



Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego



Pamięci
dra Władysława
Biegańskiego

TOM LXXI, 2018, Nr2 cz I

Rok założenia 1928

**International scientific conference
"Current issues of medical care
on the basis of primary health care system"**

18-19 of April 2018 Uzhhorod, Ukraine

Wiadomości Lekarskie is abstracted and indexed in: PubMed/Medline, EBSCO, SCOPUS, Index Copernicus, Polish Medical Library (GBL), Polish Ministry of Science and Higher Education.

Copyright: © ALUNA Publishing.

Articles published on-line and available in open access are published under Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

Zasady prenumeraty dwumiesięcznika Wiadomości Lekarskie na rok 2018

Zamówienia na prenumeratę przyjmuje Wydawnictwo Aluna:

- e-mailem: prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl**
- listownie na adres:**

**Wydawnictwo Aluna
ul. Z.M. Przesmyckiego 29, 05-510 Konstancin-Jeziorna**

**Prosimy o dokonywanie wpłat na numer rachunku Wydawnictwa:
Credit Agricole Bank Polska S. A.: 82 1940 1076 3010 7407 0000 0000**

Cena prenumeraty sześciu kolejnych numerów: 180 zł/rok (w tym 5% VAT)

**Cena prenumeraty zagranicznej: 60 euro/rok.
Cena pojedynczego numeru – 30 zł (w tym 5% VAT) + koszt przesyłki.
Przed dokonaniem wpłaty prosimy o złożenie zamówienia.**



Wiadomości Lekarskie

Editor in-Chief

Prof. Władysław Pierzchała

Deputy Editor in-Chief:

Prof. Aleksander Sieroń

Statistical Editor

Dr Lesia Rudenko

Editor of Issue:

Prof. Ivan Chopei – Dean of Faculty of Postgraduate Education and Pre-University Training, Uzhhorod National University, Honored doctor Ukraine

Polskie Towarzystwo Lekarskie:

Prof. Waldemar Kostewicz – President PTL

Prof. Jerzy Woy-Wojciechowski – Honorary President PTL

Prof. Tadeusz Petelenz

International Editorial Board – in-Chief:

Marek Rudnicki

Chicago, USA

International Editorial Board – Members:

Kris Bankiewicz	San Francisco, USA	George Krol	New York, USA
Christopher Bara	Hannover, Germany	Krzysztof Łabuzek	Katowice, Poland
Krzysztof Bielecki	Warsaw, Poland	Henryk Majchrzak	Katowice, Poland
Zana Bumbuliene	Vilnius, Lithuania	Ewa Małecka-Tendera	Katowice, Poland
Ryszarda Chazan	Warsaw, Poland	Stella Nowicki	Memphis, USA
Stanislav Czudek	Ostrava, Czech Republic	Alfred Patyk	Gottingen, Germany
Jacek Dubiel	Cracow, Poland	Palmira Petrova	Yakutsk, Russia
Zbigniew Gasior	Katowice, Poland	Krystyna Pierzchała	Katowice, Poland
Andrzej Gładysz	Wrocław, Poland	Tadeusz Płusa	Warsaw, Poland
Nataliya Gutorova	Kharkiv, Ukraine	Waldemar Priebe	Houston, USA
Marek Hartleb	Katowice, Poland	Maria Siemionow	Chicago, USA
Roman Jaeschke	Hamilton, Canada	Vladyslav Smiiianov	Sumy, Ukraine
Andrzej Jakubowiak	Chicago, USA	Tomasz Szczepański	Katowice, Poland
Oleksandr Katrushov	Poltava, Ukraine	Andrzej Witek	Katowice, Poland
Peter Konturek	Saalfeld, Germany	Zbigniew Wszolek	Jacksonville, USA
Jerzy Korewicki	Warsaw, Poland	Vyacheslav Zhdan	Poltava, Ukraine
Jan Kotarski	Lublin, Poland	Jan Zejda	Katowice, Poland

Managing Editor:

Agnieszka Rosa

amarosa@wp.pl

Graphic design / production:

Grzegorz Sztank

www.red-studio.eu

International Editor:

Lesia Rudenko

l.rudenko@wydawnictwo-aluna.pl

Publisher:

ALUNA Publishing

ul. Przesmyckiego 29, 05-510 Konstancin – Jeziorna

www.aluna.waw.pl www.wiadomoscilekarskie.pl

www.medlist.org

Distribution and Subscriptions:

Bartosz Guterman prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl

REGULAMIN PRZYJMOWANIA I OGŁASZANIA PRAC W WIADOMOŚCIACH LEKARSKICH

1. Dwumiesięcznik Wiadomości Lekarskie jest czasopismem Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, ma charakter naukowo-edukacyjny. Zamieszczane są w nim prace oryginalne, kliniczne i doświadczalne oraz pogładowe w języku polskim lub angielskim oraz innych językach (za zgodą redakcji).
 2. Publikacja pracy w Wiadomościach Lekarskich jest płatna. Od stycznia 2017 roku koszt opublikowania artykułu wynosi 1000 zł plus 23% VAT. Jeżeli pierwszym autorem pracy jest osoba z zespołu recenzentów czasopisma – za druk pracy nie pobieramy opłaty, jeśli zaś jest kolejnym współautorem – opłata wynosi 500 zł plus 23% VAT. Wydawca wystawia faktury. Opłatę należy uiścić po otrzymaniu pozytywnej recenzji, przed opublikowaniem pracy. Z opłaty za publikację zwolnieni są członkowie Polskiego Towarzystwa Lekarskiego z udokumentowaną opłatą za składki członkowskie za ostatnie 3 lata.
 3. Prace zapisane w formacie DOC (z wyłączeniem rycin, które powinny stanowić osobne pliki) należy przesyłać pocztą elektroniczną na adres redakcji: Agnieszka Rosa - amarosa@wp.pl.
 4. Objętość prac oryginalnych – łącznie z rycinami i piśmiennictwem – nie może przekraczać 21 600 znaków (12 stron maszynopisu), prac pogładowych – do 36 000 znaków (20 stron).
 5. Strona tytułowa powinna zawierać:
 - tytuł w języku angielskim i polskim,
 - pełne imiona i nazwiska autorów,
 - afiliację autorów,
 6. Praca oryginalna powinna mieć następującą strukturę: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski, które nie mogą być streszczeniem pracy. Przy zastosowaniu skrótów konieczne jest podanie pełnego brzmienia terminu przy pierwszym użyciu. W pracach doświadczalnych, w których wykonano badania na ludziach lub zwierzętach, a także w badaniach klinicznych, należy umieścić informację o uzyskaniu zgody komisji etyki badań naukowych.
 7. Streszczenia zarówno w języku polskim, jak i angielskim powinny zawierać 200–250 słów. Streszczenia prac oryginalnych, klinicznych i doświadczalnych powinny posiadać następującą strukturę: cel, materiał i metody, wyniki wnioski. Nie należy używać skrótów w tytule ani w streszczeniu.
 8. Słowa kluczowe (3–6) należy podawać w języku angielskim i polskim, zgodnie z katalogami MeSH (Medical Subject Headings Index Medicus <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Słowa kluczowe nie mogą być powtórzeniem tytułu pracy.
 9. Materiał ilustracyjny - ryciny, wykresy, rysunki, fotografie, slajdy - powinien być opisany cyframi arabskimi i zapisany jako pliki JPG, TIFF lub EPS o rozdzielczości 300 DPI (nie w plikach tekstowych). Ich opisy należy przesyłać w osobnym pliku. W tekście muszą znajdować się odniesienia do wszystkich rycin (w nawiasach okrągłych).
 10. Tabele – ich tytuły (nad tabelą) i treść - powinny być zapisane w programie Microsoft Word, ponumerowane cyframi rzymskimi. Wszystkie stopki dotyczące tabeli powinny znajdować się poniżej tekstu tabeli. W tekście pracy należy umieścić odniesienia do wszystkich tabel (w nawiasach okrągłych).
 11. W wykazie piśmiennictwa ułożonym według kolejności cytowania należy uwzględnić wyłącznie te prace, na które autor powołuje się w tekście. W pracach oryginalnych nie powinno być więcej niż 30 pozycji, a w pogładowych nie więcej niż 40 pozycji. Każda pozycja powinna zawierać: nazwiska wszystkich autorów, pierwsze litery imion, tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma (wg Index Medicus), rok, numer, stronę początkową i końcową. Przy pozycjach książkowych należy podać: nazwisko autora (autorów), pierwszą literę imienia, tytuł rozdziału, tytuł książki, wydawnictwo, miejsce i rok wydania. Dopuszcza się cytowanie stron internetowych z podaniem adresu URL i daty użycia artykułu oraz o ile to możliwe nazwisk autorów. Każda pozycja piśmiennictwa powinna mieć odwo-
- łanie w tekście pracy umieszczone w nawiasie kwadratowym, np. [1], [3–6].
- Pozycje zapisuje się w sposób zaprezentowany w Załączniku nr 1 do niniejszego regulaminu.
12. Po piśmiennictwie należy podać adres do korespondencji, nazwisko i imię pierwszego autora, adres, numer telefonu oraz adres e-mail.
 13. Do pracy należy dołączyć oświadczenie podpisane przez wszystkich autorów określające udział poszczególnych autorów w przygotowaniu pracy (np. koncepcja i projekt pracy, zbieranie danych i ich analiza, odpowiedzialność za analizę statystyczną, napisanie artykułu, krytyczna recenzja itd.), a także oświadczenie, że biorą oni odpowiedzialność za treść. Ponadto należy zaznaczyć, że praca nie była publikowana ani zgłaszana do druku w innym czasopiśmie.
 14. Jednocześnie autorzy powinni podać do wiadomości wszelkie inne informacje mogące wskazywać na istnienie konfliktu interesów, takie jak:
 - zależności finansowe (zatrudnienie, płatna ekspertyza, doradztwo, posiadanie akcji, honoraria),
 - zależności osobiste,
 - współzawodnictwo akademickie i inne mogące mieć wpływ na stronę merytoryczną pracy,
 - sponsorowanie całości lub części badań na etapie projektowania, zbierania, analizy i interpretacji danych lub pisanie raportu.Konflikt interesów ma miejsce wtedy, gdy przynajmniej jeden z autorów ma powiązania lub zależności finansowe z przemysłem bezpośrednim lub za pośrednictwem najbliższej rodziny. Jeśli praca dotyczy badań nad produktami częściowo lub całkowicie sponsorowanymi przez firmy, autorzy mają obowiązek ujawnić ten fakt w załączonym oświadczeniu.
 15. Każda praca podlega weryfikacji w systemie antyplagiatowym (zaporą ghostwriting).
 16. Redakcja przestrzega zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej, a także w Interdisciplinary and Guidelines for the Use of Animals In Research, Testing and Education, wydanych przez New York Academy of Sciences' Adhoc Resarch. Wszystkie prace odnoszące się do zwierząt lub ludzi muszą być zgodne z zasadami etyki określonymi przez Komisję Etyczną.
 17. Czasopismo recenzowane jest w trybie podwójnej, ślepej recenzji. Nadesłane prace są oceniane przez dwóch niezależnych recenzentów, a następnie kwalifikowane do druku przez Redaktora Naczelnego. Recenzje mają charakter anonimowy. Krytyczne recenzje autorzy otrzymują wraz z prośbą o poprawienie pracy lub z decyzją o niezakwalifikowaniu jej do druku. Procedura recenzowania artykułów jest zgodna z zaleceniami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego zawartymi w opracowaniu „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (Warszawa 2011) i szczegółowo została opisana na stronie http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2014_02/307f933b1a75d6705a4406d5452d6dbf.pdf
 18. Redakcja zastrzega sobie prawo redagowania nadesłanych tekstów (dokonywania skrótów i poprawek). Prace są wysyłane do akceptacji autorów. Poprawki autorskie należy przesyłać w terminie 3 dni od daty wysłania wiadomości e-mail (pocztą elektroniczną). Brak odpowiedzi w podanym terminie jest równoznaczny z akceptacją przez autora nadesłanego materiału.
 19. Przyjęcie pracy do druku oznacza przejście praw autorskich przez Redakcję Wiadomości Lekarskich.
 20. Autorzy otrzymują nieodpłatnie plik PDF wydania, w którym znajduje się ich praca, a na życzenie - egzemplarz drukowany. Plik elektroniczny przeznaczony jest do indywidualnego użytku autora, bez prawa do rozpowszechniania bez zgody redakcji.
 21. Prace przygotowane niezgodnie z regulaminem zostaną zwrócone autorom do poprawienia.
 22. Redakcja nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam.

