанням до відтермінування тесту; підготовку для проведення тесту відповідного об'єму продукту, який має тестуватися (якщо такого немає в лікарні).

Інформацію про належну підготовку продуктів для тестування надає лікар.

Батькам необхідно подбати про забезпечення перекуски та теплового пиття в термосі. У день тесту не давати дитині жодних ліків без відома лікаря. Останній прийом їжі повинен бути ввечері напередодні візиту, проте можна годувати грудьми чи пити негазовану воду.

Рекомендовано принести з дому улюблені іграшки, планшет, книгу, розмальовку з олівцями, щоб заповнити час перебування в клініці. Взяти дитині легкий одяг, змінне взуття, а також запасний комплект одягу (якщо буде потреба замінити попередній, вимазаний їжею або блювотними масами).

Процедура проведення тесту:

1. Оральна провокаційна проба починається із підписання батьками інформованої згоди.

2. Під час проби батьки повинні постійно спостерігати за дитиною щодо розвитку симптомів разом з медичними працівниками. Процедура буде проводитися медсестрою під наглядом лікаря, який володіє методикою проведення тесту та надання відповідної допомоги за потреби. Медичні працівники несуть відповідальність за заходи під час тестування дитини, а відповідальність за догляд – батьки.

3. Питання безпеки проб і надання необхідної допомоги є відповідальністю лікаря. У випадку розвитку побічних явищ у лікарів є необхідні ліки під руками, підготовлені заздалегідь.

4. Доза тестованого продукту буде наращуватися поступово. Спочатку дитині

буде даватися невелика кількість алергену. Якщо побічні симптоми не розвиваються, то кількість алергену буде постійно збільшуватися. Суть тесту полягає в тому, щоб дійти до повного об'єму, що відповідає віку дитини.

5. Якщо дитина відмовляється споживати запропоновану їжу, то тест буде зупинено і відмінено або перенесено на інший день.

6. Під час тесту дитині може пропонуватися лише вода; жодних додаткових перекусок, адже вони можуть впливати на результат [19].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для виконання ОПП 107 дітей було розподілено на групи, залежно від

прогнозованого ризику, з них 46 (42,99 %) увійшли в групу низького ризику, а 61 (57,01 %) – в групу середнього ризику щодо виникнення побічної реакції. Дітей групи високого ризику в дослідження не включали. Розподіл на групи проводився згідно розробленого нами алгоритму з врахуванням діаметру папули та рівня специфічних IgE до молока.

Алергія до білків коров'ячого молока була діагностована в 67 дітей (62,62 %), яким проводилися оральні провокаційні проб из молоком: 6 з групи прогнозованого низького ризику і 61 – з групи середнього ризику.

У таблиці 6 представлено опис досліджуваних груп з алергією до білків коров'ячого молока.

Таблиця 6

Опис досліджуваних груп з алергією до білків коров'ячого молока

Групи	Група прогнозованого низького ризику (специфічні IgE до молока $\geq 0,35$ та $< 0,7$ kU/L; папула 3 – 4 мм)	Група прогнозованого середнього ризику (специфічні IgE до молока $\geq 0,7$ та < 10 kU/L; папула 5 – 9 мм)
Кількість дітей, яким підтвердили алергію до білків коров'ячого молока (n = 67)	6 (8,96 %)	61 (91,04 %)
Діаметр папули під час прик тестування, мм ² (середнє значення \pm стандартне відхилення)	3,86 \pm 0,62	5,51 \pm 1,38
Рівень специфічного IgE до молока в сироватці крові, kU/L (Медіана [Мін – Макс])	0,58 [0,37 – 0,68]	3,62 [0,86–9,66]
Розвиток симптомів під час ОПП		
Розвиток симптомів легкого ступеня	5 (83,33 %)	14 (22,95 %)
Розвиток симптомів середнього ступеня	1 (16,67 %)	46 (75,41 %)
Розвиток симптомів важкого ступеня	0	1 (1,64 %)

У дітей, яким була діагностована алергія до білків коров'ячого молока (n = 67), спостерігалися шкірні симптоми в 28 (41,79 %), гастроінтестинальні в 19 (28,36 %), респіраторні в 4 (5,97 %), комбіновані в 16 (23,88 %).

Усі 40 дітей, яким не підтвердили IgE-опосередковану алергію до білків коров'ячого молока, попередньо увійшли в групу прогнозованого низького ризику розвитку реакції. Діаметр папули під час

прик-тестування становив 3,13 \pm 0,24 мм², рівень специфічного IgE до молока в сироватці крові – 0,36 [0,35–0,67] kU/L. У даної групи пацієнтів в основному спостерігалися гастроінтестинальні симптоми – в 33 (82,5 %), шкірні – в 4 (10 %), респіраторні – в 1 (2,5 %), комбіновані – в 2 (5 %).

Із 40 дітей, яким вдалося спростувати IgE-опосередковану алергію до білків коров'ячого молока, в процесі

дообстеження і спостереження у 17 виявлено інші причини харчової алергії (яйце, соя, пшениця, риба, курятина, горіхи, цитруси), у 3-х – гіперчутливість до харчових додатків. У 2-х дітей діагностовано не-IgE-опосередковану форму алергії, при якій поява симптомів спостерігалася через 48 годин (часте блювання) і 54 години (наявність домішок крові у випорожненнях) після проведення оральної провокаційної проби з молоком. У решти 18 дітей зроблено висновок про неалергічний характер симптомів з переважанням функціональних розладів органів травлення.

Таким чином, після апробації алгоритму діагностики алергії до білків коров'ячого молока, усім дітям було надано подальші рекомендації: 38 (35,51 %) отримали призначення ліберальної молочної дієти, 25 (23,37 %) переведені на елімінаційну дієту, а 44 (41,12 %) почали отримувати індукцію оральної толерантності (регулярне введення кисломолочних сумішей від менших доз до більших).

ВИСНОВКИ

1. Отримало підтвердження ефективності оральних провокаційних проб як золотого стандарту для діагностики харчової алергії (*IgE-опосередкованого та не-IgE-опосередкованого типів*).
2. Показаннями до проведення оральних провокаційних проб є потреба підтвердження алергії чи толерантності до продукту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шадрін ОГ, Няньковський СЛ, Уманець ТР та ін. Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з алергією до білка коров'ячого молока: метод. рекомендації. К. ТОВ «Люди в білому». 2014: 28 с.
2. Макарова СГ, Намазова-Баранова ЛС, Вишнева ЕА и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. Вестн. РАМН. 2015; 1: 41–46.
3. Kaczmarek M., Korotkiewicz-Kaczmarek E. Alergia i nietolerancja pokarmowa - mleko i inne pokarmy. Help-Med S.C. 2015: 164–185.
4. Muraro A. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy. 2014; 69 (5): 590–601. <https://doi.org/10.1111/all>
5. Wauters L, Brown T, Venter C et al. Cow's milk allergy prescribing is influenced by Regional and National Guidance. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 62 (5): 765–770. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001052>
6. James M John, Burks Wesley, Eigenmann Philippe. Food allergy. Elsevier Inc. 2012; 113–127, 143–204.

3. Комплексний діагностичний підхід, а саме вивчення анамнезу, огляд, оцінка фізичного розвитку, ведення харчового щоденника, визначення специфічних IgE до молока, оральні провокаційні проби дозволяють оптимізувати діагностику харчової алергії та обрати подальшу терапевтичну тактику.

4. Запропонований алгоритм діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей віком від 1 до 3 років і може бути рекомендований до широкого застосування у клінічній практиці.

ПОДЯКА

Висловлюю подяку головному лікарю КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Д. І. Квіту; керівниці Львівського міського дитячого алергологічного центру, д.мед.н., проф. Л. В. Беш; завідувачу алергологічного відділення В. Н. Луговському за сприяння у проведенні роботи, а також усім пацієнтам і їхнім батькам за довіру і участь в дослідженні.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автор повідомляє про відсутність будь-яких фінансових чи особистих зв'язків з іншими особами чи організаціями, які можуть вплинути на зміст цієї публікації та / або вимагати авторських прав на неї.

Дослідження проводилося з дотриманням національних норм біоетики та положень Гельсінської декларації (у редакції 2013).

7. Maslin K, Dean T, Arshad SH et al. Fussy eating and feeding difficulties in infants and toddlers consuming a cows' milk exclusion diet. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26 (6): 503–508. <https://doi.org/10.1111/pai.12327>
8. Salvilla SA, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM et al. Disease-specific health-related quality of life instruments for IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2014; 69: 834–844.
9. Yamamoto-Hanada K, Futamura M, Takahashi O et al. Caregivers of children with no food allergy-their experiences and perception of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 614–617.
10. Saleh-Langenberg J, Goossens NJ, Flokstra-de Blok BM et al. Predictors of health-related quality of life of European food allergic patients. *Allergy.* 2015; 70: 616–264.
11. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology is in the process of developing the EAACI Guidelines for Allergen Immunotherapy for IgE-mediated food allergy. *Clinical and Translational Allergy.* 2016;6:24. <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0113-z>
12. Пахольчук ОП. Особливості верифікації клінічних шкірних проявів харчової алергії у дітей. *Вісник проблем біології і медицини.* 2015; 2 (3): 212–215.
13. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію (№ 916 від 30.12.2015 р.). Доступно: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20151230_0916dod_ukr.pdf
14. Blazowski L, Majak P, Kurzawa R. et al. Food allergy endotype with high risk of severe anaphylaxis in children-Monosensitization to cashew 2S albumin *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2019; 74 (10): 1945–1955. <https://doi.org/10.1111/all.13810>
15. Berti I, Badina L, Cozzi G et al. Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30, 572–574. <https://doi.org/10.1111/pai.13057>
16. Ruinemans-Koerts J, Schmidtt-Hieljes Y, Jansen A et al. The basophil activation test reduces the need for a challenge test in children suspected of IgE mediated cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2019; 49, 350–356. <https://doi.org/10.1111/cea.13307>
17. Починок ТВ, Барзилович ВД, Барзилович АД. Профілактика та лікування гастроінтестинальних проявів харчової алергії у дітей першого року життя, алергія до білків коров'ячого молока. *ScienceRise. Medical science.* 2016; 12: 4–9.
18. Охотнікова ОМ, Гладуш ЮІ, Бондаренко ЛВ та ін. Гастроінтестинальна форма харчової алергії у дітей — актуальна проблема сучасності. *Здоров'я ребенка.* 2015; 3: 20–26.
19. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-workgroup report of the adverse reactions to foods committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017, 139, 1111–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966>

REFERENCES

1. Shadrin OH, Niankovskiy SL, Umanets TR та ін. Особливості діагностики та підходу до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з алергією до білка коров'ячого молока: метод. рекомендації. *ТОВ «Ліудя в білому».* 2014: 28 с. [In Ukrainian].
2. Makarova SH, Namazova-Baranova LS, Vyshneva EA у др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. *Vestn. RAMN.* 2015; 1: 41–46. [In Russian].
3. Kaczmarek M., Korotkiewicz-Kaczmarek E. Alergia i nietolerancja pokarmowa – mleko i inne pokarmy. *Help-Med S.C.* 2015: 164–185.
4. Muraro A. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014; 69 (5): 590–601. <https://doi.org/10.1111/all>
5. Wauters L, Brown T, Venter C et al. Cow's milk allergy prescribing is influenced by Regional and National Guidance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62 (5): 765–770. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001052>
6. James M John, Burks Wesley, Eigenmann Philippe. *Food allergy.* Elsevier Inc. 2012; 113–127, 143–204.
7. Maslin K, Dean T, Arshad SH et al. Fussy eating and feeding difficulties in infants and toddlers consuming a cows' milk exclusion diet. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26 (6): 503–508. <https://doi.org/10.1111/pai.12327>
8. Salvilla SA, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM et al. Disease-specific health-related quality of life instruments for IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2014; 69: 834–844.
9. Yamamoto-Hanada K, Futamura M, Takahashi O et al. Caregivers of children with no food allergy-their experiences and perception of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 614–617.
10. Saleh-Langenberg J, Goossens NJ, Flokstra-de Blok BM et al. Predictors of health-related quality of life of European food allergic patients. *Allergy.* 2015; 70: 616–264.

11. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology is in the process of developing the EAACI Guidelines for Allergen Immunotherapy for IgE-mediated food allergy. *Clinical and Translational Allergy*. 2016; 6: 24. <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0113-z>
12. Pakholchuk OP. Osoblyvosti veryfikatsii klinichnykh shkirnykh proiaviv kharchovoi alerhii u ditei. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2015; 2 (3): 212–215. [In Ukrainian].
13. Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. *Medykamentozna alerhiia, vkluchaiuchy anafilaksiu (№ 916 vid 30.12.2015 r.)*. [In Ukrainian]. Dostupno: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20151230_0916dod_ukp.pdf
14. Blazowski L, Majak P, Kurzawa R. et al. Food allergy endotype with high risk of severe anaphylaxis in children-Monosensitization to cashew 2S albumin Ana o 3. *Allergy*. 2019; 74 (10): 1945–1955. <https://doi.org/10.1111/all.13810>
15. Berti I, Badina L, Cozzi G et al. Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30,572–574. <https://doi.org/10.1111/pai.13057>
16. Ruinemans-Koerts J, Schmidtt-Hieljes Y, Jansen A et al. The basophil activation test reduces the need for a challenge test in children suspected of IgE mediated cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2019; 49, 350–356. <https://doi.org/10.1111/cea.13307>
17. Pochynok TV, Barzylovykh VD, Barzylovykh AD. Profilaktyka ta likuvannia hastrointestynalnykh proiaviv kharchovoi alerhii u ditei pershoho roku zhyttia, alerhiia do bilkiv koroviachoho moloka. *ScienceRise. Medical science*. 2016; 12: 4–9. [In Ukrainian].
18. Okhotnikova OM, Hladush YuI, Bondarenko LV ta in. Hastrointestynalna forma kharchovoi alerhii u ditei — aktualna problema suchasnosti. *Zdorove rebenka*. 2015; 3: 20–26. [In Ukrainian].
19. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-workgroup report of the adverse reactions to foods committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2017, 139, 1111–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966>

ALGORITHM OF CONDUCTING ORAL PROVOCATION TESTS WITH MILK IN 1–3-YEAR-OLD CHILDREN: ANALYSIS OF EXISTING STANDARDS AND OWN EXPERIENCE

Matsyura O. I.

Introduction. Food allergy is an urgent problem in modern pediatrics. Cow's milk is the main food allergen in young children. By the age of one year, from 0.5 % to 3 % of children suffer from cow's milk protein allergy.

Aim. To analyze the existing standards of conducting oral provocation tests with milk in young children and suggest own algorithm of diagnostics.

Materials and methods. Algorithm of diagnosing cow's milk allergy was probated in 107 children aged from one to three years in Communal Municipal Children's Clinical Hospital. To diagnose cow's milk allergy, compilation of allergological anamnesis, examination, assessment of physical development, and determination of specific IgE to cow's milk are performed. Then, different oral provocation tests are conducted based on the obtained results: at the allergist's office on an outpatient basis, in a specialized inpatient department, in an intensive care unit.

Results. Among 107 children, who were subjected to oral provocation test with milk, cow's milk protein allergy was diagnosed in 67 (62.62 %). In children, who were diagnosed cow's milk protein allergy (n = 67), skin (41.79 %) and gastrointestinal (28.36 %) symptoms prevailed. In the group of children with predictable low risk of allergy, diameter of a papule equaled $3.86 \pm 0.62 \text{ mm}^2$, the level of specific IgE to milk in blood serum was 0.58 [0.37–0.68], and in the group with medium risk – $5.51 \pm 1.38 \text{ mm}^2$ and 3.62 [0.86–9.66] kU/L, respectively. All 40 children, in whom cow's milk protein allergy was not confirmed, constituted the group with predictable low risk of reaction development. Diameter of a papule during prick-test equaled $3.13 \pm 0.24 \text{ mm}^2$, the level of specific IgE to milk in blood serum was 0.36 [0.35–0.67] kU/L. In this group of children, complaints of gastrointestinal symptoms (82.5 %) prevailed.

Conclusions. A complex diagnostic approach, in particular, study of anamnesis, examination, assessment of physical development, record of food diary, determination of specific IgE to milk, oral provocation tests enable to optimize diagnostics of food allergy and choose further therapeutic tactics. Algorithm of diagnosing cow's milk protein allergy in 1–3-year-old children has been elaborated, which can be recommended for common application in clinical practice.

KEY WORDS: cow's milk protein allergy, oral provocation test, diagnostics, young children

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Matsyura Oksana, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics № 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Communal Nonprofit Enterprise «City Children's Clinical Hospital of Lviv», Allergy Department, Pekarska street, 69, Lviv, Ukraine, 79010; e-mail: omatsyurar@gmail.com, Scopus Author ID: 57216587058, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2656-259X>, Reseacher ID: ABH-1685-2020

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ ПРОВОКАЦИОННЫХ ПРОБ С МОЛОКОМ В ВОЗРАСТЕ 1–3 ГОДА: АНАЛИЗ СУЩЕСТВУЮЩИХ СТАНДАРТОВ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Мацюра О. И.

Вступление. Пищевая аллергия является актуальной проблемой современной педиатрии. Основным пищевым аллергеном у детей раннего возраста является коровье молоко. До достижения возраста одного года от 0,5 до 3 % детей страдают аллергией к белкам коровьего молока.

Цель. Проанализировать существующие стандарты проведения оральных провокационных проб с молоком у детей раннего возраста и предложить собственный алгоритм диагностики.

Материалы и методы. В условиях КНП «Городская детская клиническая больница г. Львова» был апробирован алгоритм диагностики аллергии к белкам коровьего молока в 107 детей в возрасте от 1 до 3 лет. Для диагностики аллергии к белкам коровьего молока был проведен сбор аллергологического анамнеза, осмотр, оценка физического развития, определение специфических IgE к коровьему молоку и после полученных результатов проводили оральные провокационные пробы в учреждениях разного уровня: в кабинете аллерголога в поликлинике, специализированном стационаре, в отделении интенсивной терапии.

Результаты. Среди 107 детей, которым проводили оральную провокационную пробу с молоком, аллергия к белкам коровьего молока была диагностирована у 67 (62,62 %). В группе детей, которым была диагностирована аллергия к белкам коровьего молока ($n = 67$), преобладали кожные (41,79 %) и гастроинтестинальные (28,36%) симптомы. В группе детей с прогнозируемым низким риском аллергии, диаметр папулы был $3,86 \pm 0,62 \text{ мм}^2$, уровень специфического IgE к молоку в сыворотке крови – 0,58 [0,37–0,68], а в группе со средним риском – $5,51 \pm 1,38 \text{ мм}^2$ и 3,62 [0,86–9,66] kU/L соответственно. Все 40 детей, которым не подтвердили аллергию к белкам коровьего молока, предварительно попали в группу прогнозируемого низкого риска развития реакций. Диаметр папулы при прик-тестирование был $3,13 \pm 0,24 \text{ мм}^2$, уровень специфического IgE к молоку в сыворотке крови – 0,36 [0,35–,67] kU/L. В данной группе детей в жалобах доминировали гастроинтестинальные симптомы (82,5 %).

Выводы. Комплексный диагностический подход, а именно изучение анамнеза, осмотр, оценка физического развития, ведение пищевого дневника, определение специфических IgE к молоку, оральные провокационные пробы позволяют оптимизировать диагностику пищевой аллергии и выбрать дальнейшую терапевтическую тактику. Разработанный алгоритм диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей в возрасте от 1 до 3 лет может быть рекомендован к широкому применению в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергия к белкам коровьего молока, оральная провокационная проба, диагностика, дети раннего возраста

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Мацюра Оксана, к.мед.н., доцент, кафедра педиатрии №2, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого; КНП «Львовская городская детская клиническая больница», аллергологическое отделение, Пекарская ул., 69, Львов, Украина, 79010; e-mail: omatsyurar@gmail.com, Scopus Author ID: 57216587058, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2656-259X>, Reseacher ID: ABH-1685-2020

*Отримано: 09.01.2021 р.
Прийнято до друку: 9.02.2021 р.*

СТАН ОБМІНУ КОЛАГЕНУ ТА ПОКАЗНИКИ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ПРОЛАПСІ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНУ ТА ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ

Ніколенко О. Є., Смірнов І. І.

Резюме. Пролапс мітрального клапану є вагомим серцево-судинним фактором ризику у молодих людей. Його поєднання з цукровим діабетом 1 типу може впливати на характер та розвиток захворювання.

Метою дослідження було проведення порівняльного аналізу рівнів вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну та основних ехокардіографічних (ЕхоКГ) показників у хворих із пролапсом мітрального клапану, цукровим діабетом 1 типу та при їх поєднанні у осіб молодого віку.

Матеріали та методи. Обстеження охоплювало 93 хворих на пролапс мітрального клапану (ПМК) та/або цукровий діабет (ЦД) 1 типу 19–33 років, з них 24 особи з ізольованим ПМК, 33 хворих на ПМК та ЦД 1 типу та 36 на ізольований ЦД 1 типу. Як маркер обміну колагену брали рівні вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну у сироватці крові та їх співвідношення.

Результати дослідження. Рівні вільного оксипроліну були достовірно вищими у порівнянні з контролем тільки для групи хворих на ПМК з ЦД 1 типу ($p < 0,05$). Більша вираженість деструктивних процесів демонструвалася високим рівнем пептиднозв'язаного оксипроліну, як при поєднаній патології у порівнянні з контролем, так і у порівнянні з групами хворих на мономорбідні діабет та ПМК ($p < 0,05$). У хворих на ЦД 1 типу більше 10 років з ПМК виявлено достовірні розбіжності у ЕхоКГ показниках, а саме, товщини міжшлуночкової перетинки (МШП) і товщини задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) у порівнянні з підгрупою хворіючих менше 10 років та групою з ізольованим ПМК.

Висновки. Отримані дані свідчать про зростання порушень обміну колагену у хворих на ПМК по мірі збільшення тривалості ЦД 1 типу, що підтверджує вплив вуглеводних порушень щодо ризику розвитку сполучнотканинної деградації клапанного апарату серця.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пролапс мітрального клапану, цукровий діабет, вільний та пептиднозв'язаний оксипролін, дегенерація серцевих клапанів, ехокардіографічні показники внутрішньосерцевої гемодинаміки

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Ніколенко Олена Євгенівна, асистент кафедри загальної практики-сімейної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: olena.nikolenko.kh@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1001-5356>

Смірнов Іван Іванович, завідувач ендокринологічного відділення, к.мед.н., КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», вулиця Трінклера, 6, Харків, Україна, 61000

ВСТУП

Дисплазія сполучної тканини (ДСТ) формується в ембріональному та постнатальному періодах внаслідок дисембріогенетичних зрушень щодо клітинного та позаклітинного компонентів сполучної тканини (СТ) [1, 2]. Позаклітинний матрикс представлений сполучно-тканинними глікопротеїновими волокнами – колагеном і еластином та протеогліканами, переважно представленими різними фракціями сульфатованих глікозаміногліканів [3, 4]. Специфічною складовою колагену є оксипролін (ОП), який є однією з основних його

амінокислот, що робить вільний ОП (ВОП) та пептиднозв'язаний ОП (ПЗОП) одними з головних біомаркерів метаболізму колагену [5].

Підвищений вміст ВОП у крові може свідчити про гіперкатаболізм колагену. Пептиднозв'язаний ОП є продуктом неповного розпаду колагену, опосередковано він асоціюється з наявністю атипичних патологічних форм колагену і процесами деградації СТ. Відповідно співвідношення рівнів вільного і пептиднозв'язаного ОП певною мірою відображають тенденції підвищеного синтезу або патологічного розпаду колагену, які можуть йти паралельно [6, 7].

Недиференційована ДСТ (НДСТ) в пубертатному періоді на фоні акселерації росту, яка асоціює з астенічним типом конституції, у ряді випадків призводить до структурно-функціональних зрушень з боку серцево-судинної системи, найчастішим проявом яких є пролапс мітрального клапану (ПМК), який розглядається як окрема нозологічна одиниця [8, 9]. За наявності розвитку міксоматозної дегенерації клапанного апарату, ця патологія може призвести до погіршення якості життя [10], розвитку серцевої недостатності, синкопальних станів [11, 12], прогностично несприятливих фатальних аритмій [13–15]. Причиною міксоматозної дегенерації (таких структурних змін) є ураження губчастого шару стулок через зростання рівня гідратації та порушення процесу фібріллогенезу, що призводить до подальшої набрякості позаклітинного матриксу, зміни мікроструктури самого клапану і впливає на його функціональну спроможність [16, 17].

Дисметаболичні процеси щодо сполучної тканини та вуглеводного обміну часто йдуть паралельно і мають взаємообумовлений характер. НДСТ може відігравати роль фонового стану, який впливає на розвиток і прогресування цукрового діабету (ЦД), тому що патогенез НДСТ і ЦД включає метаболічні та структурно-функціональні порушення СТ, а діабетичні мікросудинні ураження можуть поглиблювати дегенеративні процеси у клапанному апараті серця [18, 19]. Таким чином, зв'язок між розвитком та перебігом ЦД та патологією СТ розглядається як цілком вірогідний [18, 20].

МЕТА

Мета роботи – провести порівняльний аналіз рівнів вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну та основних ЕхоКГ показників у хворих із пролапсом мітрального клапана, цукровим діабетом 1 типу та при їх поєднанні у осіб молодого віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстеження охоплювало 93 хворих на ПМК та/ або ЦД 1 типу від 19–33 років: 24 особи з діагностованим ПМК

(здобувачі вищої освіти старших курсів ХНУ імені В.Н. Каразіна), які склали 1 групу; 33 хворих на ПМК та ЦД 1 типу (2 група) та 36 на ізольований ЦД 1 типу (3 група), які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». Другу групу хворих було розподілено на дві підгрупи залежно від тривалості діабету: ≤ 10 років – підгрупа 2.1 ($n = 15$) та >10 років – підгрупа 2.2 ($n = 14$) відповідно. Середній вік хворих 1 групи склав $23,9 \pm 1,3$ років, 2 групи – $26,88 \pm 1,05$ років, 3 групи – $27,43 \pm 1,17$ років. До контрольної групи увійшли 22 практично здорові особи, порівнянних за віком і статтю.

Діагноз ЦД 1 типу встановлювали згідно з наказом МОЗ України № 1021 від 27 червня 2014 року [21], діагноз ПМК та основні показники ЕхоКГ встановлювали за ехокардіографічними критеріями L. Freed та співавт. (2002) [22]. Для цього використовувався апарат ULTIMA pro-30 (виробництво Україна) та конвексний датчик з частотою 3,5 МГц.

Рівні вільного оксипроліну (ОП) та пептиднозв'язаного ОП у сироватці крові визначали за методом П. Н. Шараєва [6], який базується на визначенні оптичної щільності червоного хромогена, одержуваного в результаті окислення молекули ОП хлораміном Б і конденсації продуктів його окислення з парадіметиламінобензальдегідом. Приготування калібрувального розчину ОП здійснювали реактивами Pierce (Голландія). Вміст ОП в сироватці крові виражали в мкмоль/л. Розраховували співвідношення вільного і пептиднозв'язаного ОП.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням методів варіаційної статистики і пакета програм Statistica 6.0. При порівнянні результатів, залежно від нормальності розподілу, для виявлення достовірних відмінностей, використовували непарний t-критерій Стьюдента. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп становив $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В основі механізму регуляції обміну колагену знаходиться зворотній зв'язок

між його синтезом і катаболізмом. Продукти деградації колагену стимулюють фібрилогенез і активізують колагеназу макрофагів, що призводить до переважання синтезу над розпадом колагену [23, 14].

При вивченні показників обміну колагену у сироватці крові обстежених хворих встановлено (табл. 1), що вміст вільного ОП порівняно з контролем достовірно підвищувався у хворих 2 групи (ЦД 1 типу + ПМК). Достовірних розбіжностей щодо показників вільного ОП при порівнянні груп хворих між собою виявлено не було. Рівень вільного ОП відображає процеси синтезу та деградації колагену. Підвищення його вмісту у

хворих з поєднаною патологією може свідчити про посилення інтенсивності деструктивних процесів щодо обміну колагену, яке кореспондує з наявністю субклінічного хронічного запального процесу низької інтенсивності і є патологічною ланкою у розвитку судинних ускладнень ЦД. При цьому здійснюється активація клітинного компонента СТ фібробластів, макрофагів, тучних клітин, які більш інтенсивно продукують протеолітичні ферменти, що призводить до порушення структурної організації колагенових волокон і міксоматозної дегенерації клапанного апарату серця.

Таблиця 1

Показники обміну колагену у сироватці крові хворих на ПМК, ЦД 1 типу та при їх поєднанні

Показники	1 група (ізолюваний ПМК) (n = 29)	2 група (ЦД 1 типу+ПМК) (n = 33)	3 група (ізолюваний ЦД 1 типу) (n = 36)	Контроль (n = 22)
Вільний ОП, мкмоль/л	14,37 ± 2,69	17,98 ± 2,01 ⁴	15,10 ± 1,21	13,2 ± 1,16 ²
ПЗОП, мкмоль/л	10,18 ± 1,85 ²	16,06 ± 1,54 ^{1, 4}	12,38 ± 1,34 ⁴	8,7 ± 0,81 ^{2, 3}
Співвідношення ВОП/ПЗОП	1,41	1,12	1,22	1,52

Примітка.¹– відмінності достовірні відносно показника 1 групи; ²– відмінності достовірні відносно показника 2 групи; ³– відмінності достовірні відносно показника 3 групи; ⁴– відмінності достовірні відносно показника контрольної групи ($p < 0,05$)

Рівень пептиднозв'язаного ОП, який відображає процеси неповного розпаду колагену та його патологічний синтез, як і рівень ВОП достовірно підвищувався у хворих 2 групи з коморбідною патологією порівняно з контролем ($p < 0,05$). Порівняння рівнів ПЗОП між групами хворих також виявило достовірне їх перевищення за умов коморбідної патології ніж при ізолюваному ПМК ($p < 0,05$).

Співвідношення рівнів ВОП та ПЗОП через відносне збільшення частки пептиднозв'язаного ОП у хворих 2 групи з поєднаною патологією було нижчим ніж у контролі на 35,7% і суттєво нижчим на 25,9% ніж при ізолюваному ПМК. Виходячи з того, що співвідношення рівнів ВОП та ПЗОП в значній мірі відображають баланс синтезу колагену та його розпаду, зниження цього показника презентує зростання патологічних процесів в обміні СТ, що може призводити

до ремоделювання та міксоматозної дегенерації її структури.

Порушення вуглеводного обміну, як і порушення метаболізму СТ, впливає на структурно-функціональні зміни ЛШ [19, 20], але недостатньо інформації щодо впливу клінічного стажу ЦД 1 типу на розвиток ускладнень ПМК серед осіб молодого віку, коли рання діагностика ускладнень ПМК і встановлення ризику щодо міксоматозної дегенерації клапанного апарату серця має вирішальний характер.

Ми дослідили ехокардіографічні показники (ЕХП) внутрішньо-серцевої кінетики у осіб з ПМК та ЦД 1 типу (2 група хворих) у порівнянні з ізолюваним ПМК (1 група хворих), а також в залежності від тривалості діабету (табл. 2).

Достовірні відмінності стосувалися показників ЕХП в 2 групі хворих у порівнянні з контролем стосувалися товщини міжшлуночкової перегородки

(МШП) ($8,7 \pm 0,11$) мм і ($8,2 \pm 0,17$) мм ($p < 0,05$) та ударного об'єму ЛШ ($55,3 \pm 1,52$) мл і ($60,6 \pm 1,84$) мл ($p < 0,05$). При тривалості клінічних проявів діабету більше 10 років (група 2.2) у порівнянні з контролем відмінності були достовірними

щодо товщини задньої стінки (ЗС) ЛШ ($8,8 \pm 0,20$) мм і ($8,2 \pm 0,17$) та МШП ($9,2 \pm 0,21$) мм і ($8,3 \pm 0,2$) мм ($p < 0,05$), також достовірними були відмінності показників МШП щодо 1 групи хворих ($8,3 \pm 0,15$) та підгрупи 2.1 ($8,7 \pm 0,13$) мм ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки при ізольованому пролапсі мітрального клапана та при його поєднанні з цукровим діабетом 1 типу з урахуванням тривалості діабету

Показник	1-ша група (n = 24)	2-га група (n = 29)	Підгрупа 2.1 (n = 15)	Підгрупа 2.2 (n = 14)	Контрольна група (n = 22)
Середній вік, роки	$23,9 \pm 1,3$	$26,5 \pm 1,1$	$25,9 \pm 1,28$	$27,1 \pm 1,23$	$23,1 \pm 1,15$
КДР ЛШ, мм	$45,6 \pm 0,57$	$44,1 \pm 0,51$	$43,7 \pm 0,81$	$44,5 \pm 0,61$	$46,0 \pm 0,86$
КСР ЛШ, мм	$29,8 \pm 0,41$	$29,3 \pm 0,39$	$29,0 \pm 0,65$	$29,6 \pm 0,45$	$30,7 \pm 0,67$
КДО ЛШ, мм	$92,6 \pm 2,4$	$88,8 \pm 2,37$	$87,0 \pm 3,75$	$90,7 \pm 2,90$	$93,9 \pm 2,23$
КСО ЛШ, мм	$34,8 \pm 1,12$	$33,4 \pm 1,06$	$32,7 \pm 1,74$	$34,1 \pm 1,22$	$36,5 \pm 0,98$
МШП, мм	$8,3 \pm 0,15^4$	$8,8 \pm 0,14$	$8,7 \pm 0,13^4$	$9,2 \pm 0,205^{1,3,5}$	$8,3 \pm 0,20$
товщина ЗСЛШ, мм	$8,1 \pm 0,10^4$	$8,7 \pm 0,11^{1,5}$	$8,6 \pm 0,11^1$	$8,8 \pm 0,20^{1,5}$	$8,2 \pm 0,17^{2,4}$
Ударний об'єм, мл	$59 \pm 1,10$	$55,3 \pm 1,52^5$	$54,3 \pm 2,40$	$56,3 \pm 1,91$	$60,6 \pm 1,84^2$
Ступінь пролабування стулок МК, мм	$4,8 \pm 0,09$	$4,8 \pm 0,08$	$4,9 \pm 0,13$	$4,8 \pm 0,11$	-
ІВТС ЛШ	0,36	0,39	0,39	0,40	0,36

Примітка.¹– відмінності достовірні відносно 1 групи; ²– відмінності достовірні відносно 2 групи; ³– відмінності достовірні відносно 2.1 підгрупи; ⁴– відмінності достовірні відносно 2.2 підгрупи; ⁵– відмінності достовірні відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

Індекс відносної товщини стінки (ІВТС) ЛШ, як чутливий показник ремоделювання сполучнотканинного каркаса ЛШ у хворих з тривалістю ЦД 1 типу > 10 років незначно перевищував показник осіб з тривалістю ЦД ≤ 10 років (відповідно 0,40 і 0,38) за рахунок статистично значущо більшої товщини МШП ($9,2 \pm 0,21$) і ($8,7 \pm 0,13$) мм, ($p < 0,01$).

Достовірних розбіжностей між такими показниками ЕХП як кінцеводіастолічний розмір та об'єм (КДР та КДО) ЛШ, кінцевосистолічний розмір та об'єм (КСР та КСО) ЛШ, ступня пролабування стулок МК щодо різних груп і підгруп хворих виявлено не було (табл. 2).

Таким чином, отримані дані щодо рівнів вільного та пептидноз'язаного ОП свідчать про більшу вираженість деструктивних процесів у осіб з ПМК поєднаним з ЦД 1 типу. Інформативними були показники рівню ПЗОП, які

достовірно були вищими за умов поєднаної патології ніж при ізольованих ПМК та ЦД 1 типу ($p < 0,05$). У хворих з ПМК з клінічними проявами ЦД 1 типу більше 10 років виявлено достовірні розбіжності ($p < 0,05$) у показниках ЕХП, а саме, товщини МШП та ЗСЛШ у порівнянні з підгрупою хворіючих менше 10 років та групою з ізольованим ПМК.

ВИСНОВКИ

1. Вміст вільного ОП у сироватці крові обстежених хворих порівняно з контролем достовірно підвищувався у хворих з поєднаною патологією (ЦД 1 типу+ПМК) ($p < 0,05$).

2. Рівень пептидноз'язаного ОП у хворих з поєднаною патологією був достовірно вищим ніж при ізольованому ПМК та ізольованому ЦД 1 типу, а також з контрольною групою ($p < 0,05$).

3. Співвідношення рівнів вільного та пептидноз'язаного ОП при коморбідній

патології був нижчим на 35,7 % ніж у контролі та на 25,9 % нижчим при ізольованому ПМК.

4. У хворих з тривалістю діабету більше 10 років з ПМК відмічалися достовірні розбіжності у порівнянні з контролем щодо товщини ЗСЛШ ($8,8 \pm 0,20$) мм і ($8,2 \pm 0,17$) та МШП ($9,2 \pm 0,205$) мм і ($8,3 \pm 0,2$) мм ($p < 0,05$).

5. У хворих з тривалістю діабету більше 10 років з ПМК товщина МШП була достовірно вищою ніж у підгрупі 2.1 та групи хворих з ізольованим МПК ($8,7 \pm 0,13$) та ($8,3 \pm 0,15$) мм відповідно ($p < 0,05$).

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Встановлення внеску показників обміну сульфатованих глікозаміногліканів та внутрішньо-серцевої кінетики в предикативний ризик ремоделювання ЛШ, розвитку міксоматозної дегенерації мітрального клапану.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Конфлікт інтересів відсутній.

Участь авторів: концепція і дизайн, організація та проведення дослідження, збір матеріалу, аналіз і обробка отриманих результатів, написання, редагування тексту – О. Є. Ніколенко; участь у зборі матеріалу, клінічне спостереження ендокринологічних хворих, редагування тексту статті, – І. І. Смірнов.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Земцовский ЭВ, Тимофеев ЕВ, Малев ЭГ. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? Педиатр. 2017; 8 (4): 6–18. <https://doi.org/10.17816/PED846-18>
2. Кадурина ТИ, Горбунова ВН. Дисплазия соединительной ткани». Руководство для врачей. ЭЛБИ, СПб. 2009; 704 с.
3. Pavlov SB, Pavlova GB. Study the role of intercellular mediators in the metabolism of connective tissue in children with cardiomyopathy and osteopeny Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (9): 902–916. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.163528>
4. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 13 (1–2): 137–209. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>
5. Pavlov SB, Zukow W. Violation of collagen metabolism in the development of renal scarring in patients with chronic pyelonephritis. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (6): 263–278. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.55365>
6. Шараев ПН, Сахабутдинова ЕП, Лекомцева ОИ, Кошикова СВ. Определение свободного и пептидно-связанного гидроксипролина в сыворотке крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2009; 1:7–9.
7. Фурцева ЛН. Биохимия костной и хрящевой ткани. Актуальные проблемы теоретической и клинической ортопедологии. [Под ред. Ю.И. Денисов-Никольский, С.П.Миронов, Ю.П.Омельяненко, И.В.Матвейчук]. М.:ОАО «Типография Новости». 2005. 336 с.
8. Клеменов АВ. Проплап митрального клапана: современные представления и нерешенные вопросы (обзор). Современные технологии в медицине. 2017;9:3; 126–137. <https://doi.org/10.17691/stm.2017.9.3>
9. International classification of diseases 10th revision (ICD-10). <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
10. Bayer-Topilsky T, Suri RM, Topilsky Y, Marmor YN, Trenerry MR, Antiel RM, Mahoney DW, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. Mitral Valve Prolapse, Psychoemotional Status, and Quality of Life: Prospective Investigation in the Current Era. Am. J. Med. 2016;129(10):1100-9.
11. Mecarocci V, Mori F. P210 Long-term outcome of primary mitral valve prolapse: results from a population of 250 patients referred to a tertiary cardiovascular center. Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2016;17;2;1129–1137.
12. Nalliah CJ, Mahajan R, Elliott AD, Haqqani H, Lau DH, Vohra JK, Morton JB, Semsarian C, Marwick T, Kalman JM, Sanders P. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2019;105(2):144-151.

13. Clavel MA, Mantovani F, Malouf J, Michelena HI, Vatury O, et al. Dynamic phenotypes of degenerative myxomatous mitral valve disease: quantitative 3-dimensional echocardiographic study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5):e002989. <https://doi.org/10.1161/circimaging.114.002989>
14. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, Bonow RO, Khan MA, Xu J, Little SH, Quinones MA, Lawrie GM, Zoghbi WA, Shah DJ. Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018; 72 (8): 823–834.
15. Bui AH, Roujol S, Foppa M, Kissinger KV, Goddu B, et al. Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia. *Heart*. 2017;103:204–9.
16. Muehrcke DD, Cosgrove DM. Mitral valvuloplasty. Edmunds Jr LH, ed. *Cardiac surgery in the adult*. New York: McGraw Hill, 1997. 991.
17. Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, et al. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(8):e005030. <https://doi.org/10.1161/circimaging.116.005030>
18. Алимова ИЛ, Пашина НБ, Плескачевская ТА. Особенности течения сахарного диабета 1 типа у детей и подростков на фоне дисплазии соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 2 (2): 272–275. <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11053>
19. Чернышова ТЕ, Курникова ИА, Маслова ИС. Дисплазия соединительной ткани: прогностическое значение в диабетологии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009;6:76–79.
20. Арсентьев ВГ, Середа ЮВ, Тихонов ВВ. и др. Дисплазии соединительной ткани – конституциональная основа полиорганных нарушений у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2011; 90; 5: 54–57.
21. Наказ МОЗ України N 1021 від 29 грудня 2014 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 1 типу у молодих людей та дорослих». https://ips.ligazakon.net/document/view/moz24121?an=7&ed=2014_12_29 (дата звернення: 30.04.2020).
22. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population. The benign nature of echocardiography features in the Framingham Heart Study. *J Am CollCardiol*. 2002; 40 (7): 1298–1304.
23. Хвисьюк ОМ, Павлов СБ, Павлова ГБ. До питання про роль функціонального стану сполучної тканини в реалізації системної відповіді на пошкодження. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2016; 3: 55–61.

REFERENCES

1. Zemtsovskyy EV, Tymofeev EV, Malev EG. Hereditary disorders (dysplasia) of connective tissue. Which of the two current national recommendations is preferable?. *Pedyatr*. 2017;8(4):6–18. <https://doi.org/10.17816/PED846-18>
2. Kadurina TI, Gorbunova VN. 2009. Connective tissue dysplasia. Guideline for doctors. SPb, ELBI; 714.
3. Pavlov SB, Pavlova GB. Study the role of intercellular mediators in the metabolism of connective tissue in children with cardiomyopathy and osteopeny. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(9):902-916. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.163528>
4. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018;13;1-2:137-209. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>
5. Pavlov SB, Zukow W. Violation of collagen metabolism in the development of renal scarring in patients with chronic pyelonephritis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(6):263-278. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.55365>
6. Sharaev PN, Sakhabutdinova EP, Lekomtseva OI, Koshikova SV. Determination of free and peptide-bound hydroxyproline in blood serum. *Clinical laboratory diagnostics*. 2009;1:7-9.
7. Furtseva LN. Biochemistry of bone and cartilage tissue. Actual problems of theoretical and clinical osteoarthrology. [Ed. Yu.I. Denisov-Nikolsky, S.P Mironov, Y.P Omelianenko, I.V Matveychuk]. М.: JSC "Printing House" News ", 2005;336.
8. Klemenov AV. Mitral valve prolapse: modern concepts and unresolved issues (review). *Modern technologies in medicine*. 2017;9;3:126-137. <https://doi.org/10.17691/stm.2017.9.3>
9. International classification of diseases 10th revision (ICD-10). <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
10. Bayer-Topilsky T, Suri RM, Topilsky Y, Marmor YN, Trenerry MR, Antiel RM, Mahoney DW, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. Mitral Valve Prolapse, Psychoemotional Status, and Quality of Life: Prospective Investigation in the Current Era. *Am. J. Med*. 2016; 129 (10): 1100–9.

11. Mecarocci V, Mori F. P210 Long-term outcome of primary mitral valve prolapse: results from a population of 250 patients referred to a tertiary cardiovascular center. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2016; 17 (2): 1129–1137.
12. Nalliah CJ, Mahajan R, Elliott AD, Haqqani H, Lau DH, Vohra JK, Morton JB, Semsarian C, Marwick T, Kalman J.M, Sanders P. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019;105(2):144-151.
13. Clavel MA, Mantovani F, Malouf J, Michelena HI, Vatury O, et al. Dynamic phenotypes of degenerative myxomatous mitral valve disease: quantitative 3-dimensional echocardiographic study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(5):e002989. <https://doi.org/10.1161/circimaging.114.002989>
14. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, Bonow RO, Khan MA, Xu J, Little SH, Quinones MA, Lawrie GM, Zoghbi WA, Shah DJ. Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72 (8): 823–834.
15. Bui AH, Roujol S, Foppa M, Kissinger K.V, Goddu B, et al. Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia. *Heart.* 2017; 103: 204–9.
16. Muehrcke DD, Cosgrove DM. Mitral valvuloplasty. Edmunds Jr LH, ed. *Cardiac surgery in the adult.* New York: McGraw Hill, 1997, p. 991.
17. Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, et al. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016; 9 (8):e005030. <https://doi.org/10.1161/circimaging.116.005030>
18. Alimova IL, Pashinskaya NB, Pleskachevskaya TA. Features of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents with connective tissue dysplasia. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2016; 2 (2): 272–275. <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11053>. [Russian]
19. Chernyshova TE, Kournikova IA, Maslova IS. Connective tissue dysplasia: predictive value in diabetology. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2009; 6: 76–79.
20. Arsentyev VG, Sereda YuV, Tikhonov VV. Dysplasia of connective tissue - the constitutional basis of multiple organ disorders in children and adolescents. *Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky.* 2011; 90; 5: 54–57.
21. Nakaz MOZ Ukrayiny N 1021 vid 29 grudnya 2014 roku «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tehnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomogy pry tsukrovomu diabete 1 typu u molodykh lyudey ta doroslykh» [On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for type 1 diabetes in young people and adults]. [Ukrainian]. Available from: https://ips.ligazakon.net/document/view/moz24121?an=7&ed=2014_12_29
22. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population. The benign nature of echocardiography features in the Framingham Heart Study. *J Am CollCardiol.* 2002;40(7):1298–1304.
23. Khvysyuk OM, Pavlov SB, Pavlova GB. On the question of the role of the functional state of connective tissue in the implementation of the systemic response to damage. *Problemy bezpererivnoyi medychnoyi osvity ta nauky.* 2016; 3: 55–61.

STATUS OF THE COLLAGEN METABOLISM AND INTRACARDIAC HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH MITRAL VALVE PROLAPSE AND DIABETES MELLITUS TYPE 1

Nikolenko O., Smirnov I.

Summary. Mitral valve prolapse is a significant cardiovascular risk factor in young adults. Its combination with type 1 diabetes mellitus can influence the nature and development of the disease.

Objective – a comparative analysis of free and peptide-bound oxyproline levels and basic echocardiographic parameters (ECP) in patients with mitral valve prolapse, type 1 diabetes and their combination.

Materials and methods – 93 people aged 19–33 years were examined, including 24 people with mitral valve prolapse without concomitant pathology; 33 patients with mitral valve prolapse and type 1 diabetes; 36 patients with type 1 diabetes without mitral valve prolapse.