Załącznik nr 1 do Regulaminu (...) – Zapis pozycji piśmiennictwa

Artykuł z czasopisma trzech autorów:

nazwiska i pierwsze litery imion¹ autorów [kropka], tytuł artykułu² [kropka], skrót tytułu czasopisma³ [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron⁴ [kropka]: Arrami M, Garner H. A tale of two citations. *Nature*. 2008;451(7177):397–399.

Artykuł z czasopisma więcej niż trzech autorów:

nazwiska i pierwsze litery imion autorów et al.⁵ tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron [kropka]: Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):220–229.

Artykuł z czasopisma z cyfrowym identyfikatorem dokumentu elektronicznego (DOI):

nazwiska i pierwsze litery imion autorów [kropka], tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron [kropka], DOI [kropka]: Helal R, Melzig MF. In vitro effects of selected saponins on the production and release of lysozyme activity of human monocytic and epithelial cell lines. *Sci Pharm*. 2011;79:337–349. doi: 10.3797/scipharm.1012-15.

Artykuł z suplementu/specjalnego numeru czasopisma:

nazwiska i pierwsze litery imion autorów [kropka], tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], skrót odnoszący się do suplementu lub specjalnego numeru⁶, numer (jeśli jest) [dwukropek], zakres stron [kropka]: Doherty DE, Briggs DD Jr. Long-term nonpharmacologic management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Cornerstone*. 2004;Suppl 2:S29-34.

¹ Między inicjałami imion ani po nich nie stawia się kropek, np. Arrami MN.

² W tytule angielskim tylko pierwszy wyraz pisany jest wielką literą; po tytule zakończonym znakiem zapytania (?) lub innym znakiem interpunkcyjnym, nie stawia się kropki.

³ Skróty są stosowane na podstawie Index Medicus; nie stawia się kropek po każdej części skrótu, np. J Am Soc Nephrol.

⁴ Zakres stron powinna rozdzielać półpauza [–] a nie dywiz [-].

⁵ Przed wyrażeniem „et al.” nie stawia się przecinka. Jest to wyrażenie pochodzące z łaciny: *et alia*, co znaczy „i pozostali”.

⁶ Skróty stosowane: suplement – Suppl; numer specjalny – Spec No.

Książka:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [kropka]: Rzepecki WM. Skalpel ma dwa ostrza. Warszawa: PZWL; 1986.

Rozdział z książki dwóch lub trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona autorów [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Głąbiński A. Podstawy struktury i funkcji układu nerwowego. In: Adamkiewicz B, Głąbiński A, Klimek A. *Neurologia dla studentów pielęgniarstwa*. Warszawa: Wolters Kluwer; 2010, p. 11–18.

Rozdział z książki więcej niż trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona pierwszych trzech autorów et al. [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Jagielski M. Pojęcie danych medycznych. In: Andres K, Bielak-Jomaa E, Jagielski M et al. *Ochrona danych osobowych medycznych*. Warszawa: C.H. Beck; 2016, p. 11–21.

Rozdział z książki pod redakcją jednego autora:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwisko i imię autora [przecinek], editor [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Rowiński W, Kosieradzki M. Ostra niewydolność nerki przeszczepionej. In: Matuszkiewicz-Rowińska, J ed. *Ostra niewydolność nerek*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006, p. 248–255.

Rozdział z książki pod redakcją dwóch lub trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona autorów [przecinek], editors [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Jagiełło D. Ramy odpowiedzialności i postępowanie dowodowe w związku z podejrzeniem stosowania dopingu w sporcie. In: Gardocka T, Jagiełło D, eds. *Problemy prawne na styku sportu i medycyny*. Warszawa: C.H. Beck; 2015, p. 3–11.

Akty prawne polskie:

Ustawy i rozporządzenia bez wprowadzanych zmian: Ustawa z dnia 11 września 2015 r. o zdrowiu publicznym. Dz.U. 2015; poz. 1916.

Ustawy i rozporządzenia z wprowadzonymi zmianami: Ustawa z dnia 19 sierpnia 1994 r. o ochronie zdrowia psychicznego. T. jedn. Dz.U. 2016; poz. 546 ze zm.

Dyrektywy i rozporządzenia Parlamentu Europejskiego etc. w polskim brzmieniu: Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/45/UE z dnia 7 lipca 2010 r. w sprawie norm jakości i bezpieczeństwa narządów ludzkich przeznaczonych do przeszczepienia. Dz.Urz. UE L 207/14; 6.8.2010.

Dyrektywy i rozporządzenia Parlamentu Europejskiego etc. nie mające polskiego tłumaczenia: Directive 94/10/EC of the European Parliament and the Council of 23 March 1994 materially amending for the second time Directive 83/189/EEC laying down a procedure for the provision of information in the field of technical standards and regulations. OJ L 100/30; 19.4.1994.

Artykuł opublikowany wyłącznie w formie elektronicznej:

Drayer DE, Koffler D. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (online) 1995 Jan-Mar [download: 15.04.2001]; <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Wielka Księga Balneologii, Medycyny Fizykalnej i Uzdrowiskowej

Tom I
Część
ogólna

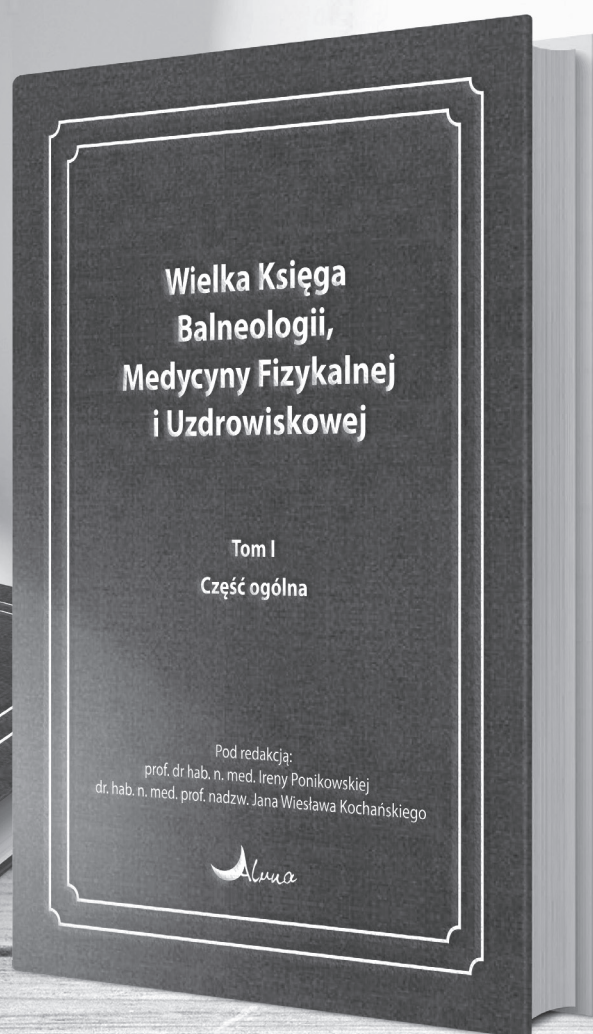
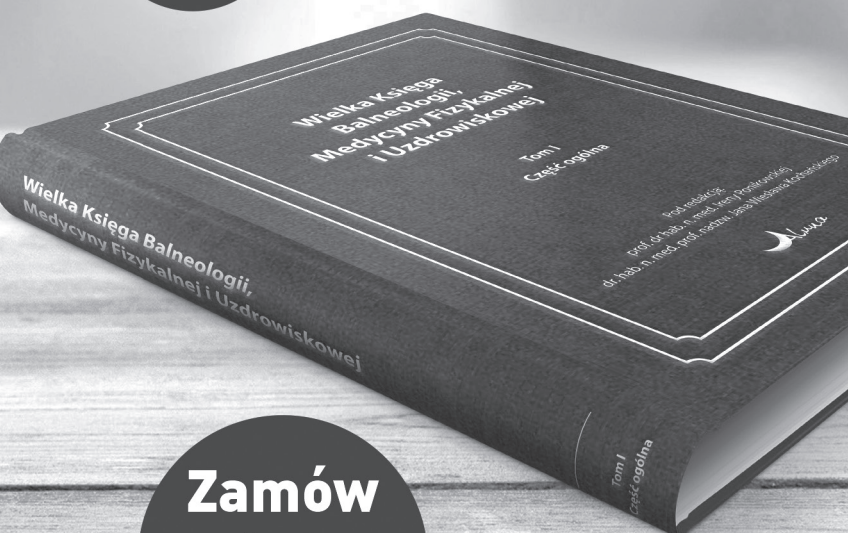
Pod redakcją:
prof. dr hab. n. med. Ireny Ponikowskiej
dr. hab. n. med. prof. nadzw. Jana Wiesława Kochańskiego

ponad
830
stron

32
znamienitych
autorów

Złote
tłoczenia,
oprawa
szyta nićmi

10
zagranicznych
autorów



**Zamów
już
dzisiaj!**

www.wielkaksiegabalneologii.pl

SPIS TREŚCI

PRACE ORYGINALNE / ORIGINAL ARTICLES

Snizhana V. Feisa, Ivan V. Chopei

SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AT THE BACKGROUND OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS
SUBKLINICZNA NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY U PACJENTÓW Z NIEALKOHOLOWĄ STĘŻYSZCZENIOWĄ CHOROBAJĄ WĄTROBY NA PODŁOŻU ZABURZEŃ
METABOLIZMU WĘGLOWODANÓW

261

Olena O. Oshyvalova

FEATURES OF VASCULAR DERMATOSCOPIC COMPONENT IN VARIOUS MORPHOLOGICAL TYPES OF EPIDERMAL DYSPLASIA
DERMATOSKOPOWE CECHY KOMPONENTY NACZYNIOWEJ W RÓŻNYCH TYPAH MORFOLOGICZNYCH DYSPLAZII NASKÓRKA

265

Mykhailo M. Oros, Volodymyr I. Smolanka, Nina V. Sofikanich, Olesya I. Borovik, Vitaliy V. Luts, Pavlo G. Andrukh
EPILEPSY AFTER ISCHEMIC STROKE: IS IT WORTH ADMINISTERING ANTICONVULSANTS AFTER THE FIRST ATTACK?

PADACZKA PO UDARZE NIEDOKRWIENNYM. CZY WARTO STOSOWAĆ LEKI PRZECIWPADACZKOWE JUŻ PO PIERWSZYM NAPADZIE?