Results. The level of free and peptide-bound oxyproline in blood serum and their ratio were assessed as a marker of collagen metabolism. The levels of free oxyproline were significantly higher only for the group of MVP patients with type 1 diabetes ($p < 0.05$) compared to the control group. Severity of destructive processes was demonstrated by a high level of peptide-bound oxyproline, both in combined pathology compared with control group, and compared with groups of patients with monomorbidity and MVP ($p < 0.05$). In patients with mitral valve prolapse and type 1 diabetes for more than 10 years in anamnesis were found significant differences in the echocardiography parameters (ventricular septum thickness, posterior wall of the

left ventricle thickness) compared with the subgroup of patients with less than 10 years of type 1 diabetes in anamnesis and the group with isolated mitral valve prolapse.

Conclusions. The data obtained indicate an aggravation in collagen metabolism disorders in patients with mitral valve prolapse depending on the duration of type 1 diabetes, and demonstrate the effect of carbohydrate metabolism disorders on the risk of developing connective tissue degradation of the heart valve apparatus.

KEY WORDS: mitral valve prolapse, diabetes mellitus, free and peptide-bound oxyproline, heart valves degeneration, echocardiographic parameters of intracardiac hemodynamics

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Nikolenko Olena, Assistant at the Department of General Practice - Family Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: olena.nikolenko.kh@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1001-5356>

Smirnov Ivan, Head of the Endocrinology Department CNC KhRC «Regional Clinical Hospital», Candidate of Medical Sciences, Trinklera street, 6, Kharkiv, Ukraine, 61000

СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА И ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

Николенко Е. Е., Смирнов И. И.

Резюме. Пролапс митрального клапана является весомым сердечно-сосудистым фактором риска у молодых людей. Его сочетание с сахарным диабетом 1 типа может влиять на характер и развитие заболевания

Целью исследования было проведение сравнительного анализа уровней свободного и пептидносвязанного оксипролина и основных ЭхоКГ показателей у больных с пролапсом митрального клапана, сахарным диабетом 1 типа и при их сочетании у лиц молодого возраста.

Материалы и методы. Обследование охватывало 93 больных ПМК и СД 1 типа 19–33 лет, из них 24 человека с изолированным ПМК, 33 больных ПМК и СД 1 типа и 36 больных моноорбидным СД 1 типа. В качестве маркера обмена коллагена оценивали уровень свободного и пептидносвязанного оксипролина в сыворотке крови и их соотношение.

Результаты. Уровни свободного оксипролина были достоверно выше по сравнению с контролем только для группы больных ПМК с СД 1 типа ($p < 0,05$). Большая выраженность деструктивных процессов демонстрировалась высоким уровнем пептидносвязанного оксипролина, как при сочетанной патологии по сравнению с контролем, так и по сравнению с группами больных моноорбидными диабетом и ПМК ($p < 0,05$). У больных СД 1 типа более 10 лет с ПМК выявлено достоверные различия в ЭхоКГ показателях, а именно, толщины МЖП и ЗСЛЖ по сравнению с подгруппой больных СД 1 типа менее 10 лет и группой с изолированным ПМК.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о росте нарушений обмена коллагена у больных ПМК по мере увеличения стажа СД 1 типа, и демонстрируют влияние углеводных нарушений на риск развития соединительнотканной дегенерации клапанного аппарата сердца.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пролапс митрального клапана, сахарный диабет, свободный и пептидносвязанный оксипролин, дегенерация сердечных клапанов, эхокардиографические показатели внутрисердечной гемодинамики

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Николенко Елена Евгеньевна, ассистент кафедры общей практики – семейной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: olena.nikolenko.kh@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1001-5356>

Смирнов Иван Иванович, заведующий эндокринологического отделения, к.м.н., КНП ХОР «Областная клиническая больница», улица Тринклера, 6, Харьков, Украина, 61000

*Отримано: 15.12.2020 р.
Прийнято до друку: 20.01.2021 р.*

EFFECTIVENESS OF THE CONCEPT OF FAST-TRAK SURGERY FOR SIMULTANEOUS LAPAROSCOPIC HERNIOPLASTICS AND CHOLECISTECTOMY

Parkhomenko K. Yu.

The aim of the research was to study the feasibility and effectiveness of simultaneous laparoscopic hernioplasty and cholecystectomy in patients with combined abdominal pathology.

Material and methods. Simultaneous laparoscopic hernioplasty and cholecystectomy during 2015–2019 performed on 70 patients, including 49 (70 %) women, mean age 57.3 ± 6.5 g. In 37 patients the principles of Fast-track surgery were applied (group I), including thorough examination for diagnostics of combined abdominal pathology and clinically significant general somatic pathology; if necessary a course of therapy for full compensation of general somatic pathology was prescribed; during the operation of epidural prolonged anesthesia; choice in favor of laparoscopic technology; at the end of the operation – irrigation of the subdiaphragmatic space with local anesthetic; postoperatively: early drainage removal; withdrawal from opioids by prescribing parenteral paracetamol; activation of the patient 6-8 hours after surgery; on the day of surgery – use of chewing gum and fluid intake. In 33 patients the standard complex of perioperative management (group II) is applied. The immediate results of surgical interventions have been studied.

Results. There were no significant complications during the operation and in the early postoperative period. In the first group, seroma (after open alloplasty) was detected in 2 (5 %) cases, and in the second group, small wound complications were detected in 4 (12 %) cases ($p > 0.05$ according to the χ^2 criterion). The duration of inpatient treatment in patients of group I is 4.4 ± 1.2 months, in group II – 7.0 ± 1.3 days ($p < 0.001$ by Student's test).

Conclusion. Application of the principles of Fast-track surgery and accelerated recovery at all stages of simultaneous laparoscopic hernioplasty and cholecystectomy (preparation for surgery, during the operation and in the postoperative period) does not increase the number of postoperative complications and decreased duration of inpatient treatment from 7.0 ± 1.3 in patients with traditional postoperative management to 4.4 ± 1.2 days.

KEY WORDS: cholecystectomy, hernioplasty, simultaneous operation, Fast-track surgery

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Parkhomenko Kyrilo, PhD, Associate Professor, Department of General Practice, Family Medicine and Internal Medicine Kharkiv National Medical University, 4. Nauky Avenue, Kharkiv, 61022, Ukraine, e-mail: pku70@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0004-2417>

INTRODUCTION

The introduction of videoendoscopic technologies into routine practice of abdominal surgery has significantly expanded the possibilities of the operative treatment of various pathologies [1]. Nowadays, volume interventions including those concerning combined pathologies are possible even in severely ill patients. However, there is still no consensus on the feasibility of simultaneous simultaneous surgeries for the correction of combined abdominal diseases. Many researchers report good results of simultaneous surgeries [2, 3, 4], but so far their frequency does not correspond to the prevalence of concomitant pathology [5].

The main argument against simultaneous interventions is the increase in the volume of the surgery, correspondingly increasing the degree of surgical aggression and the risk of adverse events in the postoperative period. This is especially true for elderly and senile patients with concomitant general somatic pathology, in which there is already a high risk of postoperative complications [5]. But this particular contingent is characterized by high comorbidity with the presence of several diseases requiring surgical treatment [6, 7].

Various strategies have been proposed to reduce surgical and anesthetic risk. In recent decades, the strategy of «fast-track surgery» (Fast-track surgery), which aims to reduce the perioperative reaction to stress, the frequency of postoperative complications along with

reducing the cost and duration of hospital treatment through the use of better surgical techniques, anesthesia and postoperative pain management, has become increasingly popular [8, 9].

A variation of this strategy is the Enhanced recovery after surgery (ERAS) concept, which also consists of comprehensive interventions in the perioperative period to improve surgical outcomes. These strategies are becoming increasingly common in hernia surgery and show good results [10, 11].

We don't found studies on the effectiveness of ERAS protocols in patients with simultaneous laparoscopic hernioplasty and cholecystectomy, which indicates the relevance of this problem.

The aim of the study was to investigate the feasibility and effectiveness of simultaneous laparoscopic hernioplasty and cholecystectomy in patients with concomitant abdominal pathology.

MATEPIAJИ TA METOДИ

The study was carried out on the basis of the surgical departments of the State Institution «Specialized Medical and Sanitary Unit No. 13» Ministry of Health of Ukraine and the municipal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Hospital». Simultaneous laparoscopic hernioplasty and cholecystectomy during 2015–2019 was performed in 70 patients, including 49 (70 %) women. The mean age of the patients was 57.3 ± 6.5 (95 % CI 54.7; 59.9) (29 to 83 years).

All patients underwent laparoscopic cholecystectomy (LCE) due to confirmed cholelithiasis with a history of chronic cholecystitis.

Hernioplasty was performed concomitantly with LHE: chial hernias (posterior crurorrhaphy with Nissen or Toupee fundoplication) – 12 (17 %); umbilical hernias – 43 (61 %), including - 14 (20 %) – IPOM (intraperitoneal onlay mesh) plasty, 27 (67 %) – open hernioplasty by Meio, 2 (5 %) – open mesh sub-lay hernioplasty ; postoperative hernia 16 (23 %), including 13 (81 %) cases of IPOM plasty and 3 (19 %) cases of open mesh sub-lay alloplasty; white line abdominal hernia – 3 (4 %) IPOM plasty. In four patients along with LHE simultaneous hernioplasty of chial and umbilical hernia

was performed. Gynecological surgery was additionally performed in four cases: pangysterectomy type I in 2 women and adnexectomy type I in 2 women.

In addition, 28 (40 %) patients were found to have concomitant hypertension, 10 (14 %) had coronary heart disease, 15 (22 %) were overweight or obese, 8 (11 %) had diabetes, 12 (17 %) were diagnosed with chronic heart failure, and 7 (10 %) had chronic obstructive pulmonary disease.

In 37 patients who were operated on in 2018–2019 in the perioperative period the principles of Fast-track surgery and accelerated recovery after surgery were applied. During preparation for surgery: at the outpatient and polyclinic stage a thorough examination for diagnostics of combined abdominal pathology and clinically significant general somatic pathology; if necessary a course of therapy for full compensation of general somatic pathology was prescribed.

During the operation of epidural prolonged anesthesia; choice in favor of laparoscopic technology; at the end of the operation – irrigation of the subdiaphragmatic space with 0.25 % lidocaine solution (or longocaine).

Postoperatively: early drainage removal (in 10–12 hours). Withdrawal from opioids by prescribing parenteral paracetamol (1000 mg twice a day). Activation of the patient 6–8 hours after surgery. On the day of surgery – use of chewing gum and fluid intake. From the first day – low-calorie liquid food intake.

Standard complex of preoperative preparation and perioperative management was used in 33 patients.

All patients were operated on routinely after a set of mandatory and additional general clinical, laboratory and instrumental investigations according to the existing guidelines. Immediate results of surgical interventions were studied.

The results are given as the absolute number (%) for qualitative indices and $M \pm SD$ (mean and standard deviation of the mean) for quantitative indices. The results were processed using PSRP statistical software package by applying frequency analysis and comparing qualitative data using Fisher exact test and χ^2 criterion, and quantitative data using t-criterion. The

difference between the groups was considered significant at ($p < 0.05$).

First of all, we studied the output data of the patients included in the study (Table 1).

RESULTS AND DISCUSSION

Таблица 1

Baseline characteristics of the patients included in the study

Index	Group I (n = 37)	Group II (n = 33)	p
Age, years	56,6 ± 11,9	58,1 ± 1,7	> 0,05 ¹
Gender, m/w	12/25	9/24	> 0,05 ²
Concomitant pathology:			
Overweight and obesity	10 (27 %)	5 (15 %)	> 0,05 ²
Diabetes mellitus	5 (14 %)	3 (9 %)	> 0,05 ²
Coronary heart disease	5 (14 %)	5 (15%)	> 0,05 ²
Heart failure	6 (16 %)	6 (18%)	> 0,05 ²
Lung disease	4 (11 %)	3 (9 %)	> 0,05 ²
Arterial hypertension	15 (41 %)	13 (39 %)	> 0,05 ²

Note. 1 – *t*-test reliability; 2 – χ^2 reliability.

In the first group, 28 (66 %) patients underwent all interventions through laparoscopic access, in 9 (34 %) patients – hybrid access with open access hernioplasty of umbilical or postoperative hernias by their own tissues without tension or with the use of a mesh endoprosthesis. Hybrid access was used for small umbilical hernias. In these cases, the main trocar access was subsequently used for open hernioplasty.

In group II patients laparoscopic access was used in 9 (27 %) cases, in most cases hybrid access with open autoplasmic hernioplasty – 22 (67 %) cases or alloplastic method – 2 (6 %) ($p < 0.01$ for χ^2 criterion).

There were no significant complications during the operation and in the early postoperative period. Seroma was detected in 2 (5 %) cases in the first group (after open alopasty), small wound complications were detected in 4 (12 %) cases in group II ($p > 0.05$ by χ^2 criterion).

More indicative was a significant decrease in the duration of patient treatment: in group I, 4.4 ± 1.2 days, and in group II, 7.0 ± 1.3 days ($p < 0.001$ by Student's test). The possibility of discharge to outpatient treatment is evidence of complete recovery of motor activity and gastrointestinal function and other functional indicators, more quickly recovered in group I.

Similar results were obtained by other researchers. In particular, E. Stearns et al. (2018) found a more rapid recovery of bowel function and shorter in patient treatment duration when applying the accelerated recovery protocol after open hernioplasty [12].

W. Ueland et al. (2020) associated a decrease in the duration of hospital treatment with the use of mixed anesthesia and early mobilization [13].

In the first group of patients we used prolonged epidural anesthesia during surgery and in the early postoperative period, the effect of which was enhanced by non-steroidal anti-inflammatory drug administration. The efficacy of anti-inflammatory drugs has been proved in other studies [14, 15]. The positive effect of irrigation of the subdiaphragmatic space with a local anesthetic solution should also be noted, which contributes not only to pain relief, but also has an anti-inflammatory effect [16].

Early mobilization and effective anesthesia without the use of opioids contributed to the rapid recovery of intestinal function. In addition, the prescription of chewing gum in the first day after surgery played an important role. The positive effect

of chewing gum was also noted by other authors [17].

CONCLUSION

Application of the principles of Fast-track surgery and accelerated recovery at all stages of simultaneous laparoscopic hernioplasty and cholecystectomy (preparation for surgery, during the operation and in the postoperative period) does not increase the number of postoperative complications and decreased duration of inpatient treatment from $7,0 \pm 1,3$ in patients with traditional postoperative management to $4,4 \pm 1,2$ days.

REFERENCE

1. St John A, Caturegli I, Kubicki NS, Kavic SM. The Rise of Minimally Invasive Surgery: 16 Year Analysis of the Progressive Replacement of Open Surgery with Laparoscopy. *JLS*. 2020 Oct-Dec; 24 (4):e2020.00076. <https://doi.org/10.4293/JLS.2020.00076>
2. Galimov OV, Khanov VO, Mamadaliyev DZ, Sayfullin RR, Sagitdinov RR. Kreativnaya khirurgiya gryzhi pishchevodnogo otverstiya diafragmy. *Khirurgiya*. 2017; 7: 30–32. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017730-32>
3. Rakhmatullayev RR, Rakhmatullayev AR, Khasanov SM, Ibragimov SHB. Simul'tannyye operatsii iz yedinogo laparoskopicheskogo dostupa. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadjikistana*. 2017; 1: 77–79
4. Shakya VC. Simultaneous laparoscopic management of Morgagni hernia and cholelithiasis: two case reports. *BMC Res Notes*. 2015; Jul 1; 8: 283. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1249-y>
5. Semonov VV, Kurygin AIA. Simul'tannyye operatsii na organakh zhivota: spornyye i ochevidnyye aspekty problemy. *Vestnik khirurgii*. 2014; 173 (6): 96–99.
6. Kiriyenko AI, Nikishkov AS, Seliverstov YEI, Andriyashkin AV. Epidemiologiya gryzh peredney bryushnoy stenki. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2016; 4: 55–60 <https://doi.org/10.17116/endoskop201622455-60>
7. Henriksen NA. Systemic and local collagen turnover in hernia patients. *Dan Med J*. 2016; Jul; 63 (7). pii: B5265
8. Rodrigues G, Ravi Ch, Prabhu R. Fast-track surgery: A new concept of perioperative management of surgical patients. *Journal of Health Specialties*. 2013; 1 (3): 114–121
9. Nanavati AJ, Prabhakar S. A comparative study of 'fast-track' versus traditional peri-operative care protocols in gastrointestinal surgeries. *J Gastrointest Surg*. 2014; Apr; 18 (4): 757–67. <https://doi.org/10.1007/s11605-013-2403-2>
10. Jurt J, Sliker J, Frauche P, Addor V, Solà J, Demartines N, Hübner M. Enhanced recovery after surgery: can we rely on the key factors or do we need the bel ensemble? *World J Surg*. 2017; Oct; 41(10):2464–2470. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4054-z>
11. Slim K, Standaert D. Enhanced recovery after surgical repair of incisional hernias. *Hernia*. 2020 Feb; 24(1):3-8. <https://doi.org/10.1007/s10029-019-01992-y>
12. Stearns E, Plymale MA, Davenport DL, Totten C, Carmichael SP, Tancula CS, Roth JS. Early outcomes of an enhanced recovery protocol for open repair of ventral hernia. *Surg Endosc*. 2018; Jun; 32(6):2914–2922. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-6004-0>
13. Ueland W, Walsh-Blackmore S, Nisiewicz M, Davenport DL, Plymale MA, Plymale M et al. The contribution of specific enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol elements to reduced length of hospital stay after ventral hernia repair. *Surg Endosc*. 2020 Oct; 34 (10): 4638–4644. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07233-8>
14. Gelman D, Gelmanas A, Urbanaitė D, Tamošiūnas R, Sadauskas S, Bilskienė D, et al. Role of Multimodal Analgesia in the Evolving Enhanced Recovery after Surgery Pathways. *Medicina (Kaunas)*. 2018; Apr 23; 54 (2): 20. <https://doi.org/10.3390/medicina54020020>
15. McGlory G, Davis AE, Kirksey KM. Multimodal analgesia in critical care. *Nursing Critical Care*. 2018; 13 (2): 18–23.

PROSPECTS FOR FURTHER RESEARCH

It is promising to study different aspects of Fast-track surgery depending on the patient's condition, the presence and severity of comorbidities and the scope of surgery.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

16. Kahokehr A, Sammour T, Soop M, Hill AG. Intraperitoneal use of local anesthetic in laparoscopic cholecystectomy: Systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. 2010; Sep; 17 (5): 637–656
17. Ge W, Chen G, Ding YT. Effect of chewing gum on the postoperative recovery of gastrointestinal function. Intern J Clin Experim Med. 2015; 8 (8): 11936–11942

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОНЦЕПЦІЇ FAST-TRACK SURGERY ПРИ СИМУЛЬТАННІЙ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ГЕРНІОПЛАСТИЦІ ТА ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

Пархоменко К. Ю.

Мета дослідження – вивчення доцільності та ефективності симультанної лапароскопічної герніопластики та холецистектомії у пацієнтів з поєднаною абдомінальною патологією.

Матеріали та методи дослідження. Симультанну лапароскопічну герніопластику та холецистектомію протягом 2015–2019 рр. здійснено 70 пацієнтам, у тому числі, 49 (70 %) жінок, середнім віком $57,3 \pm 6,5$ р. У 37 пацієнтів застосовано принципи швидкої хірургії (І група), які включали ретельне обстеження для діагностики поєднаної патології черевної порожнини та клінічно значущої загальної соматичної патології; курс терапії для повної компенсації загальної соматичної патології за необхідністю; під час операції застосування епідуральної пролонгованої анестезії; вибір на користь лапароскопічної технології; в кінці операції – зрошення піддіафрагмального простору місцевим анестетиком; після операції: раннє видалення дренажу; відмова від опіоїдів шляхом призначення парентерального парацетомолу; активація пацієнта через 6–8 годин після операції; в день операції – вживання жувальної гумки та вживання рідини. Вивчено безпосередні результати оперативних втручань.

Результати та обговорення. Суттєвих ускладнень під час операції та у ранньому післяопераційному періоді не було. В І групі у 2 (5%) випадках виявлено серому (після відкритої алопластики), в II групі – малі ранові ускладнення виявлено в 4 (12%) випадках ($p > 0,05$ за критерієм χ^2). Тривалість стаціонарного лікування у пацієнтів I групи – $4,4 \pm 1,2$ дн., в II групі – $7,0 \pm 1,3$ дн ($p < 0,001$ за критерієм Стьюдента).

Висновок. Застосування принципів швидкої операції та прискореного відновлення на всіх етапах одночасної лапароскопічної герніопластики та холецистектомії (підготовка до операції, під час операції та в післяопераційному періоді) не збільшує кількість післяопераційних ускладнень та скорочує тривалість стаціонарного лікування з $7,0 \pm 1,3$ днів у пацієнтів з традиційним післяопераційним лікуванням до $4,4 \pm 1,2$ днів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: холецистектомія, герніопластика, симультанна операція, Fast-track surgery

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Пархоменко Кирило Юрійович, к.мед.н., доцент, кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, Харків, Україна, 61022, e-mail: pku70@ukr.net ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0004-2417>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНЦЕПЦИИ FAST-TRACK SURGERY ПРИ СИМУЛЬТАННОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКЕ И ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Пархоменко К. Ю.

Цель исследования – изучение целесообразности и эффективности симультанной лапароскопической герниопластики и холецистэктомии у пациентов с сочетанной абдоминальной патологией.

Материал и методы исследования. Симультанная лапароскопическая герниопластика и холецистэктомия на протяжении 2015–2019 гг. выполнена 70 пациентам, в том числе, 49 (70 %) женщин, средний возраст $57,3 \pm 6,5$ лет. У 37 пациентов применены принципы быстрой хирургии (I группа), которые включали тщательное обследование для диагностики сочетанной патологии брюшной полости и клинически значимой общей соматической патологии; курс терапии для полной компенсации общей соматической патологии при необходимости; во время операции применение эпидуральной пролонгированной анестезии; выбор в пользу лапароскопической технологии; в конце операции – орошение поддиафрагмального пространства местным анестетиком; после операции: раннее удаление дренажа; отказ от опиоидов путем назначения парентерального парацетомола;

активация пациента через 6–8 часов после операции; в день операции - употребление жевательной резинки и употребление жидкости. Изучены непосредственные результаты оперативных вмешательств.

Результаты и обсуждение. Существенных осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде не было. В первой группе у 2 (5 %) случаях выявлена серома (после открытой алопластики), во II группе – малые раневые осложнения выявлены в 4 (12 %) случаях ($p > 0,05$ по критерию χ^2). Продолжительность стационарного лечения у пациентов I группы – $4,4 \pm 1,2$ мес., во II группе – $7,0 \pm 1,3$ дней ($p < 0,001$ по критерию Стьюдента).

Вывод. Применение принципов быстрой хирургии и ускоренного восстановления на всех этапах симультанной лапароскопической герниопластики и холецистэктомии (подготовка к операции, во время операции и в послеоперационном периоде) не увеличивает частоту послеоперационных осложнений и сокращает продолжительность стационарного лечения с $7,0 \pm 1,3$ дней у пациентов с традиционным послеоперационным лечением до $4,4 \pm 1,2$ дней.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: холецистэктомия, герниопластика, симультанная операция, Fast-track surgery

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Пархоменко Кирилл Юрьевич, к.мед.н., доцент, кафедры общей практики-семейной медицины и внутренних болезней, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, Харьков, Украина, 61022, e-mail: rku70@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0004-2417>

*Отримано: 15.12.2020 р.
Прийнято до друку: 15.01.2021 р.*

ВИЗНАЧЕННЯ ІНДЕКСУ СИНТРОПІЇ ДЛЯ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАХОДІВ ЩОДО РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РОЗВИТКУ НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Пересипкіна Т. В., Бутенко А. І., Пересипкіна А. М.

Вступ. Поширення неінфекційних захворювань серед дитячої популяції акцентують увагу наукової спільноти на пошук дієвих механізмів щодо ранньої діагностики захворювань та запровадження відповідних доцільних профілактичних заходів.

Метою роботи є визначення синтропних захворювань та морфо-функціональних відхилень серед дітей шкільного віку на етапах проведення медичних профілактичних оглядів.

Матеріали та методи: використано формулу М. фон Пфаундлера [2] для розрахунку індексу синтропії (спільного прояву захворювань) на підставі даних оцінки медичних оглядів школярів протягом навчання від першого до дев'ятого класу. Для аналізу обрано індекс вище за 3,0, що вказує на високу синтропність захворювань. Індеси синтропії розраховано для хлопців та дівчат.

Результати. Метод визначення синтропних захворювань широко використовується українською науковою спільнотою [3, 4, 5]. Результати проведеного дослідження показали поширені синтропні поєднання із високим індексом синтропії протягом всього періоду навчання у молодшій та основній школі. Характерними для хлопців були: функціональні розлади біліарного тракту, гіпертрофія піднебінних мигдаликів, порушення постави або функціональна слабкість стоп. Для дівчат поширеними поєднаннями були функціональні розлади біліарного тракту, гіпертрофія піднебінних мигдаликів та розлади неврологічного спектру (неврастенія, лікворна гіпертензія, соматоформна вегетативна дисфункція). «Маркерними» захворюваннями, які вимагають розширення спектру діагностичних та профілактичних заходів для дівчат є функціональні розлади біліарного тракту, відхилення з боку нервової системи. Для хлопців за наявності функціональних розладів біліарного тракту, порушень статевого дозрівання або кістково-м'язової системи потрібним є запровадження додаткових діагностичних заходів.

Висновки. Визначено високу синтропність певних захворювань із урахуванням статі та віку, що дає можливість акцентувати увагу фахівців первинної ланки при проведенні медичних профілактичних оглядів серед дітей початкових років навчання та дванадцяти-тринадцяти років на виявлення можливої поєднаної патології та підвищувати рівень знань медичних працівників при проведенні долікарського етапу медичних профілактичних оглядів з метою визначення захворювань та морфо-функціональних відхилень серед дітей шкільного віку з метою запровадження своєчасних запобіжних профілактичних заходів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: діти шкільного віку, неінфекційні захворювання, синтропія

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Пересипкіна Тетяна Валентинівна, завідувач відділення наукової організації медичної допомоги школярам і підліткам ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», пр. Ювілейний 52-А, Харків, Україна, 61053, e-mail: tatyanaiozdp@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3408-1091>

Бутенко Антоніна Ігорівна, заступник директора з лікувальної роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», пр. Ювілейний 52-А, Харків, Україна, 61053; доцент кафедри педіатрії №2 медичного факультету Харківського Національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: butenkoantonina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0716-4960>.

Пересипкіна Анна Михайлівна, асистент кафедри педіатрії №2 медичного факультету Харківського Національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: annaperesupkina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2829-9860>

ВСТУП

Дані офіційної статистики МОЗ України, досліджень ВООЗ, науковців одностайні в думці щодо актуальності

профілактики неінфекційних захворювань (НІЗ) для підвищення здоров'я населення, зниження тягаря хвороб. Ефективність профілактичних заходів підвищується за умови своєчасного початку їх проведення

та відповідності до проблем соціальних груп. Найбільш значущими профілактичними заходами стають у дитячому віці. За даними наукових досліджень втрата здоров'я є проблемою для дітей шкільного віку, коли до закінчення навчання здоровими лишаються тільки 10–15 % старшокласників [1].

У світовій спільноті розробляються та впроваджуються профілактичні програми, спрямовані на зниження тягаря захворювань, що пов'язані із поведінковими чинниками ризику. Актуальним стає пошук нових методів виявлення захворювань на ранніх стадіях та розробка профілактичних заходів, які базуються на аналізі не лише поведінкових чинників, а й на підставі аналізу захворюваності у віковому та гендерному аспектах.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою роботи є виявлення синтропних захворювань серед дітей шкільного віку на етапах проведення медичних профілактичних оглядів з метою ранньої діагностики захворювань та морфофункціональних відхилень та своєчасного проведення профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою розрахунку індексу синтропії було оцінено стан здоров'я 216 школярів на підставі аналізу медичних профілактичних оглядів у лонгитудинальному спостереженні від першого до дев'ятого класу. Медичні огляди проводилися двічі на рік командою фахівців ДУ «ІОЗДП НАМН». За даними патологічної ураженості була визначена найбільш поширена патологія у віковому та гендерному аспекті. У подальшому, із використанням формули М. фон Пфаундлера [2] було розраховано індекси синтропії для найбільш поширених захворювань серед дівчат і хлопців різного віку навчання. Індекс синтропії (S) дозволяє зробити більш об'єктивною інформацію щодо частоти виникнення поєднаної патології і розраховано за формулою $S = (n_{AB} * N) / (n_A * n_B)$, де S – індекс синтропії, A та B – захворювання, n – вибірка. При $S > 1$, визначено вірогідність поєднаного прояву захворювань, при $S < 1$ – така вірогідність

відсутня. Чим вище розрахований індекс синтропії, тим вірогідніша асоціація даних нозологічних форм, схильність до спільного прояву.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Одним з методів визначення поєднаної патології є метод, що оснований на концепції визначення синтропних або дистропних захворювань. Ще у 1921 році педіатри М. Пфаундлер та Л. фон Зехт стали засновниками даної концепції, визначивши синтропією взаємну схильність двох хворобливих станів до спільного прояву.

Протягом останніх років дана концепція застосовувалася в медицині для аналізу множинних аномалій розвитку [3], що дозволило встановити частоту поєднання найбільш поширених вад розвитку в складі множинних вроджених аномалій. Використано метод синтропій для визначення загальних (синтропних) генів бронхіальної астми (БА) та алергічних захворювань з метою оптимізації виявлення схильності до розвитку алергічних захворювань та попередження переходу даної нозології до групи найпоширеніших [4].

Розрахунок індексу синтропій був застосований і у питаннях вивчення патогенезу поєднаних захворювань органів травлення та бронхолегеневої системи з метою оптимізації процесів обстеження та лікування при поєднанні цих захворювань [5].

Встановлення видів (варіантів) синтропій може сприяти розкриттю окремих механізмів їх виникнення для подальшої розробки оптимальних діагностичних, лікувальних та реабілітаційних заходів [5].

Застосування концепції розрахунку індексу синтропії особливо актуально для виявлення поєднаних захворювань серед дітей шкільного віку, коли має місце зростання поширеності неінфекційних захворювань. Так, за даними Центру медичної статистики МОЗ України у 2017 році (як найбільш повному за статистичними даними) поширеність захворювань становить 2177,7 ‰ серед підлітків, що свідчить про те, що у

середньому, кожний підліток може мати два чи більше хронічних захворювання [1].

Своєчасне виявлення поєднаних захворювань буде сприяти оптимізації діагностичних та профілактичних заходів. Аналіз патологічної враженості серед дітей протягом навчання від першого до дев'ятого класу показав, що вона має гендерні та вікові особливості, що співпадає із думкою інших науковців щодо динаміки стану здоров'я дитячої популяції [6, 7]. З огляду на це, було розраховано індекси синтропії для найбільш поширеної патології та із урахуванням статі. При індексі синтропії (S) > 1 визначено вірогідність поєданого прояву захворювань, при $S < -$ така вірогідність відсутня. Чим вище розрахований індекс синтропії, тим вірогідніша асоціація даних нозологічних форм, схильність до спільного прояву.

Індекси синтропії можливо оцінювати як за власне величиною показника індексу (на скільки індекс S вище за одиницю), так і за кількістю існуючих синтропій між окремими нозологічними формами (синтропні групи), а також випадки поєднаних синтропних захворювань, які зустрічаються найбільш часто протягом всього періоду навчання серед хлопців або дівчат.

Для аналізу були відібрані індекси синтропій, які мали показники вище за 3,0, що вказує на високу синтропність захворювань.

Так, аналіз розрахованих індексів синтропії для дівчат показав, що нозологічною формою із високим поєднанням за період навчання від 1 до 9 класу були функціональні розлади біліарного тракту (ФРБТ), яка найбільш часто була синтропною із хронічним тонзилітом, гіпертрофією піднебінних мигдаликів (ГПМ) (протягом від першого до п'ятого класу ($S = 3,96$), середній вік $6,5 \pm 0,1$ до $10,6 \pm 0,1$ роки); із розладами нервово-психічної сфери (неврастенія, лікворно-гіпертензійний синдром (ЛГС), від третього до восьмого класу ($S = 5,89$ до $S = 7,3$), віковий період $8,1 \pm 0,1 - 13,6 \pm 0,1$ роки); із порушеннями постави або функціональним ослабленням стоп (від першого до шостого класу ($S = 6,4$ до $S = 5,9$) та на восьмому році навчання ($S = 5,9$), $6,5 \pm 0,1 - 11,6 \pm 0,1$ роки та у $13,6 \pm$

$0,1$ роки); із спазмом акомодатії (від першого до п'ятого класу навчання, ($S = 5,1$ до $S = 5,6$), $6,5 \pm 0,1$ до $10,6 \pm 0,1$ років).

Другою за частотою поєднання була гіпертрофія піднебінних мигдаликів, яка була синтропною із неврастенією (у четвертому – сьомому класі ($S = 5,3$), $9,3 \pm 0,1 - 12,6 \pm 0,1$ роки); функціональною слабкістю стоп (протягом четвертого ($S = 5,3$), шостого ($S = 6,9$) та сьомого ($S = 7,8$) років навчання, у $9,3 \pm 0,1$ роки, $11,6 \pm 0,1$ та $12,6 \pm 0,1$ роки). Дані види синтропності захворювань частіше виявлені серед дівчат, ніж хлопців та протягом тривалого часового періоду.

У хлопців синтропність ФРБТ із хронічним тонзилітом, ГПМ відзначена у першому – третьому класах (($S = 3,6$ та $5,0$ до $S = 5,4$), $6,5 \pm 0,1 - 8,1 \pm 0,1$ роки); із неврастенією протягом навчання від першого до п'ятого класу (($S = 7,6$ до $S = 3,5$), $6,5 \pm 0,1 - 10,6 \pm 0,1$ років, у дівчат була синтропною до восьмого класу навчання); із функціональною слабкістю стоп, порушеннями постави лише у шостому та сьомому класі (($S = 5,4$ до $S = 5,3$), $11,6 \pm 0,1 - 12,6 \pm 0,1$ років). Найбільш часто поєднаною патологією із ГПМ, хронічним тонзилітом у хлопців, на відміну від дівчат, були функціональна слабкість стоп, порушення постави (у п'ятому ($S = 4,5$), сьомому ($S = 4,8$), восьмому ($S = 4,7$) та дев'ятому ($S = 5,1$) класах навчання, $10,6 \pm 0,1$; $12,6 \pm 0,1 - 14,6 \pm 0,2$ років). У дівчат така синтропність визначена у четвертому, шостому та сьомому класах.

Також відмінними формами синтропних захворювань були порушення постави, функціональна слабкість стоп та порушення нервово-психічного спектру (енурез, порушення поведінки, неврастенія, ЛГС або наслідки ЧМТ) що фіксувалося у першому ($S = 3,4$), четвертому ($S = 5,4$), п'ятому ($S = 4,4$), восьмому ($S = 6,6$) та дев'ятому ($S = 5,5$) році навчання ($6,5 \pm 0,1$ та $9,3 \pm 0,1 - 10,6$ роки та $13,6 \pm 0,1 - 14,6 \pm 0,1$ роки), у дівчат даний вид поєднаної патології було визначено лише у п'ятому та сьомому класах.

Кількість виявлених синтропних груп також має значення для їх оцінки з профілактичною метою. Серед дівчат характерним було створення більшої

кількості синтропних груп протягом навчання, ніж серед хлопців.

Найпоширенішими синтропними поєднаннями із високими індексами синтропії серед хлопців та дівчат протягом навчання були: ФРБТ, порушення постави

або функціональна слабкість стоп, ГНМ – серед хлопців та ФРБТ, ГНМ та порушення неврологічного спектру (неврастенія, ЛГС, тощо) – серед дівчат (рис. 1).

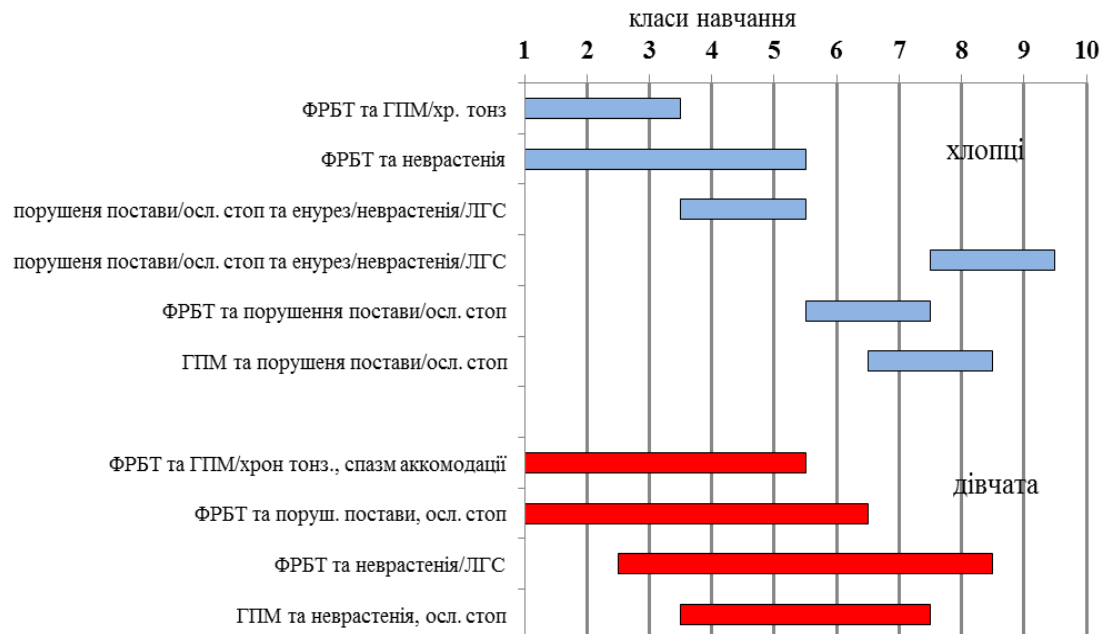


Рис. 1. Найпоширені синтропні поєднання серед хлопців та дівчат протягом навчання

З огляду формування синтропних груп визначено, що серед дівчат має місце більш часте формування синтропних груп протягом навчального періоду. Захворювання або морфо-функціональні відхилення, які є групоутворюючим можна розглядати «маркером», за наявності якого дитина потребує додаткового обстеження, консультування фахівця. Так, для дівчат від першого до четвертого класу «маркерним» захворюванням із частими синтропними зв'язками є ФРБТ, що потребує додаткового консультування отоларинголога, невропатолога, окуліста та ортопеда з метою виявлення вірогідної супутньої патології. Протягом п'ятого – восьмого класу «маркерними» є розлади психоневрологічного спектру (ЛГС, соматоформна вегетативна дисфункція, неврастенія) що асоціюється із відхиленням з боку кістково-м'язової системи, травної та захворюваннями ЛОР-органів і потребує консультації

відповідних фахівців. У дев'ятому класі, при виявленні у дівчат дифузного нетоксичного зобу доцільно забезпечити консультування лікаря невролога, ортопеда, окуліста.

У хлопців, на відміну від дівчат, не чітко сформовані синтропні групи. Однак, визначено, що групоутворюючими розладами є порушення психоневрологічного спектру у перших-других класах; ФРБТ із доцільним додатковим консультуванням лікарів отоларинголога та невролога; у сьомому класі за наявності затримки статевого розвитку (ЗСР), доцільно додаткове консультування ортопеда для виявлення можливих відхилень з боку опорно-рухового апарату, окуліста, отоларинголога та гастроентеролога. «Маркерними» відхиленнями у дев'ятому класі для хлопців можуть вважатися розлади із боку кістково-м'язової системи, що потребує консультування ЛОР-лікаря та

невропатолога через часту асоціацію, синтропність захворювань даної групи.

Поєднання різних видів патологічних змін широко вивчається науковцями з метою пошуку специфічних механізмів формування порушень.

Так, науковцями ДУ «ІОЗДП НАМН» багато досліджень було здійснено щодо вивчення поєднаних нозологічних форм як проявів патології сполучної тканини. Відомо, що її аномальний розвиток пов'язаний із формуваннями ектодермального (основа формування центральної нервової системи), мезодермального (формування кістяку, жирової, м'язової тканини, внутрішніх органів) та ендодермального (кішківник) листків. Як прояв гіпоплазії сполучної тканини визначається деформація кістяка (кіфоз, сколіоз), зміна стоп, міопія, астигматизм, ФРБТ, аномалії серця, вегето-судинні порушення, наявність систолічного шуму [8]. Прояви поєднаної патології вимагають застосування додаткових методів для уточнення наявності та характеру диспластичних змін внутрішніх органів, а також оглядів фахівців – ортопеда, окуліста, отоларинголога [9].

Зв'язок розвитку синдрому лікворної гіпертензії та порушення постави також обговорено науковою спільнотою. Так, велике значення мають функціональні біомеханічні порушення на рівні шийного відділу хребта.

Поєднання міопії і пролабування мітрального клапану реєструється у 43–65,5 % випадках у хворих із дисплазією сполучної тканини [9].

За даними вчених визначається зв'язок змін показників соматичного здоров'я, фізичного розвитку та станом щитовидної залози. Ознаки «мінімальної тиреоїдної недостатності» супроводжуються змінами в ліпідному спектрі, особливостями становлення менструальної функції у дівчат та несприятливими відхиленнями антропометричних показників. Науковцями ДУ «ІОЗДП НАМН» [10] встановлено, що тривала наявність зоба супроводжувалася у більшості хлопців (83,3 %) формуванням дисгармонійного фізичного розвитку, переважно за рахунок затримки росту та дефіциту маси тіла. У дівчат, хворих на ДНЗ, на відміну від

хлопців, найбільш характерними порушеннями фізичного розвитку була надлишкова маса тіла (16,7 %). Затримки статевого розвитку частіше реєстрували у хворих із ознаками тиреоїдної недостатності.

Таким чином, отримані в даній роботі індекси синтропії для певних пар захворювань знаходять підтвердження в роботах інших науковців щодо можливостей сумісного прояву захворювань.

На сьогодні діючим нормативним документом, відповідно до якого здійснюються медичні профілактичні огляди дітей шкільного віку, є Наказ № 682 від 16.08.2010 «Про удосконалення медичного обслуговування учнів загальноосвітніх навчальних закладів». Даним наказом регламентовано терміни проведення медичних профілактичних оглядів та залучення фахівців. Пункти 3.2 та п. 3.3 Наказу також передбачають залучення до процесу підвищення здоров'я дітей наукових установ з метою наукового супроводу, вивчення стану здоров'я учнів та надання науково обґрунтованих пропозицій щодо підвищення ефективності медичного обслуговування учнів закладів загальної середньої освіти.

Перші роки навчання супроводжуються напруженням адаптаційних можливостей організму учнів. У цей період фіксується підвищення рівня патологічної ураженості. Дані розрахованих індексів синтропії вказують на високу ймовірність виникнення поєднаної патології. Однак, у вище означеному Наказі передбачено у даний період (7, 8, 9, 10 років) лише обов'язковий щорічний огляд педіатра, а лікарями-фахівцями – за показаннями. Тому, доцільним є орієнтування лікаря-педіатра на виявлення можливої патології з боку нервової, кістково-м'язової, шлунково-кишкового тракту та органів зору серед дітей у даний віковий період. Також, враховуючи можливість виникнення поєднаної патології, та за наявності «маркерних» захворювань залучати до профілактичних оглядів інших фахівців. Такий алгоритм дій доцільно застосовувати для школярів у віці 12 та 13 років (шостий рік навчання). Здійснювати заходи щодо підвищення

навичок та перевірку знань молодших спеціалістів із медичною освітою, які, згідно Наказу, щороку перевіряють гостроту зору, слуху, постави та проводять плантографію.

ВИСНОВКИ

Таким чином, визначені найпоширеніші синтропні поєднання з високими індексами синтропії серед хлопців та дівчат протягом навчання: ФРБТ, порушення постави, функціональна слабкість стоп, ГПМ – серед хлопців та ФРБТ, ГПМ та порушення психоневрологічного спектру (неврастенія, ЛГС, тощо) – серед дівчат. «Маркерними» захворюваннями, що вимагають розширення спектру діагностичних та профілактичних заходів серед дівчат є

ФРБТ, розлади неврологічного спектру та наявність дифузного нетоксичного зобу. Для хлопців – це розлади з боку нервової системи, ФРБТ, затримка статевого розвитку та порушення кістково-м'язової системи.

Доцільно акцентувати увагу фахівців первинної ланки при проведенні медичних профілактичних оглядів серед дітей перших років навчання та дванадцяти-тринадцяти років на виявлення можливої поєднаної, синтропної патології, підвищувати рівень знань молодших спеціалістів із медичної освіти, які проводять щорічну перевірку гостроти зору, слуху, постави та плантографію.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Конфлікт інтересів відсутній.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дані Центру медичної статистики МОЗ України. URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/main.html>
2. M. Pfounder, L. von Zecht. Biologische all geme in probleme der medizine. Konstitution, diathese, disposition. Berlin: Springer. 1947. P. 318.
3. Boychuk TM, Sorokman TV, Lastivka IV, Andriychuk DR. Synyropy of Unclassified Complexes of Multiple Congenital Malformations. Клінічна та експериментальна патологія. 2014;2(48): 2–36.
4. Волосовец АП, Врублевская СВ. Концепция синтропий/дистропий в наследовании атопической бронхиальной астмы у детей. Патологія. 2015; 2 (34): 11–16. URL: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILA=&2_S21STR=pathology_2015_2_4
5. Христич ТН. К вопросу о патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы. Український терапевтичний журнал. 2006; 2: 88–91. URL: http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/utj/373855885910910_21092009170229.pdf
6. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни Ю.Г. Антипкін [та ін.] Здоров'є ребенка. 2018;13(1): 1–11. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059>
7. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни. Ю.Г. Антипкін [та ін.] Здоров'є ребенка. 2018;13(2):13-23. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.2.2018.129546>
8. Ахназарянц ЕЛ. Клініко-імунологічні аспекти формування ускладнень у підлітків з диспластичною кардіопатією. [автореферат]. Харків: ДУ «ІОЗДП НАМН». 1998. 21 с.
9. Кашина ВЛ. Клініко-біохімічна характеристика сполучнотканинної дисплазії у підлітків. [автореферат]. Харків: ДУ «ІОЗДП НАМН». 2001, 22 с.
10. Вивчити імуногормональні механізми та генетичні фактори трансформації дифузного нетоксичного зоба на етапах статевого дозрівання в умовах слабого йододефіциту. Звіт про науково-дослідну роботу. ДУ «ІОЗДП НАМН», Харків, 2012, 179 с.

REFERENCES

1. Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/main.html>
2. M. Pfounder, L. von Zecht. Biologische all geme in probleme der medizine. Konstitution, diathese, disposition. Berlin: Springer. 1947. P. 318.
3. Boychuk TM, Sorokman TV, Lastivka IV, Andriychuk DR. Synyropy of Unclassified Complexes of Multiple Congenital Malformations. Clinical and experimental pathology. 2014; 2 (48): 32–36.