269

Liliya S. Babinets, Iryna M. Halabitska, Yuliya Ya. Kotsaba, Iryna O. Borovyk, Bogdan O. Migenko, Svitlana S. Ryabokon, Lydmila S. Tsybul'ska
THE EFFECT OF THE PROTEOLYSIS' SYSTEM ACTIVITY FOR THE TROPHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND EXCRETORY INSUFFICIENCY OF PANCREAS
WPŁYW AKTYWNOŚCI PROCESÓW PROTEOLITYCZNYCH NA STAN ODŻYWIENIA PACJENTÓW Z CHOROBAJĄ ZWYRODNINIOWĄ STAWÓW
I NIEWYDOLNOŚCIĄ ZEWNĄTRZYZIELNICZĄ TRZUSTKI

273

Степан С. Філін, Андрій М. Братасюк, Рудольф М. Сливка

ЕНДОСКОПІЧНА БІПОЛЯРНА ЕЛЕКТРОЕКЦИЗІЯ ТА ЛАЗЕРНА ФОТОКОАГУЛЯЦІЯ ПОЛІПІВ ТОВСТОЇ КИШКИ
BIPOLAR ELECTROEXCISION AND ENDOSCOPIC LASER PHOTOCOAGULATION COLON POLYPS

277

Lyubov V. Olenych, Lesya I. Pylypiv, Nataliya S. Bek, Olena M. Radchenko

CORRELATIONS BETWEEN LIPID METABOLISM INDICES IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND HYPOTHYROIDISM
KORELACJE POMIĘDZY WSKAŹNIKAMI METABOLIZMU LIPIDÓW U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM I NIEDOCZYNNOŚCIĄ TARCZYCY

281

Serhii Yu. Tsiporenko, Larysa F. Matyucha

THE RESEARCH OF MEDICAL AND SOCIAL FACTORS OF THE RISK OF REPRODUCTIVE HEALTH OF MEN BY FAMILY DOCTOR
ANALIZA KLINICZNYCH I SPOŁECZNYCH CZYNNIKÓW RYZYKA ZDROWIA REPRODUKCYJNEGO MĘŻCZYZN W WARUNKACH PRAKTYKI LEKARZA RODZINNEGO

285

Оксана П. Кентеш, Мар'яна І. Немеш, Ольга С. Паламарчук, Володимир П. Фекета, Юліанна М. Савка

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ДІВЧАТ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ТІЛА
FUNCTIONAL STATE OF AUTONOMOUS REGULATION IN GIRLS OF REPRODUCTIVE AGE DEPENDING ON THE COMPONENT BODY COMPOSITION

291

Marianna O. Dashko, Orysya O. Syzon, Ulyana V. Fedorova

VALUES OF THE SYSTEMIC IMMUNITY IN PATIENTS SUFFERING FROM ACNE WITH DIFFERENT CLINICAL COURSE
ANALIZA POZIOMU ODPORNOŚCI U PACJENTÓW Z TRĄDZIKIEM O RÓŻNYM PRZEBIEGU KLINICZNYM

297

Тетяна В. Духович, Іван В. Чопей, Ксенія І. Чубірко

ДИНАМІКА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ДО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ФТОРХІНОЛОНОВОЇ ГРУПИ IN VITRO В ПАЦІЄНТІВ З НАДМІРНОЮ ВАГОЮ
DYNAMICS OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ANTIBIOTIC RESISTANCE TO FLUOROQUINOLONES IN VITRO IN PATIENTS WITH OVERWEIGHT

301

Yaroslav O. Mykhalko

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF *ESCHERICHIA COLI* IN CHILDREN AND ADULTS WITH URINARY TRACT INFECTIONS
WZORCE LEKOWRAŻLIWOŚCI *ESCHERICHIA COLI* U DZIECI I DOROSŁYCH Z ZAKAŻENIEM UKŁADU MOCZOWEGO

306

Elizaveta S. Sirchak, Silviya V. Patskun

INTERRELATION BETWEEN GHRELIN AND GASTRIN IN PATIENTS WITH COMBINATION OF CHRONIC GASTRITIS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS
ZWIĄZEK POMIĘDZY GRELINĄ A GASTRYNĄ U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM ŻOŁĄDKA I WSPÓŁWYSTĘPUJĄCĄ CUKRZYCĄ TYPU 2

311

Elizaveta S. Sirchak, Svetlana M. Opalenyk, Natalia Yu. Kurchak

KALLISTATIN LEVEL IN PATIENTS WITH COMBINATION OF CHRONIC PANCREATITIS AND ATHEROSCLEROSIS
POZIOM KALLISTATYNY U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM TRZUSTKI I WSPÓŁWYSTĘPUJĄCĄ MIAŻDŻYCĄ

315

Victoria S. Sukhan

CLUSTER ANALYSIS OF THE PHENOTYPE OF ASTHMA AND OBESITY
ANALIZA SKUPIEŃ (KLASTERYZACJA) FENOTYPU ASTMY I OTYŁOŚCI

319

Orysya O. Syzon, Marianna O. Dashko, Ulyana V. Fedorova

MODERN SPECIFIC FEATURES AND THERAPY OF PSORIASIS AND ARTHROPATHIC PSORIASIS COURSES
NOWE SWOISTE CECHY PRZEBIEGU KLINICZNEGO ŁUSZCZYCY I ŁUSZCZCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW ORAZ NOWE OPCJE TERAPEUTYCZNE

322

Oleksander R. Pulyk, Myroslava V. Hyryavets

TREATMENT FOR PATIENTS WITH NEGLECT AFTER ISCHEMIC STROKE
LECZENIE CHORYCH Z ZESPÓŁEM ZANIEDBYWANIA POŁOWICZEGO WTÓRNYM DO UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU

326

Galyna V. Yeryomenko THE DEPENDENCE OF THE ENDOTHELIAL FUNCTION ON COMORBID STATES IN PATIENTS WITH ASTHMA WPŁYW FUNKCJI ŚRÓDBŁONKA NA CHOROBY WSPÓŁWYSTĘPUJĄCE U PACJENTÓW Z ASTMĄ	329
Yelyzaveta S. Sirchak, Mykhailo P. Stan, Valeria V. Brych CHANGES IN CHOLECYSTOKININ LEVEL IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE ON THE BACKGROUND OF TYPE II DIABETES ZMIANY STĘŻENIA CHOLECYSTOKININY U PACJENTÓW Z CHOROBA REFLUKSOWĄ PRZEŁYKU W PRZEBIEGU CUKRZYCY TYPU 2	333
Liliya S. Babinets, Nataliia A. Melnyk, Nataliia O. Shevchenko, Galina M. Sasyk, Olexandr S. Zemlyak, Olexandra Ye. Kopach, Olga Ye. Fedoriv OPTIMIZATION OF THE COMPLEX THERAPY OF CHRONIC PANCREATITIS WITH METABOLIC SYNDROME OPTIMALIZACJA ZŁOŻONEJ TERAPII PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM TRZUSTKI I ZESPOŁEM METABOLICZNYM	337
Olesya M. Besh, Dmytro I. Besh, Olena O. Sorokopud, Marta O. Kondratiuk, Oksana R. Slaba ASIT THERAPY: ADVANTAGES AND ADVERSE EFFECTS. OWN RESULTS AND LITERATURE DATA ALERGENOWO SWOISTA IMMUNOTERAPIA (ASIT): KORZYŚCI I DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE. DOŚWIADCZENIA WŁASNE I PRZEGLĄD LITERATURY	341
Антоніна В. Варваринець, Іван В. Чопей, Ксенія І. Чубірко KLINIČKO-ENDOSKOPIČNA EFEKTIVNIST' ZASTOSUVANNA VEDOLIZUMABU U PACIЄNTIV Z NESPECIFIČNYM VIRAZKOVYM KOLITOM CLINICAL AND ENDOSCOPIC EFFICACY OF VEDOLIZUMAB IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS	346
Gennadiy O. Slabkiy, Svetlana V. Delehan-Kokaiko SPECIAL FEATURES OF POPULATION MORBIDITY OF TRANSCARPATHIAN REGION AS THE MOUNTAINOUS TERRITORY OF UKRAINE AND THE PREVALENCE OF DISEASES IN THE REGION SWOISTE CECZY CHOROBOWOŚCI POPULACYJNEJ OBWODU ZAKARPACKIEGO JAKO PRZYKŁADU GÓRZYSTEGO TERYTORIUM UKRAINY. ANALIZA WYSTĘPOWANIA CHORÓB W REGIONIE	350
Yevheniya H. Zaremba, Nataliia O. Rak, Olha V. Zaremba, Olena V. Zaremba-Fedchyshyn, Marianna M. Virna, Liliya O. Odnorih INDSCATORS OF BLOOD LIPID PROFILE, ACUTE PHASE REACTIONS AND URIC ACID IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA PROFIL LIPIDOWY, MARKERY REAKCJI OSTREJ FAZY ORAZ KWAS MOCZOWY U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM I WSPÓŁWYSTĘPUJĄCĄ DYSPLAZJĄ TKANKI ŁĄCZNEJ	356
Михайло М. Івачевський, Віталіна В. Івачевська ОБГРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, УСКЛАДНЕНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ SUBSTANTIATION OF COMPLEX INTENSIVE TREATMENT OF HEPATIC FAILURE, COMPLICATED BY ENCEPHALOPATHY	361
Маріанна І. Немеш, Оксана П. Кентеш, Ольга С. Паламарчук, Ольга Є. Костенчак, Володимир П. Фекета ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ТІЛА З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ГЕМОДИНАМІКИ THE CORRELATION BETWEEN BODY COMPOSITION AND THE FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN YOUNG MEN IN DEPENDENCE ON THE HEMODYNAMICS TYPES	366
Людмила В. Ігнатко, Андріяна О. Янковська, Габрієла Г. Кавуля, Олена В. Дебрецені, Крістіан О. Дебрецені, Наталія М. Гема-Багіна, Агнета В. Ленченко ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГАСТРОЦЕРЕБРАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У ДОНОШЕНИХ ТА НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF FUNCTIONAL GASTROCEREBRAL DISORDERS IN DONORS AND PREMATURE INFANTS	372
Oksana S. Khukhlin, Alona A. Antoniv, Olha Ye. Mandryk, Olha Ye. Hryniuk, Svitlana V. Kovalenko, Victoria Yu. Drozd, Zoriana Ia. Kotsiubiichuk CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF NONALCOHOLIC STEATONEPATITIS FOR COMORBIDITY WITH BRONCHIAL ASTHMA ON THE BACKGROUND OF OBESITY KLINIČNE I PATOGENETYČNE CECZY NIEALKOHOLOWEGO STŁUSZCZENIOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY I WSPÓŁWYSTĘPUJĄCEJ ASTMY OSKRZELOWEJ NA PODŁOŻU OTYŁOŚCI	376
ОПИСЫ ПРИЗПАДКОВ / CASE REPORTS Іван П. Катеренчук, Лідія А. Ткаченко, Тетяна І. Ярмола, Олександр І. Катеренчук ПЕРВИННИЙ АМІЛОІДОЗ НИРОК: ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА МОЖЛИВОСТІ СВОЄЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ (ВИПАДОК З ПРАКТИКИ) PRIMARY RENAL AMYLOIDOSIS: FEATURES OF DISEASE COURSE AND THE POSSIBILITIES OF IN-TIME DIAGNOSIS (CLINICAL CASE REPORT)	380
STRESZCZENIA / ABSTRACT Vasyl M. Mykhalchuk, Averian G. Vasyliiev A DESCRIPTIVE, CROSS-SECTIONAL, POPULATION-BASED STUDY OF MEDICAL AND DEMOGRAPHICAL CHARACTERISTICS OF COPD AMONG KYIV (UKRAINE) POPULATION AS AN INDICATOR OF GENERALIZED TENDENCIES ОПИСОВЕ, ПРЗЕКРОЈОВЕ, ПОПУЛАЦЈНЕ БАДАНІЕ КЛИНІЧНИХ І ДЕМОГРАФІЧНИХ СЕЧ РОСНР У МІСЗКАЊСЌОВ КІЈОВА (UKRAINA) ЈАКО ВСКАЖЊІК ОЃОЃЃНЬ ТЕНДЕНЦЈ	385
Andriy M. Bratasyuk, Stepan S. Filip, Vasyl Y. Ploskina COLON POLYPS' DETECTION FREQUENCY IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS ON THE BACKGROUND OF NSAIDS THERAPY ЧЄСТОŚ ВЬКРЬВАНЬ ПОЛІПОВ ЖЕЃІТА ГРУБЕГО У ОŚОВ В СТАРСЬОМ ВІЕКУ СТОСУЮЃЫХ НЛРЗ	386
Eugene V. Sid', Olexandr S. Kulbachuk. DIAGNOSTIC VALUE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 AMONG PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ELEVATION AND WITHOUT ELEVATION OF ST SEGMENT ВАРТОŚ ДІАГНОСТЫČНА МЕТАЛОПРОТЕІНАЗЬ МАЦЕРЗЬ ЗЕВНІТРЬКОМОРЬКОВЕЈ MMP-9 У ПАЦІЄНТОВ З ОСТРЬОМ ЗЕСПОЃЕМ ВІЕНЬЦОВЬОМ З ПРЗЕТРВАЃЬОМ, ЈАК І БЕЗ ПРЗЕТРВАЃЬОГ ОНЕСІЕНІА ОДЦІНКА ST	387
Яна Ю. Гнепа, Іван В. Чопей, Ксенія І. Чубірко, Юрій В. Плоскіна ОЦІЃКА ЈАҚОŚТІ ЖІТТЬА У ХВОРИХ З МЕТАБОЃІЧНИМ СИНДРОМОМ ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROM	388

PRACE ORYGINALNE
ORIGINAL ARTICLES**SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN PATIENTS WITH
NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AT THE BACKGROUND
OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS****SUBKLINICZNA NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY U PACJENTÓW
Z NIEALKOHOLOWĄ STŁUSZCZENIOWĄ CHOROBAŁĄ WĄTROBY
NA PODŁOŻU ZABURZEŃ METABOLIZMU WĘGLOWODANÓW****Snizhana V. Feisa, Ivan V. Chopei**

THERAPY AND FAMILY MEDICINE DEPARTMENT, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is 25-30% in the general population and more than 75% among patients with carbohydrate metabolism disorders. One in six patients with NAFLD has concomitant subclinical hypothyroidism.