4. Volosovets OP, Vrublevskaya SV. Concept of syntropias / dystropias in the inheritance of atopic asthma in children. *Pathologia*. 2015; 2 (34): 11–16. URL: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILA=&2_S21STR=pathology_2015_2_4
5. Christich TM. About the issue of pathogenesis of combined diseases of digestive tract and bronchopulmonary system. *Ukrainian therapeutical journal*. 2006; 2: 88–91. URL: http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/utj/373855885910910_21092009170229.pdf
6. Antipkin YuG, et al. Status of child population health — the future of the country (part 1). *Zdorov`e rebenka*. 2018; 13 (1): 1–11. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059>
7. Antipkin YuG, et al. Status of child population health — the future of the country (part 2). *Zdorov`e rebenka*. 2018; 13 (2): 13–23. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.2.2018.129546>
8. Ahnazaryants EL. Clinical and immunological aspects of complications in adolescents with dysplastic cardiopathy. [abstract]. Kharkiv: IOZDP NAMS. 1998. 21 c.
9. Kashina VL. Clinical and biochemical characteristics of connective tissue dysplasia in adolescents. [abstract]. Kharkiv: State Institution «IOZDP NAMS». 2001, 22 p.
10. To study the immunohormonal mechanisms and genetic factors of transformation of diffuse nontoxic goiter at the stages of puberty in conditions of weak iodine deficiency. Research report. SI «IOZDP NAMS», Kharkiv, 2012, 179 p.

DETERMINATION OF SYNTHROPY INDEX FOR JUSTIFICATION MEASURES FOR EARLY DIAGNOSIS AND PREVENTION OF NON-COMMUNICABLE DISEASES

Peresyphkina T., Butenko A., Peresyphkina A.

Introduction. The spread of non-communicable diseases among pediatric population focuses attention of the scientific community on the search for effective mechanisms for early diagnostic of diseases and the introduction of appropriate preventive measures. According to the Center for Medical Statistics, the prevalence of diseases among adolescents is 2177.7 ‰ (in 2017), which may indicate the presence of several diseases in one adolescent and includes preventive measures to the category of immediate.

The aim is to determine syntropic diseases and morpho-functional disorders among school-age children at the stages of medical preventive examinations.

Materials and methods: M. von Pfaundler's formula was used to calculate the index of syntropy (joint manifestation of diseases) on the basis of data from the evaluation of medical examinations of students during studying, at first to ninth grades. An index above 3.0 was chosen for analysis, which indicates a high syntropy of diseases. Syntropy indices are calculated for boys and girls.

Results. The method of determining syntropic diseases is widely used by the Ukrainian scientific community [3, 4, 5]. The results of the study showed common syntropic combinations with a high index of syntropy throughout the period of study in primary and secondary school. Inherent for the boys were: functional disorders of the biliary tract, hypertrophy of the tonsils, posture disorders or functional weakness of the feet. For girls, common combinations were functional disorders of the biliary tract, hypertrophy of the tonsils and disorders of the neurological spectrum (neurasthenia, cerebrospinal fluid hypertension, vegetative - vascular dystonia). «Marker» diseases that require an expansion of the range of diagnostic and preventive measures for girls are FRBT, deviations of the nervous system. For boys with functional disorders of the biliary tract, puberty, or musculoskeletal disorders, additional diagnostic measures are required.

Conclusions. The current Order of the Ministry of Health of Ukraine on medical care for students of general secondary education (medical preventive examinations) provides only examination by a pediatrician, other specialists - according to the indications. Therefore, given the high syntropy of certain diseases, it is advisable to focus the attention of primary care professionals in conducting medical preventive examinations among children of primary school years and twelve to thirteen years to identify possible combined pathology and increase the level of knowledge of health professionals in the pre-medical stage of medical preventive examinations in order to identify diseases and morpho-functional abnormalities among school-age children and to introduce timely preventive measures.

KEY WORDS: school-age children, non-communicable diseases, syntropy

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Peresyphkina Tetiana, PhD, head of the Department of Scientific Organization of Medical Care for Schoolchildren and Adolescents of State Institution «Institute for children and adolescents health care of the National Academy of Medical

Sciences of Ukraine», 52-A, Jubilee Avenue Kharkiv, Ukraine, 61053, e-mail: tatyanaiozdp@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3408-1091>.

Butenko Antonina, PhD, Deputy of Chief Physician of State Institution «Institute for children and adolescents health care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 52-A, Jubilee Avenue Kharkiv, Ukraine, 61053, Associate Professor of V. N. Karazin Kharkiv National University, pediatrics department № 2, medical faculty, Freedom square 6, Kharkiv, 61022. e-mail: butenkoantonina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0716-4960>.

Peresyupkina Anna, assistant of V. N. Karazin Kharkiv National University, pediatrics department № 2, medical faculty, 6, Svobody square, Kharkiv, Ukraine, 61022. e-mail: annaperesupkina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2829-9860>.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДЕКСА СИНТРОПИИ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ МЕРОПРИЯТИЙ ПО РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Пересыпкина Т. В., Бутенко А. І., Пересыпкина А. М.

Вступление. Распространение неинфекционных заболеваний среди детской популяции акцентирует внимание научного медицинского сообщества на поиске действенных механизмов для ранней диагностики заболеваний и проведения соответствующих профилактических мероприятий. По данным Центра медицинской статистики МОЗ Украины распространённость заболеваний среди подростков составляет 2177,7% (в 2017 г.), что может свидетельствовать о наличии нескольких заболеваний у одного подростка и тем самым, включает необходимость проведение профилактических мероприятий в разряд неотложных.

Целью работы является определение синтропных заболеваний и морфо-функциональных отклонений среди детей школьного возраста на этапах проведения медицинских профилактических осмотров.

Материалы и методы: использована формула М. фон Пфаундлера для расчёта индекса синтропии (сочетанного проявления заболеваний) на основании данных оценки медицинских осмотров школьников в период обучения с первого до девятого класса. Для анализа был взят индекс выше 3.0, что указывает на высокую синтропность заболеваний.

Результаты. Метод определения синтропных заболеваний широко используется украинским научным сообществом (Boychuk T, 2014; Христинич Т., 2006; Волосовец А., 2015). Результаты проведённого исследования позволили выявить наиболее распространённые синтропные сочетания с высоким индексом синтропии, которые имели место на протяжении всего периода обучения в младшей и средней школе. Характерными для мальчиков были: функциональные расстройства билиарного тракта, гипертрофия нёбных миндалин, нарушения осанки или функциональная слабость стоп. Для девочек распространёнными сочетаниями были функциональные расстройства билиарного тракта, гипертрофия нёбных миндалин и расстройства психо-неврологического спектра (неврастения, ликворная гипертензия, соматоформная вегетативная дисфункция). «Маркерными» заболеваниями, требующими расширения спектра диагностических и профилактических мероприятий для девочек стали функциональные расстройства билиарного тракта, отклонения со стороны нервной системы. Для мальчиков, при наличии функциональных расстройств билиарного тракта, нарушений полового созревания или костно-мышечной системы также необходимо применение дополнительных диагностических мероприятий.

Выводы. Действующий Приказ МОЗ Украины о медицинском обслуживании школьников общеобразовательных учреждений (проведение медицинских профилактических осмотров) в 7–10 летнем возрасте предусматривает только осмотр врачом-педиатром, а другими специалистами – по показаниям. Поэтому, ввиду высокой синтропности определённых заболеваний, будет целесообразно акцентировать внимание специалистов первичного звена на выявление возможной сочетанной патологии. Особенно, при проведении медицинских профилактических осмотров среди детей первых лет обучения и возрастной группе двенадцати–тринадцати лет. Внимания требует также и повышение уровня знаний медицинских работников на этапах проведения доврачебного этапа медицинских профилактических осмотров с целью выявления заболеваний и морфо-функциональных отклонений среди детей школьного возраста, для своевременного начала профилактических мероприятий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети школьного возраста, неинфекционные заболевания, синтропия

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пересыпкина Татьяна Валентиновна, заведующая отделения научной организации медицинской помощи школьникам и подросткам ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии

медицинских наук Украины», пр. Юбилейный 52-А, Харьков, Украина, 61053, e-mail: tatyanaiozdp@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3408-1091>

Бутенко Антонина Игоревна, заместитель директора по лечебной работе ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», пр. Юбилейный 52-А, Харьков, Украина, 61053, доцент кафедры педиатрии № 2 медицинского факультета Харьковского Национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: butenkoantonina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0716-4960>.

Пересыпкина Анна Михайловна, ассистент кафедры педиатрии № 2 медицинского факультета Харьковского Национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: annaperesupkina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2829-9860>

*Отримано: 23.10.2020 р.
Прийнято до друку: 15.12.2020 р.*

ВІДНОШЕННЯ МОНОЦИТІВ ДО ЛІПОПРОТЕЇНІВ ВИСОКОЇ ЩІЛЬНОСТІ ЯК ПОКАЗНИК ЗАПАЛЕННЯ ТА ОКИСНОГО СТРЕСУ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ СТАНАМИ ЖОВЧНОГО МІХУРА

Стрільчук Л. М.

Вступ. Відношення моноцитів до ліпопротеїнів високої щільності (М/ЛПВЩ) визнано інтегральним індикатором запалення, окисного стресу та накопичення ліпідів, що дозволяє використовувати його у оцінці та прогнозуванні перебігу низки хвороб.

Мета: визначення клінічного значення М/ЛПВЩ за даними літератури та встановлення його кореляційних зв'язків.

Матеріали та методи. Проведено огляд літератури у базі даних Pubmed та вітчизняних джерелах; проаналізовано дані 1190 амбулаторних пацієнтів з різними діагнозами та 116 стаціонарних пацієнтів з нестабільною стенокардією (НС). Цифрові дані опрацьовані статистично (Statistica 6.0).

Результати та їх обговорення. Підвищення М/ЛПВЩ асоціюється із розвитком фібриляції передсердь після коронарного шунтування та госпітальної смертністю. М/ЛПВЩ виступає критерієм запалення і окисного стресу, предиктором тяжкості перебігу ішемічної хвороби серця. У 1190 амбулаторних пацієнтів значення відношення М/ЛПВЩ у середньому становило $6,50 \pm 0,21$. Зростання відношення М/ЛПВЩ відбувалося паралельно із збільшенням кількості базофілів, розвитком внутрішньопечінкового холестазу, посиленням ендогенної інтоксикації, зменшенням загального холестерину та глюкози крові натще, діастолічною дисфункцією лівого шлуночка. У пацієнтів з НС М/ЛПВЩ у середньому становило $5,41 \pm 0,40$. Зростання відношення М/ЛПВЩ асоціювалось з чоловічою статтю, зменшенням загального холестерину та глюкози крові натще, нижчими інтегральними гематологічними маркерами імунної реактивності. Індекс М/ЛПВЩ був максимальним за умов перегину тіла жовчного міхура, що супроводжувалось підвищеними значеннями холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності ($0,80 \pm 0,10$ ммоль/л), тригліцеридів ($1,76 \pm 0,21$ ммоль/л), обох індексів Castelli та зниженням холестерину ліпопротеїнів високої щільності. У пацієнтів з інтактним жовчним міхуром було виявлено обернену кореляцію М/ЛПВЩ з фракцією викиду лівого шлуночка.

Висновки. 1. М/ЛПВЩ – цінний маркер атеросклерозу та запалення. 2. Відношення М/ЛПВЩ було максимальним за умов перегину тіла жовчного міхура, що супроводжувалось дисліпідемією. 3. Обернена кореляція М/ЛПВЩ з фракцією викиду лівого шлуночка (за умов інтактного жовчного міхура) та пряма – з шириною аорти (при холециститі) підтверджують асоціацію зростання даного співвідношення з несприятливим перебігом серцево-судинних хвороб. 4. У хворих з НС та інтактним жовчним міхуром або холелітіазом М/ЛПВЩ корелювало з ядерним індексом інтоксикації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: моноцити, ліпопротеїни високої щільності, жовчний міхур, стан серця, атеросклероз, запалення

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Стрільчук Лариса Миколаївна, к.мед.н., доцент кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська 69, Львів, Україна, 79000, e-mail: larysa.stril4uk@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7077-2610>

ВСТУП

Останнім часом увага науковців прикута до пошуку простих інформативних маркерів, які можуть бути використані у прогнозуванні та визначенні тактики лікування. Таким маркером є відношення моноцитів до ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Моноцити беруть участь

у запальних процесах та усіх патофізіологічних етапах атеросклерозу, оскільки під час активації вивільняють низку прозапальних цитокінів, здатних сприяти формуванню та розривам атеросклеротичних бляшок [1, 2], і поглинають ліпопротеїни низької щільності, які володіють потужною атерогенною дією. ЛПВЩ притаманні протизапальні,

антиоксидантні та антитромботичні ефекти; вони запобігають міграції моноцитів до стінки артерій та їх активації, здійснюють кардіопротективну дію шляхом участі у зворотному транспорті холестерину та виступають предиктором регресії коронарних атеросклеротичних бляшок [3-7]. Тому відношення моноцитів до ЛПВЩ (М/ЛПВЩ; monocyte-to-HDL ratio) визнано інтегральним індикатором запалення, окисного стресу та накопичення ліпідів, що дозволяє використовувати його у оцінці та прогнозуванні перебігу хвороб, у патогенезі яких провідну роль відіграє атерогенез [8, 9]. У той же час, рівні граничних чи несприятливих значень цього відношення чітко не встановлені, що зумовлює актуальність та доцільність нашого дослідження.

МЕТА

Мета дослідження: визначення клінічного значення М/ЛПВЩ за даними літератури та встановлення його змін та кореляційних зв'язків у пацієнтів з нестабільною стенокардією залежно від стану жовчного міхура.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Огляд літератури проведено в базі даних Pubmed та у вітчизняних джерелах за ключовими словами «М/ЛПВЩ», «monocyte-to-high density lipoprotein ratio», «MHR», де було знайдено близько сотні джерел, з яких обрано ті, що відповідали меті. Було обстежено 1190 амбулаторних пацієнтів (492 чоловіки та 698 жінок, середній вік $48,7 \pm 15,6$ р.) з артеріальною гіпертензією (34,78 %), хронічними формами ішемічної хвороби серця (ІХС, 33,33 %), метаболічною кардіоміопатією (25,36 %), нейроциркуляторною дистонією (18,84 %) та позакардіальними патологічними станами (21,74 %) а також 116 пацієнтів з ІХС, нестабільною стенокардією (НС) (58 чоловіків, 58 жінок, середній вік $59,37 \pm 2,31$ р.), які перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні впродовж $12,9 \pm 0,5$ днів. Діагностика та лікування ІХС, НС проведені згідно Наказу МОЗ України № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»» (2006). Залежно від сонографічно визначеного стану жовчного міхура (ЖМ)

[10] пацієнтів було поділено на групи: Г0 - інтактний ЖМ (n = 44), Г1 – складж (n = 13), Г2 – перегин тіла (n = 7), Г3 – ознаки перенесеного холециститу (n = 24), Г4 – холелітіаз (n = 22), Г5 – стан після холецистектомії (ХЕ) з приводу холелітіазу (n = 6). Крім стандартних показників лабораторно-інструментального обстеження, розраховували М/ЛПВЩ, коефіцієнт атерогенності (КА) за А. Н. Клімовим, індекси Castelli I та II, ядерний індекс інтоксикації за Г. І. Даштаганцем (ЯІ = (моноцити + юні нейтрофіли + паличкоядерні нейтрофіли) / сегментоядерні нейтрофіли; норма 0,05–0,10), індекс імунної реактивності (ІР = (лімфоцити + еозинофіли) / моноцити; норма $8,43 \pm 0,23$) та відношення лімфоцити/моноцити. Цифрові дані опрацьовані статистично з використанням програмного забезпечення Statistica 6.0 (Statsoft, США), перевірені на нормальність розподілу, після чого застосовані параметричні чи непараметричні методи; кореляційний аналіз проведений за Пірсоном, Спірменом чи Кендаллом. За поріг істотності прийнято $p < 0,05$ (індексами позначені міжгрупові різниці).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними літератури, роль відношення М/ЛПВЩ як простого у визначенні показника з високою прогностичною цінністю активно вивчається впродовж останніх років, передусім, у кардіології. Н. Saskin та співавт. (2016) продемонстрували, що підвищення М/ЛПВЩ асоціювалося із розвитком фібриляції передсердь та вищою смертністю у ранньому післяопераційному періоді після коронарного шунтування [11]. У пацієнтів з інфарктом міокарду з елевацією сегменту ST (STEMI) відношення М/ЛПВЩ виступало незалежним предиктором госпітальної смертності, значних несприятливих серцево-судинних подій (ССП) та 5-річної смертності [12]. Схожі дані отримали і Т.-Т. Wu та співавт. (2019), у дослідженні яких відношення М/ЛПВЩ виступало незалежним предиктором смерті від усіх причин (відношення ризиків (ВР) 3,65; 95 % довірчий інтервал (ДІ) = 1,17–11,42, $p = 0,026$) та ССП зокрема (ВР 2,39; ДІ = 1,38–4,14, $p < 0,002$). Високий рівень відношення М/ЛПВЩ (третій та четвертий квартилі) асоціювались зі збільшенням

ризиком ССП у 2,83 та 3,26 рази відповідно [13]. У хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) частота ССП, імовірність тромбозів стента та смертність були найвищими в групі найвищих значень М/ЛПВЩ – третього тертиля [14].

Мета-аналіз 3 публікацій за участю 2793 пацієнтів виявив, що вище значення М/ЛПВЩ при госпіталізації асоціювалося з більшим ризиком госпітальної смертності (6 % проти 1,3 % при низькому М/ЛПВЩ, ВР = 4,71, ДІ = 2,36–9,39, $p < 0,00001$) та ССП (15,6 % та 8,9 %, ВР = 1,90, ДІ = 1,44–2,50, $p < 0,00001$) серед пацієнтів зі STEMI, що підлягали первинному перкутанному коронарному втручання [9]. Серед пацієнтів зі стенозом лівої коронарної артерії відношення М/ЛПВЩ було вищим за умов гемодинамічно значущого стенозу порівняно із незначущим ($12,6 \pm 2,5$ проти $11,6 \pm 3,3$, $p = 0,003$). Мультиваріантний логістично-регресійний аналіз підтвердив, що відношення М/ЛПВЩ виступає незалежним предиктором значущого функціонального стенозу вінцевих артерій та супроводжується зростанням ризику останнього у 2,99 рази (ДІ = 1,36–6,56) [15]. Показано також, що інформативність відношення М/ЛПВЩ перевищує інформативність традиційних ліпідних показників у ролі маркера потовщення комплексу інтима-медіа сонних артерій у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [16].

Таким чином, відношення М/ЛПВЩ є критерієм запалення і окисного стресу, а також предиктором тяжкості перебігу ІХС та ризику ССП. Визначення цього співвідношення може застосовуватися у рутинній лікарській практиці для комплексної оцінки кардіоваскулярного ризику та індивідуалізації лікувально-профілактичних заходів.

За власними даними, серед 1190 амбулаторних пацієнтів значення відношення М/ЛПВЩ коливалось від 4,1 (нижній кuartиль) до 8,0 (верхній кuartиль) і у середньому становило $6,50 \pm 0,21$ (медіана 6,0). Відповідно до результатів кореляційного аналізу за Кендаллом, зростання відношення М/ЛПВЩ відбувалося паралельно із збільшенням кількості базофілів крові ($\tau = 0,15$, $p < 0,05$),

розвитком внутрішньопечінкового холестазу за γ -глутамілтранспептидазою ($\tau = 0,17$, $p < 0,05$), посиленням ендогенної інтоксикації за креатиніном ($\tau = 0,17$, $p < 0,05$), зменшенням загального холестерину ($\tau = -0,14$) та глюкози крові натще ($\tau = -0,13$, $p < 0,05$), а також з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка за максимальною швидкістю пізнього діастолічного наповнення ($\tau = 0,13$, $p < 0,05$).

У пацієнтів з ІХС, НС розмах коливань відношення М/ЛПВЩ був більшим – від 1,12 до 14,3, у середньому $5,41 \pm 0,40$. За кореляційним аналізом Пірсона-Спірмана, зростання відношення М/ЛПВЩ асоціювалось з чоловічою статтю ($r = -0,39$, $p < 0,01$), зменшенням загального холестерину ($r = -0,24$, $p < 0,05$) та глюкози крові натще ($r = -0,28$, $p = 0,07$) (як і у амбулаторних пацієнтів) та нижчими інтегральними гематологічними маркерами імунної реактивності – відношенням лімфоцити/моноцити ($r = -0,62$, $p = 0,001$) та індексом імунної реактивності ($r = -0,62$, $p = 0,001$). Тобто, несприятливим є як збільшення відношення М/ЛПВЩ, що супроводжується внутрішньопечінковим холестазом, посиленням ендогенної інтоксикації та діастолічною дисфункцією лівого шлуночка, так і його зменшення, що асоціюється з дисметаболічними розладами – гіперглікемією та гіперхолестеринемією.

Встановлено, що стан ЖМ впливав на величину індексу М/ЛПВЩ, який був максимальним за умов перегину тіла ЖМ (171,5 % значення Г0, табл. 1), що супроводжувалось підвищеними значеннями холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності ($0,80 \pm 0,10$ ммоль/л), тригліцеридів ($1,76 \pm 0,21$ ммоль/л), обох індексів Castelli (на 34,0 % та 28,0 % порівняно з Г0) та зниженням ЛПВЩ (на 22,1 % порівняно з Г0). Оскільки, за даними літератури, зростання М/ЛПВЩ асоціюється зі сповільненням вінцевого кровопостачання [17], частішою фібриляцією передсердь [11] та погіршенням еластичних властивостей судин [18], це робить перегин тіла ЖМ несприятливим для перебігу кардіоваскулярних хвороб і вказує на потребу проведення певних профілактичних заходів у такого контингенту пацієнтів.

Відношення моноцитів до ліпопротеїнів високої щільності у пацієнтів з нестабільною стенокардією та різним станом жовчного міхура

Показник, одиниці	Група (0) з інтактним ЖМ	Група (1) зі сладжем	Група (2) з перегином тіла	Група (3) з деформаціями шийки	Група (4) з холелітіазом	Група (5) з ХЕ в анамнезі
Моноцити, %	5,30 ± 0,48	5,90 ± 0,62	6,33 ± 0,76	6,35 ± 0,76	5,50 ± 0,55	4,83 ± 0,24
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 ± 0,05 p ₀₋₁ < 0,05	0,94 ± 0,14 p ₀₋₁ < 0,05 p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05	0,99 ± 0,12 p ₁₋₂ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	1,42 ± 0,09 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05 p ₃₋₄ < 0,05	1,16 ± 0,09 p ₃₋₄ < 0,05	1,18 ± 0,16
М/ЛПВЩ	4,49 ± 0,55	3,92 ± 1,14	7,70 ± 1,66	5,22 ± 0,83	5,74 ± 0,68	4,36 ± 1,89
КА	3,23 ± 0,20 p ₀₋₁ < 0,05	5,27 ± 0,74 p ₀₋₁ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,05 p ₁₋₅ < 0,05	3,62 ± 0,52	2,82 ± 0,26 p ₁₋₃ < 0,05	3,40 ± 0,26 p ₁₋₄ < 0,05	2,77 ± 0,28 p ₁₋₅ < 0,05
Castelli I	4,21 ± 0,20 p ₀₋₁ < 0,05	6,26 ± 0,74 p ₀₋₁ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,05 p ₁₋₅ < 0,05	5,64 ± 0,86 p ₂₋₃ < 0,05	3,69 ± 0,26 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	4,42 ± 0,26 p ₁₋₄ < 0,05	3,77 ± 0,29 p ₁₋₅ < 0,05
Castelli II	2,57 ± 0,15	3,31 ± 0,39 p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₅ < 0,05	3,29 ± 0,38 p ₂₋₃ < 0,05 p ₂₋₅ < 0,05	2,16 ± 0,20 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	2,80 ± 0,21	2,17 ± 0,24 p ₁₋₅ < 0,05 p ₂₋₅ < 0,05

Виявлена нами у пацієнтів з інтактним ЖМ зворотна кореляція М/ЛПВЩ з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) (табл. 2) підтверджує продемонстровану раніше асоціацію зростання даного співвідношення з несприятливим перебігом серцево-судинних захворювань [9, 11, 13]. Відсутність цієї кореляції у пацієнтів з патологічними станами ЖМ та хворих після

ХЕ можна пояснити включенням у патофізіологічний процес додаткових ланок, наприклад, активованого системного запалення. У хворих з інтактним ЖМ та високим М/ЛПВЩ рівень запалення був низьким, про що свідчить обернена кореляція М/ЛПВЩ з швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ).

Таблиця 2

Істотні кореляції відношення М/ЛПВЩ у пацієнтів з нестабільною стенокардією та різним станом жовчного міхура (усі p < 0,05)

Стан ЖМ	Друга складова зв'язку	Коефіцієнт кореляції
Інтактний	Ядерний індекс інтоксикації	0,85
Сладж	Швидкість осідання еритроцитів	-0,97
	Фракція викиду лівого шлуночка	-0,99
Холестит	Білірубін	0,50
	Ширина аорти	0,49
Холелітіаз	Ядерний індекс інтоксикації	0,86
Холестектомія	Аланінамінотрансфераза	0,99

І у хворих з інтактним ЖМ, і за наявності холелітіазу М/ЛПВЩ корелювало з ЯІ (табл. 2), що свідчить про паралельний

розвиток атеросклерозу, запалення та ендогенної інтоксикації.

Прямий кореляційний зв'язок М/ЛПВЩ з шириною аорти при холеститі може

виступати свідченням патологічних змін великих судин під впливом посиленних атеросклеротично-запальних змін. Одночасне підвищення білірубину у цих хворих може мати двояке значення: з одного боку, білірубін є маркером ушкодження та дисфункції гепатобіліарної системи, однак, водночас він виступає антиоксидантом та чинить протекторну дію при атеросклерозі. Вважається, що кардіоваскулярному ризику властива U-подібна залежність від вмісту білірубину у крові [19–21]. Імовірно, серед наших хворих дана кореляція була виявлена лише у групі з холециститом тому, що при холециститі спостерігається найбільш виразне відхилення рівня загального білірубину від норми порівняно з іншими групами, що дозволило різниці досягти рівня істотності. Прямая кореляція М/ЛПВЩ з рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ) у пацієнтів після ХЕ підкреслює зв'язок даного співвідношення з ураженням гепатоцитів. Цей зв'язок потребує подальшого дослідження у пацієнтів із різними нозологічними станами.

ВИСНОВКИ

1. М/ЛПВЩ – цінний та простий у визначенні маркер атеросклерозу та запалення.
2. Відношення М/ЛПВЩ було максимальним за умов перегину тіла ЖМ, що супроводжувалось підвищеними значеннями тригліцеридів, β -ліпопротеїдів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності.
3. Виявлені нами у пацієнтів з інтактним ЖМ обернена кореляція М/ЛПВЩ з ФВЛШ та пряма кореляція з шириною аорти за умов сонографічних ознак холециститу можуть підтверджувати продемонстровану раніше асоціацію зростання даного співвідношення з несприятливим перебігом серцево-судинних хвороб.
4. У хворих з ІХС, НС та інтактним ЖМ чи за наявності холелітазу М/ЛПВЩ корелювало з ЯП, що свідчить про паралельний розвиток атеросклерозу, запалення та ендогенної інтоксикації.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Конфлікт інтересів відсутній.

REFERENCES

1. Chapman CM, Beilby JP, McQuillan BM, et al. Monocyte count, but not C-reactive protein or interleukin-6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2004;35:1619–1624. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130857.19423.ad>
2. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation*. 2002; 105: 2504–2511. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000017265.52501.37>
3. Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. *BBA Clin*. 2015;3:175–188. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.01.005>
4. Murphy AJ, Woollard KJ. High-density lipoprotein: a potent inhibitor of inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010; 37: 710–718. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05338.x>
5. Yvan-Charvet L, Pagler T, Gautier EL, et al. ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation. *Science*. 2010; 328: 1689–1693. <https://doi.org/10.1126/science.1189731>
6. Murphy AJ, Westerterp M, Yvan-Charvet L, Tall AR. Anti-atherogenic mechanisms of high density lipoprotein: effects on myeloid cells. *Biochem Biophys Acta*. 2012;1821:513–521. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2011.08.003>
7. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007; 297: 499–508. <https://doi.org/10.1001/jama.297.5.499>
8. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension*. 2005; 46: 1118–1122. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000185463.27209.b0>
9. Villanueva DLE, Tiongson MD, Ramos JD, et al. Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio (MHR) as a predictor of mortality and Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) among ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Lipids in health and disease*. 2020; 19 (1): 55. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01242-6>
10. Sharma M, Somani P, Sunkara T. Imaging of gall bladder by endoscopic ultrasound. *World J Gastrointest Endosc*. 2018;10(1):10-15. <https://doi.org/10.4253/wjge.v10.i1.10>

11. Saskin H, Serhan Ozcan K, Yilmaz S. High preoperative monocyte count/high-density lipoprotein ratio is associated with postoperative atrial fibrillation and mortality in coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016; pii: ivw376. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw376>
12. Açıköz K, Açıköz E, Şensoy B, Topal S, Aydoğdu S. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J.* 2016; 23 (5): 505–512. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2016.0026>
13. Wu TT, Zheng YY, Chen Y, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio as long-term prognostic marker in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids Health Dis.* 2019;18:180. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1116-2>
14. Serkan Cetin M, Ozcan Cetin EH, Kalender E, et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. *Heart, Lung and Circulation.* 2016; 25 (11): 1077–1086. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.02.023>
15. Korkmaz A, Demir M, Unal S, et al. Monocyte-to-high density lipoprotein ratio (MHR) can predict the significance of angiographically intermediate coronary lesions. *International Journal of the Cardiovascular Academy.* 2017; 3 (1–2): 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcac.2017.05.008>
16. Chen JW, Li C, Liu ZH, et al. The Role of Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Prediction of Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology.* 2019; 10: 191. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00191>
17. Canpolat U, Cetin EH, Cetin S, et al. Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016; 22: 476–482. <https://doi.org/10.1177/1076029615594002>
18. Yayla KG, Canpolat U, Yayla Ç, et al. A Novel Marker of Impaired Aortic Elasticity in Never Treated Hypertensive Patients: Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio. *Acta Cardiol Sin.* 2017;33(1):41–49. <https://doi.org/10.6515%2FACS20160427A>
19. Gazzin S, Vitek L, Watchko J, et al. Perspective on the Biology of Bilirubin in Health and Disease. *Trends in molecular medicine.* 2016;22:758–68. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.07.004>
20. Lai X, Fang Q, Yang L, et al. Direct, indirect and total bilirubin and risk of incident coronary heart disease in the Dongfeng-Tongji cohort. *Ann Med.* 2018; 50 (1): 16–25. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1377846>
21. Shi Y, Hu L, Li M, et al. U-Shaped Association Between Serum Bilirubin Levels and Peripheral Arterial Disease in Chinese Males with Hypertension. *Research Square;* 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-40589/v1>

MONOCYTES TO HIGH-DENSITY LIPOPROTEINS RATIO AS AN INDICATOR OF INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH VARIOUS CONDITIONS OF THE GALLBLADDER

Strilchuk L. M.

Introduction. The monocytes to high-density lipoproteins ratio (M/HDL) is known as an integral indicator of inflammation, oxidative stress and lipid accumulation, which allows its use in the assessment and prediction of a number of diseases.

Purpose: to determine the clinical significance of M/HDL according to the literature and to establish its changes and correlations.

Materials and methods. We made a literature search in the Pubmed database and domestic sources, and analyzed data of 1190 outpatients with various diagnoses and 116 inpatients with unstable angina (UA). Digital data were statistically processed with Statistica 6.0.

Results and discussion. Elevated M/HDL is associated with the development of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting, hospital mortality, and all-cause mortality. M/HDL can be a criterion of inflammation and oxidative stress, as well as a predictor of the severity of coronary heart disease and the risk of cardiovascular events. According to own data, in 1190 outpatients the average level of M/HDL was 6.50 ± 0.21 . The increase in the M/HDL ratio occurred in parallel with an increase in the number of blood basophils, the development of intrahepatic cholestasis, increased endogenous intoxication, decreased total cholesterol and fasting blood glucose, and diastolic left ventricular dysfunction. In patients with UA M/HDL averaged 5.41 ± 0.40 . An increase in the M/HDL ratio was associated with male gender, a decrease in total cholesterol and fasting blood glucose, and lower integrative hematologic markers of immune reactivity. The M/HDL was maximal in patients with bent gallbladder body, which was accompanied by the elevated values of very low density lipoproteins cholesterol (0.80 ± 0.10 mmol/l), triglycerides (1.76 ± 0.21 mmol/l), both Castelli indices

and lower high-density lipoprotein cholesterol. An inverse correlation of M/HDL with left ventricular ejection fraction was found in patients with intact gallbladder.

Conclusions. 1. M/HDL is a valuable marker of atherosclerosis and inflammation. 2. M/HDL was maximal in patients with bent gallbladder body, which was accompanied by dyslipidemia. 3. The inverse correlation of M/HDL with left ventricle ejection fraction in case of intact gallbladder and direct correlation with the aorta diameter in patients with cholecystitis confirm the association of the increase of this ratio with the unfavorable course of cardiovascular diseases. 4. In patients with UA and intact gallbladder or cholelithiasis M/HDL correlated with the nuclear index of intoxication.

KEY WORDS: monocytes, high density lipoproteins, gallbladder, heart condition, atherosclerosis, inflammation

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Strilchuk Larysa, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy № 1, Medical Diagnostics and Hematology and Transfusiology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, address: 69, Pekarska St. Lviv, Ukraine, 79000, e-mail: larysa.stril4uk@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7077-2610>

ОТНОШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА МОНОЦИТОВ К СОДЕРЖАНИЮ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Стрильчук Л. М.

Вступление. Отношение количества моноцитов к содержанию липопротеинов высокой плотности (М/ЛПВП) признано интегральным индикатором воспаления, окислительного стресса и накопления липидов, что позволяет использовать его в оценке и прогнозировании течения ряда болезней.

Цель: определение клинического значения М/ЛПВП по данным литературы и установление его изменений и корреляционных связей.

Материалы и методы. Проведен обзор литературы в базе данных Pubmed и отечественных источниках; проанализированы данные 1190 амбулаторных пациентов с различными диагнозами и 116 стационарных пациентов с нестабильной стенокардией (НС). Цифровые данные обработаны статистически (Statistica 6.0).

Результаты и их обсуждение. Повышение М/ЛПВП ассоциируется с развитием фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования, госпитальной смертностью, смертностью от всех причин. М/ЛПВП выступает критерием воспаления и окислительного стресса, а также предиктором тяжести течения ишемической болезни сердца и риска сердечно-сосудистых событий. По собственным данным, среди 1190 амбулаторных пациентов значение отношения М/ЛПВП в среднем составило $6,50 \pm 0,21$. Возрастание отношения М/ЛПВП происходило параллельно с увеличением количества базофилов крови, развитием внутриспеченочного холестаза, усилением эндогенной интоксикации, уменьшением общего холестерина и глюкозы крови натощак, диастолической дисфункцией левого желудочка. У пациентов с НС М/ЛПВП в среднем составило $5,41 \pm 0,40$. Увеличение отношения М/ЛПВП ассоциировалось с мужским полом, уменьшением общего холестерина и глюкозы крови натощак, а также более низкими интегральными гематологическими маркерами иммунной реактивности. Индекс М/ЛПВП был максимальным в условиях перегиба тела желчного пузыря, что сопровождалось повышенными значениями холестерина липопротеинов очень низкой плотности ($0,80 \pm 0,10$ ммоль / л), триглицеридов ($1,76 \pm 0,21$ ммоль / л), обоих индексов Castelli и снижением холестерина липопротеинов высокой плотности. У пациентов с интактным желчным пузырем была выявлена обратная корреляцию М/ЛПВП с фракцией выброса левого желудочка.

Выводы. 1. М/ЛПВП – ценный маркер атеросклероза и воспаления. 2. Отношение М/ЛПВП было максимальным в условиях перегиба тела желчного пузыря, что сопровождалось дислипидемией. 3. Обратная корреляция М/ЛПВП с фракцией выброса левого желудочка (при условии интактного желчного пузыря) и прямая – с шириной аорты (при холецистите) подтверждают ассоциации повышения данного соотношения с неблагоприятным течением сердечно-сосудистых болезней. 4. У больных с НС и интактным желчным пузырем или холелитиазом М/ЛПВП коррелировало с ядерным индексом интоксикации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: моноциты, липопротеины высокой плотности, желчный пузырь, состояние сердца, атеросклероз, воспаление

ИНФОРМЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Стрильчук Лариса Николаевна, к.мед.н., доцент кафедры терапии №1, медицинской диагностики и гематологии и трансфузиологии, Львовский национальный медицинский университет им. Данилы Галицкого, ул. Пекарская 69, Львов, Украина, 79000, e-mail: larysa.stril4uk@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7077-2610>

*Отримано: 08.01.2021 р.
Прийнято до друку: 08.02.2021 р.*

Clinical case

УДК: 616-0569.7-002.78-008.9-07-085-037

DOI: 10.26565/2313-6693-2021-41-13

LESCH-NYHAN SYNDROME – LATE DIAGNOSIS OF RARE DISEASE: CLINICAL CASE

Khaniukov O. O., Chorny V. I., Yevstihnieiev I. V., Hutnik I. O., Smolianova O. V., Romuz N. A., Esterkina K. V., Pervieieva K. I.

Background. Lesch-Nyhan syndrome is inherent X-linked recessive genetic disorder with decreased activity of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT). The disease is characterized by presence of the classical triad: hyperuricemia, neurological and behavioral changes. In the article we present a clinical case of Lesch-Nyhan syndrome first diagnosed only at 16 years old despite the fact that the clinical clues were already found at the patient's early age.

Case presentation. An 18-year-old Caucasian man was admitted to the rheumatology department because of gouty arthritis. In neonatal period he was diagnosed with mild intrauterine growth restriction by hypoplastic type. Uric acid crystals were found in our patient's urine at 6-month-old. In the first year of life, delayed motor development was noted together with permanent neurological changes which were referred to rickets. During school years, severe dysgraphia, dyslexia, dysarthria, logoneurosis warranted observation by a speech therapist. At his 12 he had been diagnosed with nephrocalcinosis, at 14 – with chronic kidney disease and symptomatic arterial hypertension. The family history was remarkable for gout in grandmother and great-grandmother, chronic pyelonephritis – in mother, urate nephropathy – in both brothers. In physical examination hyperemia and edema of the left first metatarsophalangeal joint, left ankle defiguration, funnel chest, gynecomastia, tophi on the ears were noted. On examination, some neurological disorders and mild cognitive impairment were found. In investigations hyperuricemia, arthritis of the first metatarsophalangeal joint, diffuse changes in the renal parenchyma with impaired renal excretory function were detected. Despite the clues in patient's anamnesis, objective examination and additional investigation, as well as the presence of a family anamnesis suggesting the hereditary nature of hyperuricemia, the diagnosis of HGPRT deficiency was not made until the age of 16 years.

Conclusion. The presence of Lesch-Nyhan syndrome can be assumed with the progression of muscle tone impairment and movement disorders in a child after the first six months of life in combination with high plasma uric acid concentration and its increased urinary excretion. Difficulties in the syndrome diagnosis are associated not only with a rare occurrence, but with a slight or moderate degree of central nervous system impairment that is often related by doctors to rickets or delivery trauma, as well as low accessibility of molecular genetic testing.

KEY WORDS: Lesch-Nyhan syndrome, hyperuricemia, primary gout, clinical case

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Khaniukov Oleksii, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», 9, Vernadsky str., Dnipro, Ukraine, 49044, email: alex1313@dsma.dp.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-0110>

Chorny Valerii, General Director of Communal Non-profit Enterprise «City Clinical Hospital № 11» Dnipro City Council», 1, Hanny Barvinok str., Dnipro, Ukraine, 49000

Yevstihnieiev Ihor, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine 3, State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», 9, Vernadsky str., Dnipro, Ukraine, 49044, email: yevstigneevi@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5383-2562>

Hutnik Ihor, PhD, internal medicine doctor, Communal Non-profit Enterprise «City Clinical Hospital № 2» Dnipro City Council», 53, Sergei Nigoyan av., Dnipro, Ukraine, 49000, email: ihor-hutnik@online.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8512-6013>

Smolianova Oleksandra, Assistant of the Department of Internal Medicine 3, State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», 9, Vernadsky str., Dnipro, Ukraine, 49044, email: smolyanova.ukr@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8654-381X>

Romuz Nataliia, Assistant of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkov, Ukraine, 61022, email: romuznatalja@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6524-889X>

Esterkina Kateryna, rheumatologist, Communal Non-profit Enterprise «City Clinical Hospital № 11» Dnipro City Council», Dnipro, Hanny Barvinok str., 1, 49000

Pervicjeva Kateryna, intern, State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», 9, Vernadsky str., Dnipro, Ukraine, 49044

BACKGROUND

The incidence of gout is rare in childhood, and most children with hyperuricemia have an underlying disease, such as metabolic or genetic disease, acute conditions, malignant disorders, as well as drug side effects and predisposing dietary habits [1, 2]. Thus, the detection of hyperuricemia in child should alert the practitioner and force him to the search for possible cause in a particular patient. In the context of modern preventive medicine, special attention should be drawn to the timely detection of primary gout, in particular, its earliest manifestation – hyperuricemia [1, 2]. In around 80 % of cases gout can be characterized as a primary disease associated with genetic defects in the enzymes regulating purine metabolism, and first signs of the disturbance could be seen in early childhood [2].

Lesch-Nyhan syndrome is inherent X-linked recessive genetic disorder, which main pathogenetic link is the expression disturbance of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) – specific enzyme involved in purine recycling [3–8]. The disease is characterized by presence of the classical triad: hyperuricemia, neurological and behavioral changes [2–6, 8, 9].

In case of HGPRT deficiency, the process of free guanine and hypoxanthine reuse in the synthesis of guanosine monophosphate and inosine monophosphate is broken, resulting in more rapid conversion of guanine and hypoxanthine into uric acid. This, consequently, leads to hyperuricemia and gout development. Neurological disorders in Lesch-Nyhan syndrome are thought to be caused by a disturbance of neurotransmitters synthesis in the brain dopaminergic systems, which explains the behavioral and motor disorders in such patients [3–6, 8–10]. Kidneys affection is characterized by a similar to gouty nephropathy clinical picture and includes urate crystalluria, recurrent pyelonephritis on the urolithiasis background and, if left untreated, it leads to the development of chronic kidney failure [5, 8].

In the article we present a clinical case of Lesch-Nyhan syndrome first diagnosed only at 16 years old despite the fact that the classical clinical clues were already found at the patient`s first year.

CASE PRESENTATION

An 18-year-old Caucasian man was admitted to the rheumatology department with complaints of pain, swelling, hyperemia of the left first metatarsophalangeal joint and the left ankle swelling accompanied by limitation of active and passive movements in both joints.

According to the anamnesis, the child was born from the first pregnancy threatened by miscarriage in the first trimester, polyhydramnios; delivery on time. Birth weight – 2600 g, height – 48 cm, head circumference 32 cm, chest circumference 31 cm. Neonatologist conclusion: mild intrauterine growth restriction by hypoplastic type.

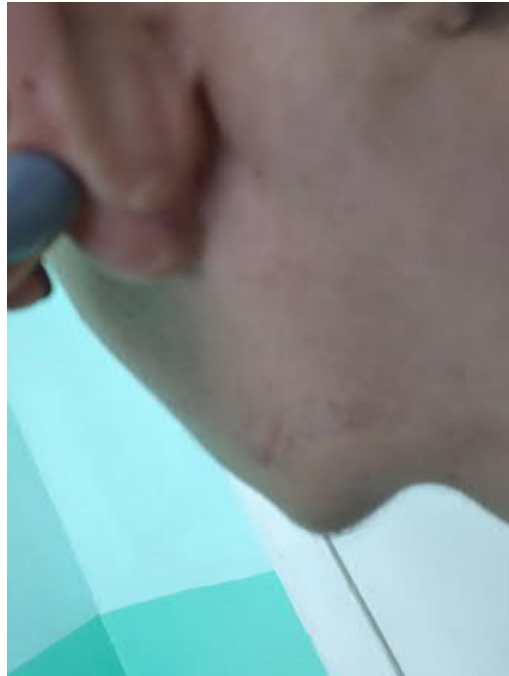
At the age of 6 months, during inpatient treatment for bilateral otitis media patient first was diagnosed with metabolic nephropathy (uric acid crystals were found in the urine analysis). During the hospitalization he was consulted by a neurologist who confirmed hyperexcitability syndrome, initial manifestations of rickets.

In the first year of life, delayed motor development was noted (began to crawl at 11 months, walk at 18 months) together with permanent neurological changes in the form of pronounced hypotonia of the upper and lower extremities. During school years, he was observed by a speech therapist due to severe dysgraphia, dyslexia, dysarthria, logoneurosis. He was diagnosed with nephrocalcinosis at 12 years. At 14 years the I stage of chronic kidney disease and symptomatic arterial hypertension were first established. Since then he has been constantly taking enalapril 5 mg per day. At his 16 hyperparathyroidism was revealed. Same year, 2017, he was examined in the clinic «Ohmatdyt» in Kiev, where a genetic testing was carried out and Lesch-Nyhan syndrome was diagnosed without description of the mutation nature. The treatment with febuxostat 120 mg daily and enalapril 5 mg daily were prescribed. The level of uric acid from 2017 to 2019 years has varied from 400 to 700 $\mu\text{mol/L}$, creatinine - from 90 to 135 $\mu\text{mol/L}$.

The family history was remarkable for gout in grandmother and great-grandmother, chronic pyelonephritis – in mother, urate nephropathy – in both brothers.

On examination, the general condition was satisfactory. Body weight – 60 kg, height – 175 cm. Body mass index was 19.59 kg/m². He limped when walking because of pain in the small joints of the left foot. Hyperemia and

edema of the left first metatarsophalangeal joint, left ankle defiguration. Subcutaneous tophi on the ear (Picture 1). Gynecomastia (Picture 2). Funnel chest (Picture 3).



Picture 1. Subcutaneous tophi on the ear



Picture 2. Gynecomastia



Picture 3. Funnel chest

Psycho-neurological status. The patient was oriented in time, place and person. His mood appeared labile. There was no evidence of speech disorders. Cranial nerves examination was unremarkable. Upper and lower limbs muscle strength was 5 from 5 grades. The deep tendon and periosteal reflexes of the upper and lower limbs were normal. Pathologic reflexes (Babinsky, Oppenheim, Schaefer, Chaddock) were negative bilaterally. Plastic (extrapyramidal) symmetrical muscular hypertonicity in the upper extremities with resting tremor of their distal part was found together with positive Negro's phenomenon, Noik-Ganev's phenomenon and Formann's symptom. In the lower extremities – symmetrical normotonus. Coordination: finger-to-nose and heel-to-knee tests were performed confidently on both sides; the Romberg test was negative. When walking, there was a slight brady- and oligokinesia without postural instability. Sensation disorders were not found. The patient also had moderate cognitive impairments: the nominative function of speech was impaired, there was a working memory deficit due to coding disturbances especially in the tasks involving several functions simultaneously; mild constructive, verbal and executive dysfunctions. Visual-spatial praxis

and «frontal» functions were normal. Neuropsychological testing with the Montreal Cognitive Assessment scale 18 points; Eysenck's test result was 71 points; according to the depressive states scale by V. Zung (adaptation of T. I. Balashova), the patient had a «state without depression» (40 points), the neurotization level according to L. I. Wasserman was 35 %.

Additional investigations. Laboratory data: uric acid level – 550 $\mu\text{mol/L}$, creatinine 86 $\mu\text{mol/L}$, glomerular filtration rate – 104 ml/min/1,73m². Radiography of the left foot: marginal growths of the first nail phalanx base, narrowing of the first toe interphalangeal joint, the restructuring of the bone of the first toe main phalanx base (compatible with arthritis of the 2nd degree). Ultrasound of the urinary tract and prostate: prominent diffuse changes in the renal parenchyma, right-sided nephroptosis; bladder and prostate were unremarkable. Excretory urography: indirect signs of inflammatory kidney disease with impaired renal excretory function.