The aim is to compare lipid and carbohydrate metabolism states in patients with NAFLD depending on the functional state of the thyroid gland.

Materials and methods: 215 patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus (T2-DM) or pre-diabetes (PD) were involved in study and divided into 6 groups according to the functional state of the thyroid gland.

Results: In cases of adding subclinical hypothyroidism systolic and diastolic blood pressure are rising. In patients with overt hypothyroidism average HOMA-IR index is $29,98 \pm 1,05$, which exceeds the corresponding figure in patients with concomitant subclinical hypothyroidism. In patients whose hypothyroidism has been compensated by levothyroxine, HOMA-IR index was reduced to $18,56 \pm 1,58$, indicating a tendency to restore the sensitivity of peripheral tissues to insulin, on the assumption under the medicated correction of thyroid functional status. Levels of common cholesterol and triglycerides were higher in cases of NAFLD with subclinical or overt hypothyroidism than in patients with NAFLD and normal thyroid function. Replacement therapy by levothyroxine leads to improving of lipid changes in patients with NAFLD and concomitant overt hypothyroidism: the levels of common cholesterol and triglycerides were reducing from $6,04 \pm 1,18$ mmol/l and $3,96 \pm 1,34$ mmol/l to $5,97 \pm 1,1$ mmol/l and $3,45 \pm 1,13$ mmol/l in accordance.

Conclusions: Concomitant subclinical hypothyroidism in patients with NAFLD at the background of carbohydrate metabolism disorders leads to atherogenic dyslipidemia, increasing of blood atherogenicity. The index of lipid accumulated product (LAP) and the resistance of peripheral tissues to insulin also increases.

KEY WORDS: Non-alcoholic fatty liver disease, subclinical hypothyroidism, type 2 diabetes mellitus, pre-diabetes, carbohydrate metabolism disorders.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 261-264

INTRODUCTION

According to the data of liver ultrasound, the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is 25-30% in the general population, among the men NAFLD is found twice more often than in women population. [1]. In comparison with general population, patients with type 2 diabetes mellitus suffer for NAFLD more often: the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among patients with carbohydrate metabolism disorder is more than 75% [1]. Despite indistinct clinical manifestations, NAFLD is an important disease, because the correlation between NAFLD and markers of subclinical atherosclerosis was detected, that leads to increase of cardiovascular risk level [2].

Subclinical hypothyroidism (SH) is also an important disease, because its prevalence is from 5-10% in the general population [3] to 8-18% among people over 65 years old [4]. This pathology occurs more often in areas where there is a shortage of iodine and selenium [3, 5], the Transcarpathia region is also one of the endemic areas in this aspect.

Most of the world scientificist admit that the problem of comorbidity and polymorbidity is one of the difficult in modern medicine [6]. About 90% of patients of family doctor over 45 years old have more than 2 diseases [7]. Severity of fatal cardiovascular prognosis is associated with concomitant pathology [6].

According the data [8], the subclinical hypothyroidism is detected in 16,7% of patients with NAFLD. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus (T2-DM) or prediabetes and concomitant hypothyroidism is typical pathology with comorbidity, when symptoms of each disease mutually complicate each other and form an endless circle [9]. Hypothyroidism exacerbates disorders of carbohydrate metabolism and pathological liver changes [9]. On the other hand, hepatologic disorders increase the hypothyroidism clinic and adversely affect lipid and carbohydrate metabolism [9, 10]. Type 2 diabetes mellitus leads to complication both of the hypothyroidism and non-alcoholic liver disease [10, 11].

Significant prevalence of above mentioned diseases in the general population and negative mutual influence on the clinical course each of them predetermine the relevance of the comorbid pathology study.

THE AIM

Aim: to compare lipid and carbohydrate metabolism states in patients with NAFLD depending on the functional state of the thyroid gland.

MATERIALS AND METHODS

This study is a part of common scientific theme of Therapy and Family Medicine Department «Optimization of Prevention and Treatment of Obesity and Diabetes mellitus in cases of *Helicobacter pylori* associated diseases». The article is also a part of scientific research work for obtaining a Doctor of Medicine degree «Non-alcoholic fatty liver disease and comorbidity». The study was carried out in accordance with the requirements of the Helsinki Declaration. The Ethical Committee of the Therapy and Family Medicine Department approved the study protocol, and informed consent was obtained from the participants.

215 patients with NAFLD and carbohydrate metabolism disorders (type 2 diabetes mellitus, prediabetes) were examined. Diagnosis of T2-DM or pre-diabetes were confirmed according criteria of American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (ACE / ACE) (2015 p.) [12] and criteria of the Expert Committee for the diagnosis and classification of diabetes mellitus (2012). Criteria of pre-diabetes include the following: increasing fasting plasma glucose to 5,6-6,9 mmol/l; impaired glucose tolerance: fasting plasma glucose level \leq 7,0 mmol/l, 2-hour postprandial glucose level (random plasma glucose) 7,8 – 11,0 mmol/l, HbA1C 5,7 – 6,4 %. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease was confirmed according to clinical recommendations of European Association for the Study of the liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO) [13]. The diagnosis of NAFLD was based on the results of abdominal ultrasonography, after excluding heavy alcohol consumption, and viral, or other liver diseases.

The inclusion criteria included NAFLD and T2-DM or pre-diabetes in men or women aged 18 years or more. The following subjects were excluded: (a) those with renal diseases, type 1 diabetes, Cushing syndrome or disease, other problems with glucocorticoid therapy; (b) those with known thyroid diseases with nodules current or past history of thyroid hormone and antithyroid drug intake, thyroid nodule at ultrasound; (c) those with any laboratory or clinical evidence suggesting an alternate or coexistent other chronic liver disease including hepatic viral infections (Hepatitis A-E), autoimmune hepatitis, metabolic hepatic disease; (d) those with history of alcohol consumption.

NAFLD patients were subjected to a full assessment of medical history, physical examination, abdominal ultraso-

nography as well as routine laboratory tests. Ultrasonography of hepatobiliary system of all patients was done. Blood was examined for total bilirubin, alanin-aminotransferase (ALT), aspartate-aminotransferase (AST), gamma-glutamyl-transferase (GGT), prothrombin time (PT). Serum triglycerides (TG), total cholesterol (TC) and high density lipoprotein (HDL cholesterol) were measured photo metrically using commercial kit provided from «COBAS MIRA Plus». LDL was calculated by the equation: $LDL = \text{cholesterol} - \text{triglycerides} / 5 - HDL$. Index Lipid Accumulation Products (LAP) was calculated according to the formula: $LAP = (\text{waist circumference (cm)} - 65) \times \text{triglycerides (mmol/l)}$ for men or: $LAP = (\text{waist circumference (cm)} - 58) \times \text{triglycerides (mmol/l)}$ for women [14] – steatosis of liver was confirmed if LAP more than 4,28. Glycated hemoglobin (HbA1C) was measured using a column chromatography method. Insulin level was estimated using a commercially available ELISA kit which was modified for use in microtiter plates. Insulin resistance (IR) was calculated using the homeostasis model assessment for IR formula: $HOMA-IR = \text{fasting glucose (mmol/l)} \times \text{fasting insulin } \mu\text{U/ml}$. IR was confirmed if HOMA-IR more than 2,27. Assessment of thyroid function was performed using the following: Thyroid stimulating hormone (TSH), free serum tri-iodothyronin (FT3) and free serum thyroxine (FT4) were measured by method of immuno-chemoluminescence using automatic laboratory system Roche Hitachi Cobas e411 (Switzerland, Japan). The following interpretation of TSH was used: level of TSH from 0,4 to 4,0 mU/l describes normal thyroid function, i.e. euthyroidism; level of TSH more than 4 mU/l is considered to be a clinical manifestation of hypothyroidism; level of TSH from 4,01 to 10,0 mU/l detects subclinical hypothyroidism; increase of TSH more than 10 mU/l shows manifestative (overt) hypothyroidism. Level of cardiovascular risk was assessed by Risk calculator (ACC/AHA ASCVD Risk calculator) [15].

According to the thyroid function all of patients were divided into some clinical group. The first group consisted of 32 patients with NAFLD, T2-DM and concomitant subclinical hypothyroidism (NAFLD+T2-DM+SH), the second group included 40 patients with NAFLD at the background of pre-diabetes and concomitant subclinical hypothyroidism (NAFLD+PD+SH). The 62 patients with NAFLD, T2-DM and normal thyroid function belonged to the third group (NAFLD+T2-DM+Euthyroid), and 55 patients with NAFLD at the background of pre-diabetes and normal thyroid function were included into the forth group (NAFLD+PD+Euthyroid). The fifth group consisted of 15 patients with NAFLD at the background of type 2 diabetes mellitus or pre-diabetes and concomitant overt hypothyroidism (NAFLD+T2-DM/DM+OH). The 11 patients formed the sixth group, with cases of type 2 diabetes mellitus or pre-diabetes compensated by levothyroxine (NAFLD+T2-DM / PD+KH). The control group consisted of 25 almost healthy persons (without NAFLD, T2-DM or PD), there were no statistically significant difference between the patients and the controls regarding age and sex. The statistical analysis was made using «Statistica 10.0» after making of database in tables Excel.

RESULTS

The average age (average \pm SD) of patients was $53,4 \pm 10,6$ years, in controls $55,12 \pm 11,4$ years. Most of the persons in both groups were men: 170 among 215 (79,07%) in patients group and 20 among 25 in controls (80%).

Ultrasonography of hepatobiliary system to assess the liver echotexture and hepatic steatosis was done and revealed that 87 patients (40,46%) had hepatomegaly and 215 (100%) of patients had both increased liver echogenicity and hepatomegaly. According liver ultrasonography, index LAP, levels of ALT, AST, GGT, in 156 patients (72,56%) was detected steatosis and in 59 (27,44%) was revealed non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Type 2 diabetes mellitus was confirmed in 99 patients (46,05%), pre-diabetes – in 116 persons (53,95%). Subclinical hypothyroidism was detected in 72 patients (33,49%).

There were statistically significant difference between patients and controls as regards ALT, GGT, fasting blood sugar, glycated hemoglobin (HbA1C), total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides, TSH, FT4, FT3, insulin resistance (IR), but there were no statistically significant difference between patients and controls as regards AST, total bilirubin and prothrombin time.

In cases add subclinical hypothyroidism, systolic and diastolic blood pressure increases: in the second group $132,5 \pm 3,12$ mmHg and $92,61 \pm 1,57$ mmHg in comparison in the 4th group where systolic blood pressure was $124,30 \pm 2,4$ mmHg and diastolic $81,1 \pm 1,96$ mmHg. There was no statistically significant difference between groups 1 and 2 as regards systolic and diastolic blood pressure. This one allows suggest that subclinical hypothyroidism is important factor which form arterial hypertension in patients with NAFLD independent of the type of carbohydrate metabolism disorders, i.e. type 2 DM or prediabetes. The average diastolic blood pressure in patients of the fifth group was $93,86 \pm 2,05$ mmHg without statistically significant difference between patients of groups 1, 2 and 3. Consequently, hypofunction of thyroid gland (hypothyroidism) leads to an increase of systemic vascular resistance and vasoconstriction, which are important factors of high cardiovascular risk.

Comparative analysis of carbohydrate metabolism showed a statistically significant difference between groups 3 and 4 as regards fasting blood sugar, HbA1C, and IR (HOMA-IR) as well as between groups with subclinical hypothyroidism (1 and 2 groups) as regards these indexes. It was revealed that both overt and subclinical hypothyroidism lead to an increase of insulin resistance which was associated with a violation of the assimilation of glucose in peripheral tissues. There was a statistically significant difference between patients of groups 1 and 3 as regards HOMA-IR: $28,56 \pm 2,14$ and $24,41 \pm 1,97$. There also was a statistically significant difference between patients of groups 2 and 4 as regards this index: in the second group HOMA-IR = $17,32 \pm 2,08$, in the group 4 – $12,87 \pm 1,97$. In patients with overt hypothyroidism (group 5) the mean HOMA-IR $29,98 \pm 1,05$ was more than in patients with

subclinical hypothyroidism, but there were no statistically significant differences ($p > 0,05$). In cases when patients with overt hypothyroidism intake levothyroxine, HOMA-IR decrease to $18,56 \pm 1,58$; there was a significant difference between patients of group 5 and group 6 as regards HOMA-IR. This fact allows to suggest that peripheral tissues may recover sensitivity to insulin if patient intakes replacement dose of levothyroxine.

There was a statistically significant negative correlation between HbA1C and ALT, AST ($r = -0,386$; $r = -0,363$) in patients with NAFLD at the background of type 2 diabetes mellitus and concomitant subclinical hypothyroidism which showed that increasing of decompensation of T2-DM was associated with decreasing of ALT and AST.

Research of lipid metabolism shows that level of total cholesterol in cases of concomitant hypothyroidism was higher than when functional thyroid states was normal: $6,32 \pm 1,34$ mmol/l (group 1), $6,21 \pm 1,76$ mmol/l (group 2) – concomitant subclinical hypothyroidism) and $6,04 \pm 1,18$ mmol/l (group 5 – overt hypothyroidism). The levels of triglycerides in these groups were also different from the groups of patients with euthyroid state. Therefore, presence of hypofunction of thyroid gland in patients with T2-DM and NAFLD, even at the stage of subclinical hypothyroidism, is associated with significant atherogenic dyslipidemia. There was revealed that replacement therapy by levothyroxine can improve lipid metabolism in patients with NAFLD and overt hypothyroidism. This is evidenced by significantly lower levels of total cholesterol and low density lipid (LDL-C) in group 6 ($5,97 \pm 1,1$ mmol/l and $3,45 \pm 1,13$ mmol/l) in comparison with the corresponding levels in group 5 ($6,04 \pm 1,18$ mmol/l and $3,96 \pm 1,34$ mmol/l).

The average LAP index (lipid accumulation product) in patients of the first ($51,14 \pm 5,67$) and second ($28,04 \pm 4,21$) groups were higher than corresponding levels in groups 3 ($40,03 \pm 3,98$) and 4 ($18,7 \pm 5,28$). This fact demonstrates an increase of lipid accumulation in liver in case hypofunction of thyroid gland. So, thyroid hormones influence on the lipid metabolism and leads to decrease lipid include in liver, because the level of LAP in patients of group 6 was significantly lower than this one in group 5.

DISCUSSION

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as a spectrum of histological abnormalities, from simple fatty liver (steatosis) to nonalcoholic steatohepatitis (NASH). The base of NAFLD is the accumulation of triglycerides as fat droplets within the cytoplasm of hepatocytes, which is a prerequisite for subsequent events of NASH, as more than 5-10% of hepatocytes have fat droplets, as evident on liver biopsy. Patients with NAFLD may have hypertension, beside obesity, type 2 diabetes mellitus, and hypertriglyceridemia. Many patients have no symptoms, but the most frequent symptoms are right upon quadrant pain. As a risk factor of NASH related cirrhosis and hepatocellular carcinoma, hypertriglyceridemia is also associated with insulin resistance and NAFLD.

Hypothyroidism is a common endocrine disorder resulting from deficiency of thyroid hormones or from their impaired activity at tissue level. The patient's presentation may vary from asymptomatic to, rarely, multisystem organ failure. Persons with subclinical hypothyroidism are often asymptomatic, but clinical manifestations can include non-specific complaints or symptoms similar overt hypothyroidism such as fatigue, weakness, weight gain, cold intolerance, constipations. Hypothyroidism is closely associated with NAFLD independently of known metabolic factors, confirming a revealed clinical relationship between these two diseases [14]. Subclinical hypothyroidism is defined as serum TSH level over 4mIU/l with normal FT4 (0,93-1,71 ng/ml) or FT3 (2,57-4,43 pg/ml) concentrations. The most common cause of subclinical hypothyroidism is autoimmune thyroiditis especially Hashimoto's thyroiditis.

In our study, there was a significant increase of levels of total cholesterol, LDL-C, triglycerides with significant low levels of HDL-C in our patient with subclinical hypothyroidism as compared with patients without subclinical hypothyroidism. Our results were in agreement with the findings of other studies that suggest a correlation between hypothyroidism and hyperlipidemia [15] The increase in triglycerides in patients with hypothyroidism may be explained by the reduced hepatic activity of triglyceride lipase and increased fatty acid oxidation [8]. Our results also coordinate with study [16], according to which hypothyroidism was more prevalent in patients with type 2 diabetes mellitus and was associated with diabetic microangiopathy. Our study has revealed that subclinical hypothyroidism worsens insulin resistance. But the study has some limitations: first of all the diagnosis of NAFLD in our study was based only on ultrasound data and non-invasive index (LAP) and severity of liver diseases was not confirmed histologically.

CONCLUSIONS

The results of the present study confirm a correlation between increased TSH concentrations and hepatic steatosis. We found out that in patients with NAFLD at the background of T2-DM or pre-diabetes and concomitant subclinical hypothyroidism the levels of blood pressure, systolic and, more often diastolic, rise as a result of a systemic vascular resistance and vasoconstriction. Therefore, the subclinical hypothyroidism is a significant factor of high cardiovascular risk in patients with NAFLD and carbohydrate metabolism disorders. Comorbidity with hypofunction of thyroid gland associated with increase of lipid metabolism disorders, appear atherogenic dyslipidemia and increase of lipid accumulation in liver. We also found out that subclinical hypothyroidism is a significant predictor of lipid, glucose dysmetabolism and peripheral tissue insulin resistance.

REFERENCES

1. Ballestri S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two-fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31 (5): 936–44. doi: 10.1111/jgh.13264.

2. Targner G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341-50.
3. Simon H.S. Pearce, George Brabant, Leonidas H. Duntas, Fabio Monzani, Robin P. Peeters, Salman Razvi, and Jean-Louis Wemeau. 2013 ETA Guideline: Management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013 Dec; 2(4): 215-228.
4. David J.Stott, Jacobijn Gussekloo, Patricia M. Kearney, Nicolas Rodondi, Rudi G. J. Westendorp, Simon Moonijaart, Sharon Kean et al. Study protocol; Thyroid hormone Replacement for Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism – a randomized placebo controlled Trial (TRUST). *BMC Endocr Disord*. 2017; 17: 6. DOI: 10.1186/s12902-017-0156-8.
5. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002; 12:839-847.
6. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid Based Med*. 2010; Vol. 15: 165-166.
7. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med*. 2005; Vol. 3: 223-228.
8. Arafat Kassem, Farag Khalil, Mokhtar Ragab Ramadan, Mohamed Rashed (2017). Association and impact of non-alcoholic fatty liver disease on thyroid function. *Int. J. Curr. Res. Med. Sci*. 3(7): 94-107. DOI: <http://dx.doi.org/10.22192/ijcrms>. 2017.03.07.016.
9. Malik R. and Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver // *Quart. J. Med*. 2002; Vol. 95; 9: 559-569.
10. Eshraghian A., Hamidian Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: A systematic review. *World Gastroenterol* 2014; 20 (25): 8102-8109.
11. Ludwig U, D Holzner D, Denzer C, Greinert AI, Haenle MM, Oeztuerk S, Koenig et al. Subclinical and clinical hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study of a random population sample aged 18 to 65 years. *BMC Endocrine Disorders* (2015) 15:41.
12. American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology. Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2015. *Endocr pract*. 2015; 21 (Suppl 1).
13. Non-alcoholic fatty liver disease. Clinical recommendations of EASL-EASD-EASO. *Journal of Hepatology*. 2016; Vol. 64: P.1388-1402.
14. Chung G.E., Kim D., Kim W. et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *Journal of Hepatology*, 2012; vol. 57 no.1: 150-155.
15. Tagami T., Kimura H., Ohtami S., Tanaka T., Hata S. et al. PHPH study group: multi-center study on the prevalence of hypothyroidism in patients with hypercholesterolemia. *Endocr*. 2011; 58: 449-57.
16. Diez JJ, Iglesias P. Subclinical hyperthyroidism in patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2012; 42: 157-163.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ivan V. Chopei

Sobranecka, 77, 88000, Uzhhorod, Ukraine

tel.: 0505710797

e-mail: ivchopey@hotmail.com

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

FEATURES OF VASCULAR DERMATOSCOPIC COMPONENT IN VARIOUS MORPHOLOGICAL TYPES OF EPIDERMAL DYSPLASIA

DERMATOSKOPOWE CECHY KOMPONENTY NACZYNIOWEJ W RÓŻNYCH TYPACH MORFOLOGICZNYCH DYSPLAZII NASKÓRKA

Olena O. Oshyvalova^{1,2}

¹ STATE SCIENTIFIC INSTITUTION "SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTRE OF PREVENTIVE AND CLINICAL MEDICINE" OF THE STATE ADMINISTRATION, KYIV, UKRAINE

² SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION, KYIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Dermatologists of many foreign countries have been successfully using and developing dermatoscopy as a method of early diagnosis of skin tumors for three decades. It is believed that the vascular dermatoscopic component is a promising criterion for the diagnosis of epidermal dysplasia of the skin and can be used for differential diagnosis.

The aim of the work was to study the features of the vascular dermatoscopic component in actinic keratosis (AK), non-invasive (squamous cell carcinoma in situ-SCCis) and invasive forms of squamous cell carcinoma (cSCC).

Material and methods: 68 dermatological images were studied, including 33 cases of AK, 22 cases of SCCis and 13 cases of cSCC of different localization. Pathology of the skin is confirmed by pathologic studies in 100% of cases. The dermatoscopic examination was performed by the Heine Delta 20 dermatoscope. The evaluation of the vascular component was performed using the DermaVisionPro software.

Results: In the analysis of dermatoscopic signs, the following vascular components were revealed: red pseudo-net (64.7%), strawberry pattern (36.8%), dotted vessels (26.5%), linear vessels (11.8%), polymorphic vessels (16.2%), blood vessels of the type of glomeruli (11.8%) and red globules (5.9%). The morphological type of dysplasia AK correlated with red pseudo-network ($r=0.99$) and strawberry pattern ($r=0.92$). The SCCis correlated with blood vessels of the type of glomeruli ($r=0.82$) and dotted vessels ($r=0.75$), the cSCC correlated with polymorphic ($r=0.91$) and linear ($r=0.68$) vessels.