Clinical diagnosis: Lesch-Nyhan syndrome: chronic gouty arthritis, recurrent course, exacerbation stage, activity II, with a predominant affection of the small joints of the left foot, left ankle joint, with the peripheral

tophi, X-ray stage II, functional impairment of joints I degree. Chronic kidney disease I stage: gouty nephropathy, nephrocalcinosis, urinary syndrome, symptomatic arterial hypertension. Chronic renal failure with impaired excretory function of the kidneys. Encephalopathy with moderate cognitive dysfunction, dysarthria.

DISCUSSION

In the «classic» variant of Lesch-Nyhan syndrome (residual activity HGPRT \approx 1.5 %) patients` mean duration of life is about 20–30 years. With moderate extrapyramidal insufficiency (residual activity HGPRT \approx 8 %) life expectancy is much longer, patients are teachable and can acquire some specialties [3, 5, 7–9]. However, in case of late diagnosis, neurological symptoms, nephrolithiasis, chronic renal failure progress resulting in patient`s disability [11]. Neurological symptoms can manifest by varying degree of severity of extrapyramidal and pyramidal motor dysfunction [5, 10]. Our patient's neurological manifestations correspond to a moderate degree of extrapyramidal insufficiency and motor dysfunction, that should be characterized as a manifestation of basal ganglia lesions [10]. Hyperuricemia in his case is accompanied by clinical manifestations of gout. According to literature, the above symptomatology corresponds to the residual activity of HGPRT \approx 8 % [3, 5].

It is important for a pediatric neurologist to know that Lesch-Nyhan syndrome is often hidden under the guise of cerebral palsy clinical manifestations [3, 5, 8]. However, unexplained persistent hyperuricemia and progressive urate nephropathy require explanation, and could help in early diagnosis of the syndrome [11]. Uric acid crystals were primary found in our patient`s urine at 6-month-old. At his 12 he had been diagnosed with nephrocalcinosis, at 14 –

with chronic kidney disease and symptomatic arterial hypertension. Despite these clues together with presence of family anamnesis suggesting hereditary character of hyperuricemia, the diagnosis of HPRT deficiency was not made until the age of 16 years. The interaction of a family doctor, pediatric neurologist, rheumatologist, genetics is extremely important and necessary for the earliest possible diagnosis [4]. Difficulties in the syndrome diagnosis are associated not only with a rare occurrence, but frequently with a slight or moderate degree of central nervous system impairment that is often related by doctors to rickets or delivery trauma, as well as low accessibility of molecular genetic studies [4, 5].

The diagnosis can be confirmed by detecting a mutation in the HGPRT1 gene using direct automatic sequencing of the gene coding region. An alternative method of the diagnosis confirmation is the study of the HGPRT enzyme activity in erythrocytes, fibroblast or lymphoblast cultures [4]. In the presented case, the diagnosis was confirmed by a genetic method.

CONCLUSION

The presence of Lesch-Nyhan syndrome can be assumed with the manifestation and progression of muscle tone impairment and movement disorders in a child after the first six months of life in combination with high plasma uric acid concentration and its increased urinary excretion. In order to monitor the effectiveness of hyperuricemia correction and prevention of possible complications, patients with Lesch-Nyhan syndrome need constant supervision from a family doctor with periodic consultation with a nephrologist, a neurologist and a rheumatologist.

REFERENCES

1. Yamanaka H. Gout and hyperuricemia in young people. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Mar; 23 (2): 156–60. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283432d35>
2. Kubota M. Hyperuricemia in Children and Adolescents: Present Knowledge and Future Directions. *J Nutr Metab*. 2019; 2019: 3480718. <https://doi.org/10.1155/2019/3480718>
3. Tewari N, Mathur V, Sardana D, Bansal K. Lesch-Nyhan syndrome: The saga of metabolic abnormalities and self-injurious behavior. *Intractable Rare Dis Res*. 2017 Feb; 6 (1): 65–8. <https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01076>
4. Ceballos-Picot I, Le Dantec A, Brassier A, Jaïs J, Ledroit M, Cahu J, et al. New biomarkers for early diagnosis of Lesch-Nyhan disease revealed by metabolic analysis on a large cohort of patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Jan 23; 10: 7. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0219-0>
5. Fu R, Ceballos-Picot I, Torres RJ, Larovere LE, Yamada Y, Nguyen KV, et al. Genotype-phenotype correlations in neurogenetics: Lesch-Nyhan disease as a model disorder. *Brain*. 2014 May; 137 (Pt 5): 1282–303. <https://doi.org/10.1093/brain/awt202>

6. Guibinga GH, Barron N, Pandori W. Striatal neurodevelopment is dysregulated in purine metabolism deficiency and impacts DARPP-32, BDNF/TrkB expression and signaling: new insights on the molecular and cellular basis of Lesch-Nyhan Syndrome. PLoS One. 2014; 9 (5): e96575. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096575>
7. Harris JC. Lesch-Nyhan syndrome and its variants: examining the behavioral and neurocognitive phenotype. Curr Opin Psychiatry. 2018 Mar; 31 (2): 96–102. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000388>
8. Eliseev MS, Barskova VG. Bolezn' Lesha-Nikhena: klinicheskie proyavleniya i varianty techeniya, analiz sobstvennogo opyta. Modern Rheumatology Journal. 2010; (4): 47–52. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2010-620> [in Russian]
9. Bell S, Kolobova I, Crapper L, Ernst C. Lesch-Nyhan Syndrome: Models, Theories, and Therapies. Mol Syndromol. 2016 Nov; 7 (6): 302–11. <https://doi.org/10.1159/000449296>
10. Visser JE, Bär PR, Jinnah HA. Lesch-Nyhan disease and the basal ganglia. Brain Res Brain Res Rev. 2000 Apr; 32 (2–3): 449–75. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00094-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00094-6)
11. Doucet BP, Jegatheesan D, Burke J. Late diagnosis of Lesch-Nyhan disease variant. BMJ Case Rep. 2013 Dec 10; 2013:bcr2013201997. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201997>

СИНДРОМ ЛЕША-НИХАНА – ПІЗНЯ ДІАГНОСТИКА РІДКІСНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

***Ханюков О. О., Чорний В. І., Євстїгнеєв І. В., Гутнік І. О., Смольянова О. В., Ромуз Н. А.,
Естеркіна К. В., Первєєва К.***

Вступ. Синдром Леша-Ніхана є вродженим Х-зчепленим рецесивним генетичним розладом зі зниженою активністю гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферази. Хвороба характеризується наявністю класичної тріади: гіперурикемія, неврологічні та поведінкові розлади. У статті ми представляємо клінічний випадок синдрому Леша-Ніхана, вперше діагностований у пацієнта лише у 16 років, незважаючи на те, що «клінічні підказки» вже були виявлені в ранньому віці.

Клінічний випадок. 18-річний чоловік звернувся до ревматологічного відділення через подагричний артрит. У неонатальному періоді у нього діагностували затримку внутрішньоутробного розвитку по гіпопластичному типу. У 6-місячному віці в сечі були виявлені кристали сечової кислоти. У перший рік життя відзначалася затримка моторного розвитку разом із постійними неврологічними змінами, які були розцінені як прояви рахіту. У шкільні роки важка дисграфія, дислексія, дизартрія, логоневроз вимагали спостереження з боку логопеда. У 12 років йому був діагностований нефрокальциноз, у 14 – хронічне захворювання нирок та симптоматична артеріальна гіпертензія. У сімейному анамнезі: подагра у бабусі та прабабусі, хронічний пієлонефрит – у матері, уратна нефропатія – у обох братів. При фізикальному обстеженні відзначалися гіперемія та набряк лівого першого плюснефалангового суглоба, деформація лівої щиколотки, воронкоподібна грудна клітина, гінекомастія, тофуси на вухах. Під час огляду було виявлено низку неврологічних порушень та помірний когнітивний розлад. У додаткових дослідженнях – гіперурикемія, артрит першого плюснефалангового суглоба, дифузні зміни ниркової паренхіми з порушенням видільної функції нирок. Попри підказки в анамнезі пацієнта, об'єктивному та додатковому обстеженнях, а також наявність сімейного анамнезу, що свідчить про спадковий характер гіперурикемії, діагноз дефіциту ГФРТ був поставлений лише у віці 16 років.

Висновок. Наявність синдрому Леша-Ніхана можна припустити при прогресуванні порушення м'язового тону та рухових розладів у дитини після перших шести місяців життя у поєднанні з високою концентрацією сечової кислоти в плазмі та її підвищеною екскрецією з сечею. Труднощі в діагностиці синдрому пов'язані не тільки з рідкісним характером захворювання, але й з незначним або помірним порушенням функції центральної нервової системи, яке лікарі часто пов'язують з рахітом або пологовою травмою, а також низькою доступністю молекулярно-генетичного тестування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Синдром Леша-Ніхана, гіперурикемія, первинна подагра, клінічний випадок

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Ханюков Олексій Олександрович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини 3, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», вул. Вернадського, 9, Дніпро, Україна, 49044, e-mail: alex1313@dsma.dp.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-0110>

Чорний Валерій Іванович, генеральний директор, Коштовне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 11» Дніпровської міської ради», вул. Ганни Барвінок, 1, Дніпро, Україна, 49044

Євстїгнєєв Ігор Володимирович, к.мед.н., асистент кафедри внутрішньої медицини 3, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», вул. Вернадського, 9, Дніпро, Україна, 49044, e-mail: yevstigneevi@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5383-2562>

Гутник Ігор Олександрович, к.мед.н., лікар-терапевт, Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 2» Дніпровської міської ради», пр. Сергія Нігояна, 53, Дніпро, Україна, 49000, e-mail: ihogutnik@online.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8512-6013>

Смольянова Олександра Вікторівна, асистент кафедри внутрішньої медицини 3, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», вул. Вернадського, 9, Дніпро, Україна, 49044, e-mail: smolyanova.ukr@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8654-381X>

Ромуз Наталія Андріївна, асистент кафедри внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: romuznatalja@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6524-889X>

Естеркіна Катерина Вадимівна, лікар-ревматолог, Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 11» Дніпровської міської ради», вул. Ганни Барвінок, 1, Дніпро, Україна, 49044

Первєєва Катерина, лікар-інтерн, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», вул. Вернадського, 9, Дніпро, Україна, 49044

СИНДРОМ ЛЕША-НИХАНА - ПОЗДНЯ ДИАГНОСТИКА РЕДКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

***Ханюков А. А., Чорный В. И., Евстигнеев И. В., Гутник И. А., Смольянова А. В., Ромуз Н. А.,
Эстеркина Е. В., Первеева Е.***

Вступление. Синдром Леша-Нихана это врожденное X-сцепленное рецессивное генетическое заболевание со сниженной активностью гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы. Болезнь характеризуется наличием классической триады: гиперурикемия, неврологические и поведенческие расстройства. В статье мы представляем клинический случай синдрома Леша-Нихана, впервые диагностированного у пациента в 16 лет, несмотря на наличие "клинических подсказок" начиная с раннего возраста.

Клинический случай. 18-летний мужчина обратился в ревматологическое отделение в связи с подагрическим артритом. В неонатальном периоде у него диагностировали задержку внутриутробного развития по гипопластическому типу. В 6 месяцев в моче были обнаружены кристаллы мочевой кислоты. В первый год жизни отмечалась задержка моторного развития вместе со стойкими неврологическими изменениями, которые были расценены как проявления рахита. В школьные годы тяжелая дисграфия, дислексия, дизартрия, логоневроз потребовали наблюдения со стороны логопеда. В 12 лет был диагностирован нефрокальциноз, в 14 – хроническое заболевание почек и симптоматическая артериальная гипертензия. В семейном анамнезе: подагра у бабушки и прабабушки, хронический пиелонефрит – у матери, уратная нефропатия – у обоих братьев. При физикальном осмотре отмечались гиперемия и отек левого первого плюснефалангового сустава, деформация левой лодыжки, воронкообразная грудная клетка, гинекомастия, тофусы на ушах. При осмотре были обнаружены ряд неврологических нарушений и умеренное когнитивное расстройство. С помощью дополнительных исследований обнаружены: гиперурикемия, артрит первого плюснефалангового сустава, диффузные изменения почечной паренхимы с нарушением выделительной функции почек. Несмотря на подсказки в анамнезе пациента, объективном и дополнительных обследованиях, а также наличие семейного анамнеза, свидетельствующего о наследственном характере гиперурикемии, диагноз дефицита ГГФТ был поставлен лишь в возрасте 16 лет.

Выводы. Наличие синдрома Леша-Нихана можно предположить при прогрессировании нарушения мышечного тонуса и двигательных расстройств у ребенка после первых шести месяцев жизни в сочетании с высокой концентрацией мочевой кислоты в плазме и ее повышенной экскрецией с мочой. Трудности в диагностике синдрома связаны не только с редким характером заболевания, но и с незначительным или умеренным нарушением функции центральной нервной системы, которое врачи часто связывают с рахитом или родовой травмой, а также низкой доступностью молекулярно-генетического тестирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Синдром Леша-Нихана, гиперурикемия, первичная подагра, клинический случай

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ханюков Алексей Александрович, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины 3, Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», ул. Вернадского, 9, Дніпро, Украина, 49044, email: alex1313@dsma.dp.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-0110>

Чорный Валерий Иванович, генеральный директор, Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая больница № 11» Днепропетровского городского совета», ул. Ганны Барвинок, 1, Днепро, Украина

Евстигнеев Игорь Владимирович, к.мед.н., ассистент кафедры внутренней медицины 3, Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», ул. Вернадского, 9, Днепро, Украина, 49044, e-mail: yevstigneevi@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5383-2562>

Гутник Игорь Александрович, к.мед.н., врач-терапевт, Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая больница № 2» Днепропетровского городского совета», пр. Сергея Нигояна, 53, Днепро, Украина, 49000, email: ihor-hutnik@online.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8512-6013>

Смольянова Александра Викторовна, ассистент кафедры внутренней медицины 3, Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», ул. Вернадского, 9, Днепро, Украина, 49044, email: smolyanova.ukr@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8654-381X>

Ромуз Наталия Андреевна, ассистент кафедры внутренней медицины, Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, email: romuznatalja@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6524-889X>

Эстеркина Екатерина Вадимовна, врач-ревматолог, Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая больница № 11» Днепропетровского городского совета», ул. Ганны Барвинок, 1, Днепро, Украина.

Первеева Екатерина, врач-интерн, Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», ул. Вернадского, 9, Днепро, Украина 49044

Отримано: 15.12.2020 р.

Прийнято до друку: 16.01.2021 р.

REVIEW

УДК 616.24-002.5-07-08:577.245

DOI: 10.26565/2313-6693-2021-41-14

АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Сливка В. І.

Анотація. В огляді літератури узагальнено дані про класифікацію та характеристику системи антиоксидантного захисту. Дана модель об'єднує в собі низку різних за своєю природою речовин. Кожен із компонентів антиоксидантної системи діє у тісному взаємозв'язку з іншими її структурними елементами, гармонійно доповнює, а в багатьох випадках – підсилює дію один одного. Функціональну основу системи антиоксидантного захисту формує глутатионова система, складовими елементами якої є власне глутатіон і ензими, що каталізують реакції його зворотнього перетворення (окиснення ↔ відновлення). Більшість дослідників умовно розподіляють систему антиоксидантного захисту на ензимну та неензимну. До ензимної ланки системи антиоксидантного захисту належать: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, глутатіонтрансфераза та інші ензими. До неензимної системи належать жиророзчинні вітаміни А, Е і К, водорозчинні вітаміни С і РР, біогенні аміни, глутатіон, каротиноїди, убіхінон, стерини. Як ензимна, так і неензимна системи антиоксидантного захисту є наявні у кров'яному руслі. Активність ензимної антиоксидантної системи є дуже добре регульована і залежить від віку, фізіологічного стану, динаміки гормонів, інтенсивності синтезу антиоксидантного ензиму, рН середовища, наявності коферментів, інгібіторів, активаторів та інших чинників. Неензимна ланка антиоксидантної системи не потребує стількох багатьох регуляторів так, як сама хімічна речовина – антиоксидант – вступає у хімічну реакцію з радикалом. Змінюватись може хіба що швидкість реакції.

Легені зазнають безпосередньої дії кисню та оксидантів забрудненого повітря, вони найбільш чутливі до оксидативного пошкодження, тому в них підвищена можливість перебігу вільнорадикальних реакцій. Захист від пошкоджувальної дії активних форм кисню та вільних радикалів забезпечують антирадикальні захисні системи, особливо система глутатіону та ферменти його обміну. В численних роботах отримані клініко-експериментальні дані про важливу роль вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) та антиоксидантних систем (АОС) захисту в розвитку багатьох захворювань, зокрема туберкульозі легень (ТБЛ).

В огляді викладено сучасні погляди на стан системи пероксидної оксидації ліпідів ПОЛ та антиоксидантного захисту ТБЛ. Основною темою огляду є відомості про генерацію вільнорадикальних сполук різними популяціями лейкоцитів із подальшим посиленням ПОЛ та вторинним поглибленням функціональних розладів. Стаття обґрунтовує доцільність визначення продуктів ПОЛ як неспецифічних маркерів асептичного запалення при ТБЛ та необхідність розроблення нових генерацій антиоксидантів.

Одним з універсальних механізмів ушкодження клітинних мембран є ПОЛ, надмірній активації якого в нормі запобігають фактори системи антиоксидантного захисту. До мембранозв'язаних ферментів, що беруть участь в утворенні продуктів ПОЛ, належать ліпоокси- та циклооксигенази. Процеси ліпопероксидації змінюють структуру та фосfolіпідний склад мембран клітин, що негативно впливає на клітинну імунну відповідь внаслідок ушкодження механізмів передачі інформації від позаклітинних регуляторів до внутрішньоклітинних ефекторних систем.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз легень, антимікобактеріальні препарати, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Сливка Віктор Іванович, к.мед.н., доцент кафедри фізіотрії та пульмонології, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, Чернівці, Україна, 58000, e-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1277-3898>

Регуляція ПОЛ здійснюється через антиперекисними механізмами. Порушення системи антиоксидантного захисту – рівноваги між процесами ліпопероксидації антикисневими, антирадикальними та та антиоксидантною системою призводить

до лавиноподібної реакції переокиснення, яка закінчується загибеллю клітини [9,18].

Серед факторів антиоксидантного захисту найважливішими є антирадикальні ферменти. Супероксиддисмутаза (СОД) здійснює рекомбінацію супероксиданіон-радикалів з утворенням перекису водню та кисню. За її відсутності дисмутація супероксидних радикалів призводить до утворення перекису та найбільш агресивної форми кисневих радикалів – синглетного кисню [8, 12]. Регуляція активності (СОД) здійснюється редокс-системою клітини [11], що запобігає лізису еритроцитів, забезпечує стабільність мембран та форми еритроцитів, а також регулює функціональну активність тромбоцитів при згортанні крові. Антиоксидантна функція СОД у біологічних середовищах особливо важлива при станах, пов'язаних з інтенсивною генерацією активних форм кисню [2].

Глутатіонпероксидаза (ГПО) – фермент, який інактивує перекис водню, гідроперекиси жирних кислот, перекиси білкового та нуклеїнового походження, кумен- і третбутилгідроперекиси та інші органічні перекиси. Біологічна роль ГПО полягає в захисті мембранних структур клітини від активних форм кисню та продуктів ліпопероксидації при патологічних процесах [15, 21, 22].

У пацієнтів із захворюваннями легень виявлено зниження активності СОД, причому ступінь її пригнічення залежала від нозологічної форми. Встановлено, що зміни активності СОД при туберкульозі легень залежать від характеру процесу: при вогнищевому туберкульозі відмічається збільшення активності ферменту, а при інфільтративному - її зниження [6, 19].

У комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень використовуються антиоксиданти, зокрема, натрію тіосульфат, α -токоферол [3]. Застосування цих засобів зумовлено саме тим, що при туберкульозі встановлено підсилення ПОЛ у крові з порушенням систем антирадикального захисту. У хворих на інфільтративний туберкульоз легень інтенсифікація ліпопероксидації відбувається за різкого зниження активності СОД, що свідчить про декомпенсацію антирадикального захисту клітин. Застосування при туберкульозі сумісно з хіміопрепаратами α -токоферолу, вітаміну С або натрію нуклеїнату підвищує

ефективність лікування, поліпшує суб'єктивні та об'єктивні показники зовнішнього дихання, помітно покращує ефективність лікування з нормалізацією порушеної рівноваги в системі ліпопероксидація – антиокиснювальна активність [5, 14, 18, 22].

Варто зазначити, що деякі антимікобактеріальні препарати здатні провокувати ПОЛ. Встановлено, що профібротична дія ізоніазиду пов'язана з властивістю гідразину (продукту перетворення ізоніазиду в організмі) пригнічувати активність каталази [21].

Ізоніазид викликає додаткову активацію ліпопероксидації, що зумовлено трансформацію субстратної активності моноамінооксидази, яка при цьому набуває властивостей лізиноксидази – ферменту, що формує зрілий колаген – основу фіброзних змін. Крім того, ізоніазид пригнічує активність піридоксалькінази, внаслідок чого відбувається накопичення піридоксалу в організмі, який стимулює лізиноксидази. Оскільки в профібротичні дії ізоніазиду бере участь інтенсифікація ліпопероксидації, можна розраховувати, що застосування антиоксидантів буде послаблювати цей ефект [17].

Ена Я. М. [21] встановив, що у хворих на туберкульоз легень, які страждають хронічним алкоголізмом, спостерігаються більш виражені порушення рівноваги анти- і прооксидантних систем крові. Застосування в комплексному лікуванні антиоксидантів призводить до відновлення їх нормального співвідношення, але за умов проведення тривалої антиоксидантної терапії (не менше чотирьох місяців) [7].

У хворих на інфільтративний туберкульоз легень електронографічно виявили структурні зміни мікобактерій туберкульозу (МБТ), що виникли під впливом сироватки крові хворих, які отримували тільки антиоксиданти (α -токоферол і натрію тіосульфат) [17]. Ушкоджувальний вплив антиоксидантів на МБТ підтверджує їх потенціуючий ефект щодо дії антибактеріальних препаратів. Автори останньої роботи вказують, що застосування двох антиоксидантів у комплексному лікуванні хворих на інфільтративний туберкульоз легень дозволяє зменшити кількість антибактеріальних препаратів [13, 16]. При

цьому досягається скорочення строків припинення мікобактеріовиділення і підвищення частоти загосення порожнини розпаду (у поєднанні з традиційними методами терапії) [6].

Доведено, що система антиоксиданти - ліпопероксидази бере активну участь у патогенезі розвитку у хворих на туберкульоз легень побічних нейротоксичних реакцій на антибактеріальні препарати, що свідчить про доцільність застосування антиоксидантів у комплексному лікуванні [6, 13]. Найбільший ефект досягається при використанні двох антибактеріальних препаратів у комплексі з двома антиоксидантами [9].

За даними Мішіна В.Ю., Круглової Є.Г. [21] при вогнищевому туберкульозі легень відбувається пригнічення окиснювального фосфорилування та активізація утворення енергії анаеробним шляхом, але без активації ПОЛ. Водночас у хворих на інфільтративний і фібрознокавернозний туберкульоз легень глибокі порушення внутрішньоклітинного метаболізму супроводжуються збільшенням інтенсивності ПОЛ за зниження антиоксидантного потенціалу крові. Під впливом хіміотерапії, в міру клінічного покращання стану хворих, виявляється тенденція до підвищення активності енергетичних ферментів та ПОЛ [16].

Туяков М. І. [22] у хворих на інфільтративний туберкульоз легень до лікування спостерігав значну активацію ПОЛ, що призводило до збільшення рівня дієвих кон'югатів за пригнічення ферментів антирадикального захисту. У процесі лікування інтенсивність ліпопероксидації дещо зменшувалася, але не нормалізувалася, що вказує на доцільність додаткового застосування антиоксидантних препаратів.

Зв'язок ПОЛ із механізмами ушкодження легеневої тканини при туберкульозі підтверджений експериментально: у плазмі крові щурів через три тижні після зараження тварин МБТ спостерігалася достовірне збільшення вмісту малонового альдегіду з максимальним його підвищенням на шостому тижні спостереження. Рівень α -токоферолу був зменшений у всі строки

дослідження, особливо в період максимальної інтенсивності патологічного процесу в легенях [4]. Встановлено, що в процесі розвитку специфічного запалення різко зростає загальна інтенсивність окиснювального метаболізму в альвеолярних макрофагах, у тому числі, кисневого вибуху, що реалізується при зустрічі з МБТ [9]. На етапі сформованої протитуберкульозної резистентності організму щурів, яка документована початком інволюції специфічних змін, стабільність системи ліпопероксидація-антирадикальний захист при високому рівні окиснювального метаболізму у фагоцитах забезпечувалася збільшенням активності супероксиддисмутази за нормальних або знижених значеннях активності каталази [22].

Узагальнюючи дані літератури зазначимо, що одним із важливих раних зсувів, які супроводжують розвиток патогенетичних змін при туберкульозі легень, є гіпоксія тканин. Причини, що призводять до розвитку кисневої недостатності та енергетичного дисбалансу при туберкульозі, полягають у безпосередньому ураженні легеневої тканини патологічним процесом. Вивчення динаміки кислотно-лужного стану крові у вперше виявлених хворих показало, що ступінь прояву ацидотичних зсувів пропорційна туберкульозній інтоксикації. Про це свідчать і результати експериментальних досліджень, які вказують на порушення дихальної функції мітохондрій легень та печінки, а також постійне зменшення спряженості окиснення та фосфорилування у заражених тварин [1]. Причиною порушення мітохондріальної функції може бути і посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів, яке ініціюється як розвинутою гіпоксією, так і туберкульозною інтоксикацією. Однією з важливих причин зниження доставки кисню та наростання гіпоксії є ушкодження мікроциркуляторного русла в зоні запалення та розвиток фіброзу. Порушення мікроциркуляції підтримується змінами в системі згортання крові, які найбільш виражені у фазі інфільтрації [16].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hernandez-Pando R, Orozco H, Arriaga K, Sampieri A, Larriva-Sahd J, Madrid-Marina V. Analysis of the local kinetics and localization of interleukin-1 alpha, tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta, during the course of experimental pulmonary tuberculosis. *Immunology*. 1997 Apr; 90 (4): 607–17. doi: 10.1046/j.1365-2567.1997.00193.x. PMID: 9176116; PMCID: PMC1456699.
2. Boisson-Dupuis S. The monogenic basis of human tuberculosis. *Hum Genet*. 2020 Jun;139(6-7):1001-1009. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02126-6>. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32055999; PMCID: PMC7275886.
3. Cai Y, Dai Y, Wang Y, Yang Q, Guo J, Wei C, Chen W, Huang H, Zhu J, Zhang C, Zheng W, Wen Z, Liu H, Zhang M, Xing S, Jin Q, Feng CG, Chen X. Single-cell transcriptomics of blood reveals a natural killer cell subset depletion in tuberculosis. *EBioMedicine*. 2020 Mar; 53:102686. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102686>. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32114394; PMCID: PMC7047188.
4. Shichi I, Sato A, Chida K, Yasuda K, Tatsuta Y, Honda A, Wada R, Yamazaki A. [Chemotherapeutic evaluation of pulmonary tuberculosis patients with a complication of hepatic dysfunction]. *Kekkaku*. 1991 Apr;66(4):309-17. Japanese. PMID: 2051706.
5. Dharmaraja AT. Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Therapeutics and Drug Resistance in Cancer and Bacteria. *J Med Chem*. 2017 Apr 27; 60 (8): 3221–3240. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01243>. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28135088.
6. Eribo OA, du Plessis N, Ozturk M, Guler R, Walzl G, Chegou NN. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cell Mol Life Sci*. 2020 Apr;77(8):1497-1509. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03370-4>. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31729564; PMCID: PMC7162824.
7. Guo Q, Li F, Duan Y, Wen C, Wang W, Zhang L, Huang R, Yin Y. Oxidative stress, nutritional antioxidants and beyond. *Sci China Life Sci*. 2020 Jun;63(6):866-874. <https://doi.org/10.1007/s11427-019-9591-5>. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31705360.
8. Schuiling M, Zuidhof AB, Zaagsma J, Meurs H. Involvement of tachykinin NK1 receptor in the development of allergen-induced airway hyperreactivity and airway inflammation in conscious, unrestrained guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Feb;159(2):423-30. doi: 10.1164/ajrccm.159.2.9804125. PMID: 9927353.
9. Jakubczyk K, Kałduńska J, Dec K, Kawczuga D, Janda K. Antioxidant properties of small-molecule non-enzymatic compounds. *Pol Merkur Lekarski*. 2020 Apr 22;48(284):128-132. PMID: 32352947.
10. Ko DH, Lee EJ, Lee SK, Kim HS, Shin SY, Hyun J, Kim JS, Song W, Kim HS. Application of next-generation sequencing to detect variants of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: genotype-phenotype correlation. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019 Jan 3; 18 (1): 2. <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0300-y>. PMID: 30606210; PMCID: PMC6317249.
11. Kulkarni RA, Deshpande AR. Anti-inflammatory and antioxidant effect of ginger in tuberculosis. *J Complement Integr Med*. 2016 Jun 1;13(2):201-6. <https://doi.org/10.1515/jcim-2015-0032>. PMID: 27089418
12. Liu Y , Gao L , Yi J , Fan Y , Wu X , Zhang Y . α -Lactalbumin and chitosan core-shell nanoparticles: resveratrol loading, protection, and antioxidant activity. *Food Funct*. 2020 Feb 26;11(2):1525-1536. <https://doi.org/10.1039/c9fo01998g>. PMID: 31995080.
13. Maqsoodlou A, Assadpour E, Mohebodini H, Jafari SM. Improving the efficiency of natural antioxidant compounds via different nanocarriers. *Adv Colloid Interface Sci*. 2020 Apr; 278: 102122. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102122>. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32097732.
14. Mishra BB, Lovewell RR, Olive AJ, Zhang G, Wang W, Eugenin E, Smith CM, Phuah JY, Long JE, Dubuke ML, Palace SG, Goguen JD, Baker RE, Nambi S, Mishra R, Booty MG, Baer CE, Shaffer SA, Dartois V, McCormick BA, Chen X, Sasseti CM. Nitric oxide prevents a pathogen-permissive granulocytic inflammation during tuberculosis. *Nat Microbiol*. 2017 May 15; 2: 17072. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.72>. PMID: 28504669; PMCID: PMC5461879.
15. Nakanishi S. Mammalian tachykinin receptors. *Annu Rev Neurosci*. 1991; 14: 123–36. doi: 10.1146/annurev.ne.14.030191.001011. PMID: 1851606.
16. Osei Sekyere J, Maningi NE, Fourie PB. *Mycobacterium tuberculosis*, antimicrobials, immunity, and lung-gut microbiota crosstalk: current updates and emerging advances. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 May; 1467 (1): 21–47. <https://doi.org/10.1111/nyas.14300>. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31989644.
17. Pi J, Shen L, Yang E, Shen H, Huang D, Wang R, Hu C, Jin H, Cai H, Cai J, Zeng G, Chen ZW. Macrophage-Targeted Isoniazid-Selenium Nanoparticles Promote Antimicrobial Immunity and Synergize Bactericidal Destruction of Tuberculosis Bacilli. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2020 Feb 17; 59 (8): 3226–3234. <https://doi.org/10.1002/anie.201912122>. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31756258.

18. Proskurnina EV, Izmailov DY, Sozarukova MM, Zhuravleva TA, Leneva IA, Poromov AA. Antioxidant Potential of Antiviral Drug Umifenovir. *Molecules*. 2020 Mar 30; 25 (7): 1577. <https://doi.org/10.3390/molecules25071577>. PMID: 32235534; PMCID: PMC7181215.
19. Nieber K, Baumgarten CR, Rathack R, Furkert J, Oehme P, Kunkel G. Substance P and beta-endorphin-like immunoreactivity in lavage fluids of subjects with and without allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Oct; 90 (4 Pt 1): 646–52. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90138-r](https://doi.org/10.1016/0091-6749(92)90138-r). PMID: 1383307.
20. Yang H, Chen J, Chen Y, Jiang Y, Ge B, Hong L. Sirtuin inhibits M. tuberculosis -induced apoptosis in macrophage through glycogen synthase kinase-3 β . *Arch Biochem Biophys*. 2020 Nov 15; 694: 108612. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108612>. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33007281.
21. Бажора ЮИ, Ермераки ПП, Сметюк ЕА, Чеснокова ММ Глутатионзависимая ферментная система у больных туберкулезом легких // Бюллетень чтений им. В. В. Подвысоцкого. Одесса, 26–27 мая 2016 г. – Одесса, 2016. – С. 18–19
22. Ермуракі ПП, Сметюк ОО Активність глутатионпероксидази та глутатионредуктази у хворих на туберкульоз легень до та після лікування // Всеукраїнська науковопрактична конференція молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки, Запоріжжя, 12–13 трав. 2016 р. – Запоріжжя, 2016. – С. 22.

REFERENCES

1. Hernandez-Pando R, Orozco H, Arriaga K, Sampieri A, Larriva-Sahd J, Madrid-Marina V. Analysis of the local kinetics and localization of interleukin-1 alpha, tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta, during the course of experimental pulmonary tuberculosis. *Immunology*. 1997 Apr; 90 (4): 607–17. doi: 10.1046/j.1365-2567.1997.00193.x. PMID: 9176116; PMCID: PMC1456699.
2. Boisson-Dupuis S. The monogenic basis of human tuberculosis. *Hum Genet*. 2020 Jun; 139 (6-7): 1001–1009. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02126-6>. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32055999; PMCID: PMC7275886.
3. Cai Y, Dai Y, Wang Y, Yang Q, Guo J, Wei C, Chen W, Huang H, Zhu J, Zhang C, Zheng W, Wen Z, Liu H, Zhang M, Xing S, Jin Q, Feng CG, Chen X. Single-cell transcriptomics of blood reveals a natural killer cell subset depletion in tuberculosis. *EBioMedicine*. 2020 Mar; 53:102686. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102686>. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32114394; PMCID: PMC7047188.
4. Shichi I, Sato A, Chida K, Yasuda K, Tatsuta Y, Honda A, Wada R, Yamazaki A. [Chemotherapeutic evaluation of pulmonary tuberculosis patients with a complication of hepatic dysfunction]. *Kekkaku*. 1991 Apr; 66(4):309-17. Japanese. PMID: 2051706.
5. Dharmaraja AT. Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Therapeutics and Drug Resistance in Cancer and Bacteria. *J Med Chem*. 2017 Apr 27; 60 (8): 3221–3240. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01243>. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28135088.
6. Eribo OA, du Plessis N, Ozturk M, Guler R, Walzl G, Chegou NN. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cell Mol Life Sci*. 2020 Apr; 77 (8): 1497–1509. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03370-4>. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31729564; PMCID: PMC7162824.
7. Guo Q, Li F, Duan Y, Wen C, Wang W, Zhang L, Huang R, Yin Y. Oxidative stress, nutritional antioxidants and beyond. *Sci China Life Sci*. 2020 Jun; 63 (6): 866–874. <https://doi.org/10.1007/s11427-019-9591-5>. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31705360.
8. Schuiling M, Zuidhof AB, Zaagsma J, Meurs H. Involvement of tachykinin NK1 receptor in the development of allergen-induced airway hyperreactivity and airway inflammation in conscious, unrestrained guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Feb; 159 (2): 423–30. doi: 10.1164/ajrccm.159.2.9804125. PMID: 9927353.
9. Jakubczyk K, Kałduńska J, Dec K, Kawczuga D, Janda K. Antioxidant properties of small-molecule non-enzymatic compounds. *Pol Merkur Lekarski*. 2020 Apr 22; 48 (284): 128–132. PMID: 32352947.
10. Ko DH, Lee EJ, Lee SK, Kim HS, Shin SY, Hyun J, Kim JS, Song W, Kim HS. Application of next-generation sequencing to detect variants of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: genotype-phenotype correlation. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019 Jan 3; 18 (1): 2. <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0300-y>. PMID: 30606210; PMCID: PMC6317249.
11. Kulkarni RA, Deshpande AR. Anti-inflammatory and antioxidant effect of ginger in tuberculosis. *J Complement Integr Med*. 2016 Jun 1; 13 (2): 201–6. <https://doi.org/10.1515/jcim-2015-0032>. PMID: 27089418
12. Liu Y , Gao L , Yi J , Fan Y , Wu X , Zhang Y. α -Lactalbumin and chitosan core-shell nanoparticles: resveratrol loading, protection, and antioxidant activity. *Food Funct*. 2020 Feb 26; 11 (2): 1525–1536.

- <https://doi.org/10.1039/c9fo01998g>. PMID: 31995080.
13. Maqsoodlou A, Assadpour E, Mohebodini H, Jafari SM. Improving the efficiency of natural antioxidant compounds via different nanocarriers. *Adv Colloid Interface Sci.* 2020 Apr; 278: 102122. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102122>. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32097732.
 14. Mishra BB, Lovewell RR, Olive AJ, Zhang G, Wang W, Eugenin E, Smith CM, Phuah JY, Long JE, Dubuke ML, Palace SG, Goguen JD, Baker RE, Nambi S, Mishra R, Booty MG, Baer CE, Shaffer SA, Dartois V, McCormick BA, Chen X, Sasseti CM. Nitric oxide prevents a pathogen-permissive granulocytic inflammation during tuberculosis. *Nat Microbiol.* 2017 May 15; 2: 17072. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.72>. PMID: 28504669; PMCID: PMC5461879.
 15. Nakanishi S. Mammalian tachykinin receptors. *Annu Rev Neurosci.* 1991;14:123-36. doi: 10.1146/annurev.ne.14.030191.001011. PMID: 1851606.
 16. Osei Sekyere J, Maningi NE, Fourie PB. Mycobacterium tuberculosis, antimicrobials, immunity, and lung-gut microbiota crosstalk: current updates and emerging advances. *Ann N Y Acad Sci.* 2020 May;1467 (1): 21–47. <https://doi.org/10.1111/nyas.14300>. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31989644.
 17. Pi J, Shen L, Yang E, Shen H, Huang D, Wang R, Hu C, Jin H, Cai H, Cai J, Zeng G, Chen ZW. Macrophage-Targeted Isoniazid-Selenium Nanoparticles Promote Antimicrobial Immunity and Synergize Bactericidal Destruction of Tuberculosis Bacilli. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2020 Feb 17;59(8):3226-3234. <https://doi.org/10.1002/anie.201912122>. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31756258.
 18. Proskurnina EV, Izmailov DY, Sozarukova MM, Zhuravleva TA, Leneva IA, Poromov AA. Antioxidant Potential of Antiviral Drug Umifenovir. *Molecules.* 2020 Mar 30; 25 (7): 1577. <https://doi.org/10.3390/molecules25071577>. PMID: 32235534; PMCID: PMC7181215.
 19. Nieber K, Baumgarten CR, Rathsack R, Furkert J, Oehme P, Kunkel G. Substance P and beta-endorphin-like immunoreactivity in lavage fluids of subjects with and without allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1992 Oct;90(4 Pt 1):646-52. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90138-r](https://doi.org/10.1016/0091-6749(92)90138-r). PMID: 1383307.
 20. Yang H, Chen J, Chen Y, Jiang Y, Ge B, Hong L. Sirtuin inhibits M. tuberculosis -induced apoptosis in macrophage through glycogen synthase kinase-3 β . *Arch Biochem Biophys.* 2020 Nov 15; 694:108612. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108612>. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33007281.
 21. Bazhora Yu.I., Ermeraki PP, Smetyuk EA, Chesnokova MM Glutathione-dependent enzyme system in patients with pulmonary tuberculosis // Bulletin of readings im. V.V. Podvysotsky. Odessa, May 26-27, 2016 - Odessa, 2016. - P. 18-19
 22. Ermuraki PP, Smetyuk OO Activity of glutathione peroxidase and glutathione reductase in patients with pulmonary tuberculosis before and after treatment // All-Ukrainian scientific-practical conference of young scientists and students of international. participation, dedicated. Science Day, Zaporizhia, May 12-13. 2016 - Zaporozhye, 2016. - P. 22.

ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Slivka V.

Resume. The literature review summarizes the data on the classification and characteristics of the antioxidant defense system. This model combines a number of different substances. Each of the components of the antioxidant system acts in close connection with its other structural elements, harmoniously complements, and in many cases – enhances the action of each other.

The functional basis of the system of antioxidant protection is formed by the glutathione system, the constituent elements of which are actually glutathione and enzymes that catalyze the reactions of its reverse transformation (oxidation \leftrightarrow reduction). Most researchers conventionally divide the system of antioxidant protection into enzymatic and non-enzymatic. The enzyme links of the antioxidant defense system include: catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione transferase and other enzymes. The non-enzymatic system includes fat-soluble vitamins A, E and K, water-soluble vitamins C and PP, biogenic amines, glutathione, carotenoids, ubiquinone, sterols.

Both enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense systems are present in the bloodstream. The activity of the enzymatic antioxidant system is very well regulated and depends on age, physiological condition, hormone dynamics, intensity of antioxidant enzyme synthesis, pH, presence of coenzymes, inhibitors, activators and other factors. The non-enzymatic part of the antioxidant system does not require as many regulators as the chemical itself - the antioxidant - reacts chemically with the radical. Only the reaction rate can change.

The lungs are directly exposed to oxygen and oxidants of polluted air, they are most sensitive to oxidative damage, so they have an increased possibility of free radical reactions. Protection against the damaging effects of reactive oxygen species and free radicals is provided by anti-radical protective systems, especially

the glutathione system and its enzymes. Numerous papers have obtained clinical and experimental data on the important role of free radical oxidation of lipids (FROL) and antioxidant systems (AOS) protection in the development of many diseases, including pulmonary tuberculosis (TB).

The review presents modern views on the state of the system of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant protection in TB. The main topic of the review is information on the generation of free radical compounds by different populations of leukocytes with further enhancement of LPO and secondary deepening of functional disorders. The article substantiates the feasibility of identifying LPO products as non-specific markers of aseptic inflammation in TB and the need to develop new generations of antioxidants.

One of the universal mechanisms of damage to cell membranes is LPO, the excessive activation of which is normally prevented by factors of the antioxidant defense system. Membrane-bound enzymes involved in the formation of LPO products include lipoxy and cyclooxygenases. Lipoperoxidation processes change the structure and phospholipid composition of cell membranes, which negatively affects the cellular immune response due to damage to the mechanisms of information transfer from extracellular regulators to intracellular effector systems.

KEY WORDS: pulmonary tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, lipid peroxidation, antioxidant protection

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Slivka Viktor, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Phthiology and Pulmonology, Bukovinian State Medical University, 2, Teatralna av., Chernivtsi, Ukraine, 58000, e-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1277-3898>

АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЗАЩИТА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Сливка В. И.

Анотация. В обзоре литературы обобщены данные о классификации и характеристике системы антиоксидантной защиты. Данная модель объединяет в себе ряд различных по своей природе веществ. Каждый из компонентов антиоксидантной системы действует в тесной взаимосвязи с другими ее структурными элементами, гармонично дополняет, а во многих случаях – усиливает действие друг друга. Функциональную основу системы антиоксидантной защиты формирует глутатионовая система, составными элементами которой являются собственно глутатион, ферменты, которые катализируют реакции его обратного преобразования (окисления ↔ восстановления). Большинство исследователей условно распределяют систему антиоксидантной защиты на ферментную и неферментную. К ферментным звеньям системы антиоксидантной защиты относятся: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатионтрансферазы и другие ферменты. К неферментной системе относятся жирорастворимые витамины А, Е и К, водорастворимые витамины С и РР, биогенные амины, глутатион, каротиноиды, убихинон, стерины. Как ферментная, так и неферментная системы антиоксидантной защиты имеются в распоряжении кровяного русла. Активность ферментной антиоксидантной системы очень хорошо регулируемая и зависит от возраста, физиологического состояния, динамики гормонов, интенсивности синтеза антиоксидантных ферментов, рН среды, наличия коферментов, ингибиторов, активаторов и других факторов. Неферментное звено антиоксидантной системы не требует стольких многих регуляторов так, как химическое вещество - антиоксидант – вступает в химическую реакцию с радикалом. Меняться может разве что скорость реакции.

Легкие испытывают непосредственное воздействие кислорода и оксидантов загрязненного воздуха, они наиболее чувствительны к оксидативному повреждению, поэтому у них повышенная возможность протекания свободнорадикальных реакций. Защита от повреждающего действия активных форм кислорода и свободных радикалов обеспечивают антирадикальные защитные системы, особенно система глутатиона и ферменты его обмена. В многочисленных работах полученные клинико-экспериментальные данные о важной роли свободнорадикального окисления липидов (в роли) и антиоксидантных систем (АОС) защиты в развитии многих заболеваний, в частности туберкулезе легких (ТБЛ).

В обзоре изложены современные взгляды на состояние пероксидного окисления липидов ПОЛ и антиоксидантной защиты при туберкулезе легких ТБЛ. Основной темой обзора является сведения о генерации свободнорадикальных соединений различными популяциями лейкоцитов с последующим усилением ПОЛ и вторичным углублением функциональных расстройств. Статья обосновывает целесообразность определения продуктов ПОЛ как неспецифических маркеров асептического воспаления при ТБЛ и необходимость разработки новых поколений антиоксидантов.

Одним из универсальных механизмов повреждения клеточных мембран является ПОЛ, чрезмерной активации которого в норме предотвращают факторы системы антиоксидантной защиты. К мембраносвязанным ферментам, участвующим в образовании продуктов ПОЛ, принадлежат липоксигеназы и циклооксигеназы. Процессы липопероксидации меняют структуру и фосфолипидный состав мембран клеток, отрицательно влияет на клеточный иммунный ответ вследствие повреждения механизмов передачи информации от внеклеточных регуляторов к внутриклеточным эффекторным системам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез легких, противотуберкулезные препараты, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Сливка Виктор Иванович, к.мед.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Буковинский государственный медицинский университет, ул. Театральная, 2, Черновцы, Украина, 58000, pulmonology@bsmu.edu.ua. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1277-3898>

*Отримано: 08.01.2021 р.
Прийнято до друку: 08.02.2021 р.*

Scientific edition

Наукове видання

The Journal
of V. N. Karazin Kharkiv
National University

Вісник
Харківського
національного
університету
імені В. Н. Каразіна

series «Medicine»

серія «Медицина»

Issue 41

Випуск 41

Computer typesetting: *Blinkova O. V.*

Комп'ютерне верстання: *Блінкова О. В.*

The journal provides easy and free access to the catalog, metadata and full-text articles on the following Internet sites: Scientific Periodicals of V. N. Karazin Kharkiv National University, The Vernadsky National Library of Ukraine, Scientific Electronic Library (RSCI), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, CyberLeninka, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Scholar, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).

Журнал забезпечує вільний і безкоштовний доступ до каталогу, метаданих і повних текстів статей на наступних веб-ресурсах: Наукова періодика Каразінського університету, Бібліотека імені В. І. Вернадського, Наукова електронна бібліотека (РІНЦ), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, КіберЛенінка, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Академія, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).

Підп. до друку 22.02.20210 р. Формат 60×84/8

Папір офсетний. Друк ризографічний.

Ум. друк. арк. 13,5. Обл.-вид. арк. 15,7

Наклад 50 пр.

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Надруковано ХНУ імені В. Н. Каразіна

Видавництво

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4

Тел.: 705-24-32

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09 р.