Conclusions: The study confirms the existing opinion on the possible effective use of the vascular dermatoscopic component as a differential diagnostic criterion for non-invasive diagnosis of epidermal dysplasia of the skin. Typical combinations of vascular dermatoscopic components for morphological types of epidermal dysplasia – AK I-III, SCCis and cSCC were determined.

KEY WORDS: dermatoscopy, vascular component, actinic keratosis, cutaneous squamous cell carcinoma.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 265-268

INTRODUCTION

Dermatoscopy (epiluminescence microscopy) is a non-invasive method that allows the in vitro evaluation of microstructures of the epidermis and papillary dermis. Dermatologists have been successfully using and developing dermatoscopy as a method of early diagnosis of skin tumors. The main advantages of the method are non-invasiveness, high sensitivity and specificity, ease of use and the ability to keep information in an electronic database [1].

In 2010 Zalaudek I. et al. suggested a three-step algorithm for dermoscopic evaluation of lesions with vascular involvement. Given that dermoscopy enables horizontal inspection of the skin, vessels that are located in parallel to the skin's surface will appear as a line to the observer, while those located vertically to the skin's surface will present as a dot or node [2]. It is known that there is a strong connection between the dominant vascular structure and tumor progression [3].

Six main morphological structures are widely identified, namely: comma-like, linear irregular, helical, hairpin-like,

glomerular, and arborizing. In addition, there are three specific vascular patterns: crown vessels (located around a whitish core), strawberry vessels and milky red globules. In recent years there have been reported the following vascular components: ring-shaped vessels, spermatozoa-like vessels and red globules (Figure 1) [1, 4].

Nevertheless, Kittler et al. (2008) have classified linear vessels into six subcategories: linear - flat (for linear - irregular vessels), linear - loop-like (for hairpin-like vessels), linear - curved (for comma-like vessels), linear - serpiginous (for linear - irregular, arborizing, crown vessels), linear - helical (for corkscrew vessels) and linear - coiled vessels (for glomerular vessels) [5].

According to morphological evaluation, structural vascular patterns play a crucial role in the diagnosis of non-pigmented lesions of the skin. In 1990 arborizing vessels were initially found to be useful for diagnosing basal cell carcinoma of the skin [6]. Hairpin-like vessels generally appear in non-melanocytic tumors, such as squamous cell carcinoma, seborrheic keratosis

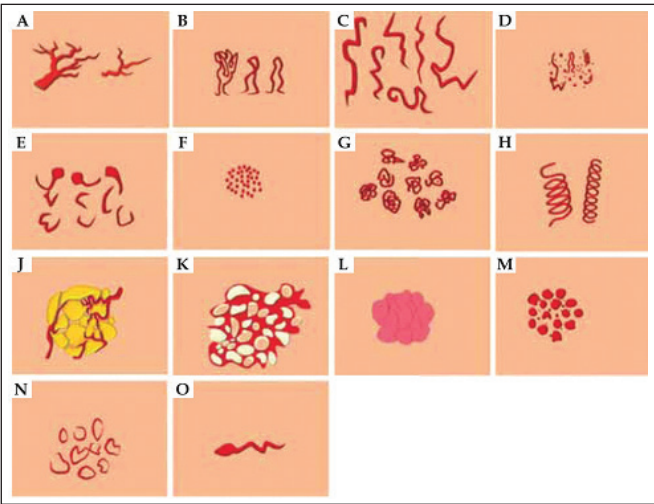


Figure1. Schematic representation of vascular dermatoscopic structures (Ayhan E., Ucmak D., Akkurt Z.M., 2015): arborizing vessels (A), hairpin-like (B), linear (C), polymorphic (D), comma-like (E), dotted (F), glomerular (G), corkscrew (H), crown (I), strawberry pattern (J), milky red globules (L), red globules (M), twisted red loops (N), spermatozoa-like vessels (O).

and keratoacanthoma [7]. Comma-like vessels are a differential dermoscopic feature in dermal nevus, with a positive predictive value of 94% [8]. Corkscrew vessels were described in amelanotic melanoma of more than 2 mm thick [9, 10] and in 31% of cases of basal cell carcinoma [11, 12]. Linear-tortuous vessels can appear in Merkel cell carcinoma [13], amelanotic melanoma [10], dermatofibroma [14]. Crown vessels show up in sebaceous hyperplasia and appear in sebaceous glands adenoma [15] and nevus sebaceous of Jadassohn [16].

Epidermal dysplasia is characterized by dotted, glomerular and polymorphic vessels, red globules and strawberry pattern (Figure 1) [17, 18]. Dotted vessels correspond to the tips of short, vertically arranged capillaries in lesions of smaller diameters and appear in dermoscopy as very small red dots with diameters of 0.01-0.02 mm. Such vessels may appear in keratinized AK, SCCis and cSCC [19, 20].

Polymorphic vessels involve a combination of two or more different vascular patterns. The most frequent combination comprises linear-irregular vessels and dotted vessels, which is quite specific to skin carcinomas [4, 21].

Glomerular vessels appear as balls of wool which resemble renal glomeruli. Zalaudek et al. observed that glomerular vessels appeared in 100% of non-pigmented SCCis patients and 80% of pigmented SCCis patients [22, 23].

Red globules are round or oval, red structures that are larger than dotted vessels. Pan Y. et al. detected red globules in 32% of patients with SCCis [24].

Strawberry pattern is a formation of erythema that creates pseudo-networks of red-pink colour around hair follicles filled with keratin. Zalaudek et al. observed this pattern in over 90% of patients with AK, for this reason strawberry pattern is considered a pathognomonic dermatoscopic sign of AK [20].

At present it is believed that the vascular dermatoscopic component is a promising criterion for the diagnosis of epidermal dysplasia of the skin and can be used for differential diagnosis of actinic keratosis, noninvasive and invasive squamous cell carcinoma of the skin.

THE AIM

The aim of the research was to study the features of the vascular dermatoscopic component in various morphological types of epidermal dysplasia of the skin – AK I-III, SCCis and cSCC.

MATERIALS AND METHODS

We have studied 68 dermatological images of epidermal dysplasia in patients undergoing intensive monitoring by dermatologists of the State Scientific Institution “Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine” of the State Administration. Pathology of the skin is confirmed by pathologic studies in 100% of cases. The dermatoscopic examination was performed by the

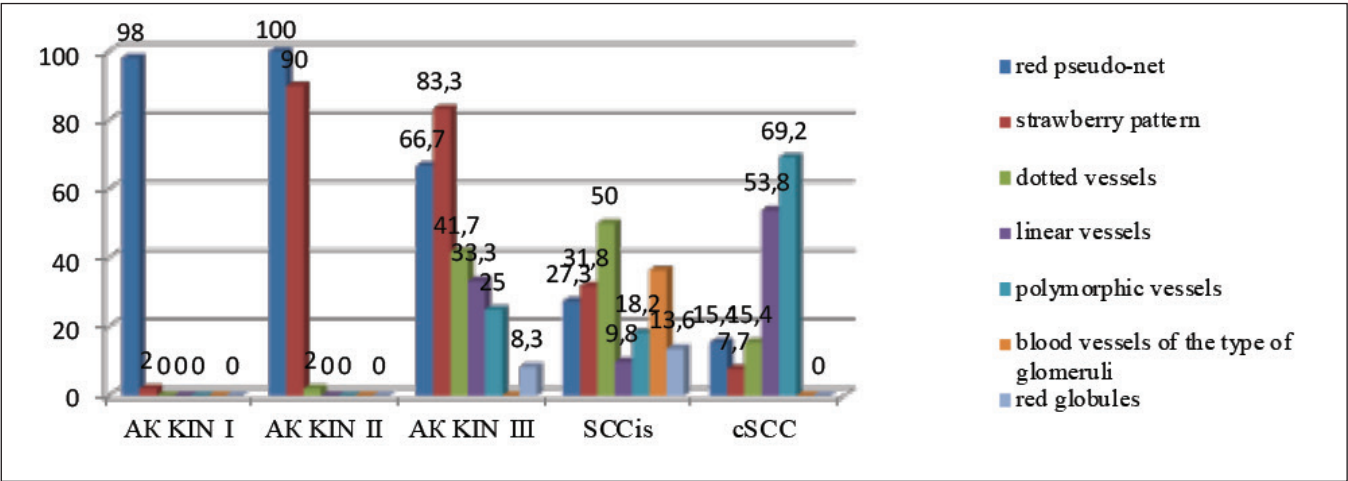


Figure 2. The distribution of vascular dermatoscopic signs among examined patient with AK, SCCis and cSCC.

Table I. Correlation relationship between vascular dermatoscopic signs and morphological type of epidermal dysplasia of the skin

Vascular dermatoscopic signs	Rank Correlation Coefficient to various morphological types of epidermal dysplasia of the skin				
	AK			SCCis	cSCC
	KIN I	KIN II	KIN III		
Red pseudo-net	0.99	0.81	0.74	0.23	0.31
Strawberry pattern	0.42	0.92	0.83	-	0.22
Dotted vessels	0.12	0.32	0.72	0.75	0.4
Linear vessels	0.13	0.18	0.2	0.33	0.68
Polymorphic vessels	-	-	0.21	0.41	0.91
Vessels of the type of glomeruli	-	-	-	0.82	-
Red globules	-	-	0.14	0.08	-

Heine Delta 20 dermatoscope with a SLR photo adapter. The evaluation of the vascular component was performed using the DermaVisionPro software.

The severity of dysplasia in case of AK was determined according to the classification suggested by C. Cockerell and J. Wharton (KIN I – keratinocyte intraepidermal-neoplasia mild, KIN II – keratinocyte intraepidermal neoplasia moderate, KIN III – keratinocyte intraepidermal neoplasia severe) [25].

RESULTS AND DISCUSSION

Among 68 examined patients with epidermal dysplasia of the skin, there were detected 11 patients with AK KIN I (16.2%), 10 patients with AK KIN II (14.7%), 12 patients with AK KIN III (17.6%), 22 patients with SCCis (32.4%) and 13 patients with cSCC (19.1%). In the analysis of dermatoscopic signs, the following vascular components were revealed: red pseudo-net (64.7%), strawberry pattern (36.8%), dotted vessels (26.5%), linear vessels (11.8%), polymorphic vessels (16.2%), blood vessels of the type of glomeruli (11.8%) and red globules (5.9%).

The distribution of vascular dermatoscopic component with the above pathology is presented in Figure 2.

In patients with AK KIN I and AK KIN II there was mainly revealed red pseudo-net or strawberry pattern almost in 100% of cases. The most varied dermatoscopic pattern was common with patients with AK and KIN III and was represented by 6 vascular components in various combinations: red pseudo-net (66.7%), strawberry pattern (83.3%), dotted (41.7%) and linear vessels (33.3%), polymorphic vessels (25%) and red globules (8.3%). In patients with SCCis there was detected a combination of 7 vascular components, namely red pseudo-net (27.3%), strawberry pattern (31.8%), dotted vessels (50%), vessels of the type of glomeruli (36.4%) and red globules (13.6%), linear (9.1%) and polymorphic (18.2%) vessels. In patients with cSCC there were revealed 4 vascular components in combinations, including red pseudo-net (15.4%), strawberry pattern (7.7%), dotted vessels (15.4%), linear (53.8%) and polymorphic (69.2%) vessels.

In summary it should be noted that in our study the morphological type of dysplasia AK KIN I correlated with

vascular dermatoscopic component – red pseudo-network ($r=0.99$), AK KIN II – strawberry pattern ($r=0.92$) and red pseudo-net ($r=0.81$), AK KIN III – red pseudo-net ($r=0.74$), strawberry pattern ($r=0.83$) and dotted vessels ($r=0.72$). The morphological type of dysplasia of SCCis correlated with blood vessels of the type of glomeruli ($r=0.82$) and dotted vessels ($r=0.75$). The pathomorphological type of dysplasia cSCC correlated with polymorphic ($r=0.91$) and linear ($r=0.68$) vessels (Table I).

CONCLUSIONS

The study confirms the existing opinion on the possible effective use of the vascular dermatoscopic component as a differential diagnostic criterion for non-invasive diagnosis of epidermal dysplasia of the skin.

For AK KIN I, atypical vascular dermatoscopic sign can be the presence of red pseudo-net, for AK KIN II – strawberry pattern, for AK KIN III – a combination of strawberry pattern and dotted vessels or red pseudo-net. For SCCis, a combination of vessels of the type of glomeruli and dotted vessels is typical. In case of cSCC there prevails a combination of vascular dermatoscopic signs in the form of polymorphic and linear vessels.

The presented material is recommended to be used in practice of dermatologists and oncologists during differential diagnostic analysis of epidermal dysplasia of the skin.

REFERENCES

1. Bugatti L., Filosa G., De Angelis R. The specific dermoscopic criteria of Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:700–701.
2. Vázquez-López F., Kreusch J., Marghoob A.A. Dermoscopic semiology: further insights into vascular features by screening a large spectrum of nontumoral skin lesions. *Br J Dermatol.* 2004; 150:226–31.
3. Zalaudek I., Kreusch J., Giacomel J. et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: A review of vascular structures seen with dermoscopy. Part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63:361–74.
4. Zalaudek I., Giacomel J., Argenziano G. et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2006; 155:951–6.
5. Menzies S.W., Kreusch J., Byth K. et al. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol.* 2008; 144:1120–7.

6. Wolf I.H. Dermoscopic diagnosis of vascular lesions. Clin Dermatol. 2002, 20:273-5.
7. Argenziano G., Zalaudek I., Corona R. et al. Vascular structures in skin tumors. A dermoscopy study. Arch Dermatol. 2004, 140:1485-9.
8. Zalaudek I., Argenziano G., Leinweber B. et al. Dermoscopy of Bowen's disease. Br J Dermatol. 2004, 150:1112-6.
9. Kittler H., Riedl E., Rosendahl C., Cameron A. Dermoscopy of unpigmented lesions of the skin: a new classification of vessel morphology based on pattern analysis. Dermatopathology: Practical e Conceptual. 2008. [cited 2010 Aug 02]. Available from: <http://www.derm101.com>.
10. Micantonio T., Gulia A., Altobelli E. et al. Vascular patterns in basal cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011, 25:358-61.
11. Trigoni A., Lazaridou E., Apalla Z. et al. Dermoscopic features in the diagnosis of different types of basal cell carcinoma: a prospective analysis. Hippokratia. 2012, 16:29-34.
12. Agero A.L., Talerico S., Dusza S.W. et al. Conventional and Polarized Dermoscopy Features of Dermatofibroma. Arch Dermatol. 2006, 142:1431-7.
13. Zalaudek I., Leinweber B., Johr R. Nevi with particular pigmentation: black, pink, and white nevus. In: Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Johr R, editors. Color atlas of melanocytic lesions of the skin. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag; 2007, p. 142-6.
14. Zalaudek I., Argenziano G., Oliviero M., Rabinovitz H. Dermoscopy of nonpigmented skin tumors. In: Thiers BH, Lang PG Jr, editors. Year book of dermatology and dermatologic surgery 2007. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2007, p. 23-38.
15. Felder S., Rabinovitz H., Oliviero M., Kopf A. Dermoscopic differentiation of a superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ. Dermatol Surg. 2006, 32:423-5.
16. Cavicchini S., Toulaki A., Bottini S. Dermoscopic vascular patterns in nodular "pure" amelanotic melanoma. Arch Dermatol. 2007, 143:556.
17. Ayhan E., Ucmak D., Akkurt Z.M. Vascular structures in dermoscopy. An. Bras. Dermatol. 2015, 90(4):545-53.
18. Zaballos P., Ara M., Puig S., Malvehy J. Dermoscopy of sebaceous hyperplasia. Arch Dermatol. 2005, 141:808.
19. Zalaudek I., Argenziano G., Di Stefani A. et al. Dermoscopy in general dermatology. Dermatology. 2006, 212:7-18.
20. Cockerell C. J., Wharton J. R. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). J Drugs Dermatol. 2005, 4: 462-7.
21. Kim N.H., Zell D.S., Kolm I., Oliviero M., Rabinovitz H.S. The dermoscopic differential diagnosis of yellow lobularlike structures. Arch Dermatol. 2008, 144:962.
22. Zalaudek I., Di Stefani A., Argenziano G. The specific dermoscopic criteria of Bowen's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006, 20:361-2.
23. Pan Y., Chamberlain A.J., Bailey M. et al. Dermoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque-features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2008, 59:268-74.
24. Harting M.S., Ludgate M.W., Fullen D.R., Johnson T.M., Bichakjian C.K. Dermoscopic vascular patterns in cutaneous Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2012, 66:923-7.
25. Zalaudek I., Kreusch J., Giacomel J. et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: A review of vascular structures seen with dermoscopy. Part II. Nonmelanocytic skin tumors. J Am Acad Dermatol. 2010, 63:377-86.

This work is a fragment of research "Development of model of multifactor prevention and healthcare quality management of medical care in some chronic infectious diseases of attached population", No. of state registration 0114U002118.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Olena O. Oshyvalova

5, Verhnyaya Street, Kyiv 04012, Ukraine.

tel: +38 (044) 254 64 35 ; +38 (050) 63 47 403

e-mail: oshivalovaea@gmail.com

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

EPILEPSY AFTER ISCHEMIC STROKE: IS IT WORTH ADMINISTERING ANTICONVULSANTS AFTER THE FIRST ATTACK?

PADACZKA PO UDARZE NIEDOKRWIENNYM. CZY WARTO STOSOWAĆ LEKI PRZECIWPADACZKOWE JUŻ PO PIERWSZYM NAPADZIE?

Mykhailo M. Oros¹, Volodymyr I. Smolanka¹, Nina V. Sofilkanich¹, Olesya I. Borovik¹, Vitaliy V. Luts², Pavlo G. Andrukh³

¹ DEPARTMENT OF NEUROLOGY, NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY, MEDICAL FACULTY, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

² MUKACHEVO CENTRAL DISTRICT HOSPITAL, MUKACHEVO, UKRAINE

³ KHARKIV MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION, KHARKIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Epileptic attacks frequency in patients after stroke ranges widely from 3 % up to 60 %. Today many aspects of this problem in post-stroke epilepsy haven't been completely studied, regarding the problem of the time for administering antiepileptic drugs (AEDs).

The aim of this study was to define the prognosis of symptomatic epilepsy development after stroke depending on the patients taking AEDs after the first epileptic attack.

Materials and methods: We perform a complex examination of 1012 patients (562 males and 450 females) aged from 49 up to 90 who had suffered from ischemic stroke during 2011-2014. Neurologic examinations were carried out according to the conventional methods scaling score NIHSS (National Institute of Health Scale of Stroke Severity, USA).

Results: It was revealed that within 6 months after the ischemic stroke at least one epileptic attack was observed in 151 patients. According to the type of attacks focal attacks (80.9%, $p < 0.001$) prevailed, and only in 11.1% initially generalized epileptic attacks were diagnosed. In the first patients group who took anticonvulsants during one year repeated epileptic attacks were revealed in 27.1% of patients while in the other group where there was no treatment with anticonvulsants during a year repeated attacks were observed in 53.75% patients.

Conclusions: Obtained results are the basis for further investigations and possible recommended administration of AEDs just after the first epileptic attack in the patients after stroke.

KEY WORDS: Epilepsy, stroke, antiepileptic drugs.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 269-272

INTRODUCTION

Epilepsy is one of the most widespread nervous system diseases. It is considered to be the third neurological problem in frequency after dementia and strokes among old-aged people [1]. The firstly revealed epilepsy in adults is often symptomatic which requires a more precise definition of its risk factors and development [2]. Recent research results demonstrated that one of the main risk factors of epilepsy development in old-aged patients is cerebral blood circulation impairment [3]. About 30% of the firstly diagnosed epileptic attacks in patients over 60 are considered to appear after the stroke [4]. The frequency of epileptic attacks in the patients after stroke, according to different authors data, ranges widely from 3% to over 60% [3, 5-7]. Such significant data intervals can be explained by the different measurements methods, absence of exact definitions, not uniform groups as well as the different time length of the observation of the stroke patients under investigation.

In spite of the great amount of the investigations dedicated to the "vascular" epilepsy problems (first of all post-stroke epilepsy), many aspects of this problem remain not fully studied. One should mention that epileptic attacks based on acute cerebral blood circulation impairment are often neglected and not taken into consideration during the treatment. Modern instrumental diagnostic methods

are the basis for getting exact information about structural changes in the central nervous system, functional cerebral state and cerebral hemodynamics in patients with epileptic attacks.

A very important aspect is therapy features of epilepsy which are developed after cerebral ischemia. As a rule, patients with cerebral ischemia represent groups of old-aged patients who have some concomitant diseases for which they take several therapeutic remedies. That's why antiseizure drug selection depends on the epilepsy form and possible therapeutic interactions. Today among the traditional antiseizure drugs are carbamazepin and valproic acid preparations. Considering the similarity of pathogenic mechanisms of ischemic stroke and epilepsy development while choosing AEDs for the treatment of epilepsy there is a growing interest in antiepileptic drugs which have neuroprotective features (such as lamotrigine, topiramate, levetiracetam).

Nowadays in spite of the diverse results of different investigations there is a predominant opinion that early attacks don't require immediate antiepileptic treatment [7, 8]. It's necessary to keep the patient under thorough dynamic observation. Anti-seizure treatment should be started after repeated unprovoked seizure. The question of prevention among the patients after the stroke is disputable. According to the American Stroke Association recommendations of their preventive treatment

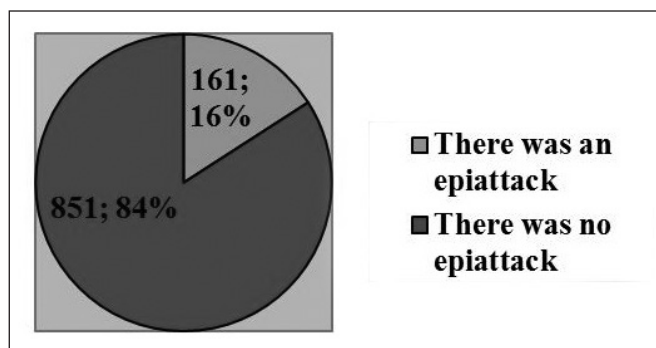


Figure 1. The quantity of patients who had an epileptic attack during six months after the stroke.

is indicated to the patients with lobar and subarachnoid hemorrhage during acute period [9]. At the same time preventive antiepileptic treatment among the patients after ischemic stroke is not recommended, though possible [10].

THE AIM

Thus, our research is aimed to reveal the prognosis of symptomatic epilepsy development after the stroke depending on the patients antiseizure therapy after the first epileptic seizure.

MATERIALS AND METHODS

The complex examination of 1012 patients (562 males and 450 females) of age from 49 till 90 years with ischemic stroke in the period of 2011-2014 was performed. The examination was carried out at the in-patient department of Mukachevo Central District Hospital (Mukachevo, Ukraine). Instrumental investigations were performed during the period without attacks. Neurologic examination were carried out according to the conventional methods scaling score NIHSS (Scale of Stroke Severity, National Institute of Health, USA). Cerebral structures visualization was carried out with magnetic-resonance tomography (MRT) on the equipment with 0.25 tension Tesla at T1, T2, FLAIR regimes with MR angiography application. The functional state of big hemispheres was evaluated according to electroencephalogram (EEG). During transcranial dopplerography carotid arteries and vertebro-basilar pool (VBP) were investigated with determining medium linear blood stream speed (LBS), reactivity during dilators (Kp+) and constrictor (Kp) responses. Besides, duplex extracranial and transcranial cerebral vascular examination was made with evaluation of the level and degree of stenosis and cerebrovascular reactivity (CVR).

Numerical material was mathematically analyzed by means of Microsoft Excel, Statistica programs (v 6.0). Frequencies in control and basic groups were compared by two by means of χ^2 criterion. Kraskel-Wallis criterion was used to evaluate the importance of quantitative features having different distribution from normal. Normal distribution of quantitative features was checked by means of Kholmogorov-Smirnov criterion.

RESULTS AND DISCUSSION

It should be noted that in 1012 patients under investigation in the period of 6 months after the stroke the one epileptic seizure at least was noticed in 151 patients (Fig. 1). It is shown (Fig. 1) that the quantity of epileptic seizure in the patients of the investigated group was 16%, besides 86 of them were males and 75 were females. Epileptic attacks didn't depend on the gender. According to the types of attacks there were more focal attacks (89.9%, $p < 0.001$), and only in 11.1% initially-generalized epileptic attacks were diagnosed. In 2.4% of patients with ischemic stroke in its debut or during the first 7 days was developing epileptic status. In this case patients with ischemic stroke showed that among early post-stroke attacks simple partial attacks were more often diagnosed (55.4%, $p < 0.01$). Similar results were obtained by other researchers. In Ref. [11] the simple partial attacks made up 50-90% of early post-stroke epileptic seizures. A.B. Gekht et al in Ref. [12] noticed the prevalence of partial over secondary generalized attacks among patients with early seizures. At the same time S.A. Siddiqi et al in Ref. [13] observed a much higher frequency (74%) of initially generalized tonico-clonical attacks development in the early stroke period.

Epileptic seizures can appear during different periods of the stroke which depends on the period of their development, with respect to the stroke we distinguish predictable seizures, early seizures and late seizures. Nowadays there is no uniform commonly accepted opinion about the terms of these attacks development, they differ in many studies. Similarly to many other neurologists who deal with the problem of post-stroke epilepsy, for our research we accept G.S. Barolin and E. Sherzer classification proposed in 1962 [14], according to which:

(1) predictable seizures occur before the development of the stroke (we distinguished 10% of predictable seizures among the patients studied after the ischemic stroke and with epileptic seizures);

(2) early seizures develop during the first 7 days after stroke (according to our investigation 41% of patients had early attacks);

(3) late seizures appear after 7 days after stroke (according to our data 49% of patients had late attacks).

According to our observations early attacks appeared more often in patients with ischemic stroke in the left carotid pool (40.5%, $p < 0.05$) compared with the patients with the stroke in the right carotid pool (42.9%) and in the vertebro-basilar pool (16.6%), while patients with late attacks had practically the same quantity of seizures as in patients with left (45.9%) and right (44.7%) carotid pool seizures. Late attacks during strokes in vertebro-basilar pool developed in 11.4% of observations.

One part of the patients at least with one epileptic attack was divided into two groups: in the first group there were 81 patients among them 43 males and 38 females, the second group included 80 patients, among them 43 males and 37 females. The average age of the first group was 65 (± 1.2) years while the average age of the other group was 64 (± 1.3) years.

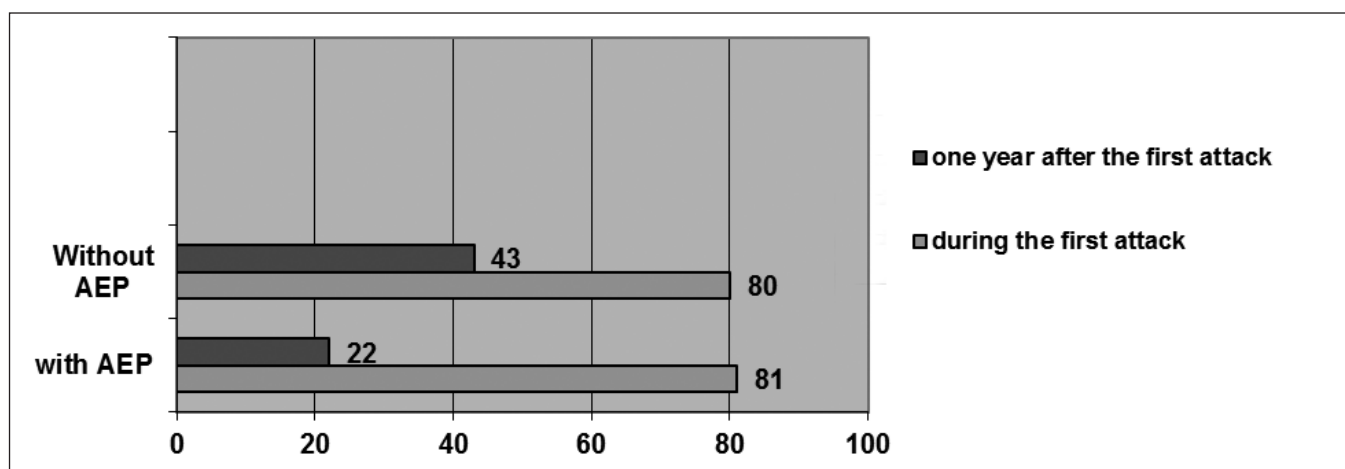


Figure 2. Comparison of the quantity of patients with epileptic attacks one year after the first epileptic attack depending on the presence or absence of antiepileptic treatment ($p < 0.01$).

In the first group AEDs were administered immediately after the first epileptic attack in accordance with the type of the attack, we used carbamazepin (from 400 to 1000 mg per day) with gradual dose titration, valproates (in the dose from 600 to 1500 mg per day) and lamotrigin (200 mg a day with gradual titration), all patients were correctly treated by means of monitoring the level of antiepileptic preparations in the blood plasma with further correction of their dose.

In the second group of patients after the first epileptic attack we did not use any of antiepileptic drugs, we only observed the patients state and dynamics of both their main disease and secondary epileptic attack emergence.

In the patients with epileptic seizures lesion pathologic activity was observed on the encephalogram in 39.5% of observations prevailing in the temporal lobe region (87.3%, $p < 0.001$) compared with all other registered localizations. Leftside localization of regional activity prevailed (59.6% compared with 40.4% in the right hemisphere), both in patients with ischemic stroke (57.7%) and in patients with chronic cerebral ischemia without clinical stroke manifestation (63.6%).

One should emphasize the importance of electroencephalographie among the patients with cerebral ischemia when paroxysmal clinical states develop, as well of those stroke patients with impaired conscience, even without seizure syndrome clinic in order to early diagnose non-seizure epileptic status and timely correction therapy.

Considering the above mentioned we took similar groups of the first one (81 patients) and the second one (80 patients) for comparison. The patients condition was evaluated one year after the first epileptic attack. The evaluation criteria were: (1) the presence of the second and more epileptic attacks (i.e. the diagnosed symptomatic post-stroke epilepsy), or (2) the total absence of epileptic attacks.

In the first group of patients where we used antiepileptic drugs the second attack was observed in 22 patients out of 81, while in the second group in which we didn't use antiepileptic drugs for prevention, the second and more epileptic attacks were fixed in 43 out of 80 patients (for comparison one can see Fig. 2).

According to the obtained results in the first group who took antiseizure therapy during one year 22 patients had repeated epileptic attacks which makes 27.1%, while in the second group where AEDs were not used for the treatment during one year 43 patients had repeated epileptic attacks that made up 53.8%.

CONCLUSIONS

Post-stroke epilepsy is a concomitant pathology that complicates the patients rehabilitation after the stroke. According to the results of our investigation 16% of patients who had a stroke during 6 months had at least one epileptic attack. The second epileptic attack appeared in 27.1% of the patients who took AEDs, while in the group without AEDs repeated attacks were revealed in 53.8% of patients. These results can be used as the basis for further studies and possible recommendations for administering AEDs just after the first epileptic seizure in the patients who had stroke.

REFERENCES

1. Cloyd J, Hauser W, Towne A et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res.* 2006;68:39–48.
2. Geht AB. Modern standards of epileptic patients' management and general principles of their treatment. *Consilium Medicum.* 2000;2(2):2–11.
3. Camilo O, Darry D, Goldstein B. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke.* 2004;7:1769–1775.
4. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S et al. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population based study. *Epilepsia.* 1996;7:224–229.
5. Geht AB, Tlapshokova LB, Lebedeva AB. Post-stroke Epilepsy. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2000;9:67–70.
6. De Reuck J, Van Maele G. Status epilepticus in stroke patients. *European Neurology.* 2009;62:171–175.
7. Illsley A, Sivan M, Cooper J et al. Use of Anti-epileptic Drugs in Post-stroke Seizures: a cross-sectional survey among british stroke physicians. *ACNR.* 2011;10(6):27–29.

8. Reuck J, Van Maele G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2010;112(4):328–331.
9. Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:994–1025.
10. Adams HP, Del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38:1655–1711.
11. Lami C, Domigo V, Semah F et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology*. 2003;60:400–404.
12. Geht AB, Lebedeva AV, Ruleva ZS et al. Epilepsy in Stroke Patients. *Russian Medical Journal*. 2000;2:14–17.
13. Siddiqi SA, Hashmi M, Khan F et al. Clinical spectrum of post-stroke seizures. *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2011;21(4):214–218.
14. Barolin GS, Sherzer E. Epileptische. Anfälle bei Apoplektikern. *Wein Nervenhe. 1962;20: 35–4714*.

Research were carried out under the scientific project “Genetical and clinical electrophysiological criteria of efficiency prognosis for epileptical pharmacotherapy”.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Mykhailo M. Oros

Narodna Sq.3
88000, Uzhhorod, Ukraine
tel.: +380672746300
e-mail: mihoros@meta.ua

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

THE EFFECT OF THE PROTEOLYSIS' SYSTEM ACTIVITY FOR THE TROPHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND EXCRETORY INSUFFICIENCY OF PANCREAS

WPŁYW AKTYWNOŚCI PROCESÓW PROTEOLITYCZNYCH NA STAN ODŻYWIENIA PACJENTÓW Z CHOROBA ZWYRODNIENIOWĄ STAWÓW I NIEWYDOLNOŚCIĄ ZEWNĄTRZWDZIELNICZĄ TRZUSTKI

Liliya S. Babinets, Iryna M. Halabitska, Yuliia Ya. Kotsaba, Iryna O. Borovyk, Bogdan O. Migenko, Svitlana S. Ryabokon, Lydmila S. Tsybulska

SHEI "I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY OF THE MINISTRY OF THE PUBLIC HEALTH OF UKRAINE", TERNOPIL, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The excretory insufficiency of pancreas in patients with primary osteoarthritis is formed at the comorbid pathologies and as a result of long-term treatment of osteoarthritis using the non-steroidal anti-inflammatory drugs, steroids, chondroprotectors and chondrostimulators etc.

The aim: to study the state of the proteolysis system and immune status, the presence and depth of the dysbiosis of colon in patients with primary osteoarthritis against a violation of their excretory insufficiency of pancreas.

Materials and methods: There were 64 outpatients with primary OA (group 1) and 74 patients with primary OA in combination with diseases associated with EIP (group 2). The control group consisted of 30 healthy people. The age of the patients ranged from 29 to 74 years. The diagnosis of primary OA was established on the basis of unified diagnostic criteria, the X-ray stage of the primary OA, according to J. H. Kellgren and J. S. Lawrence.

Results: It was proved that there is a deeper excitation of the excretory function of the pancreas in patient with osteoarthritis and comorbid pathologies of the gastrointestinal tract with the excretory insufficiency of pancreas, as well as the presence of the excretory insufficiency of pancreas in patients with primary osteoarthritis without the clinically available the excretory insufficiency of pancreas. In patients with primary osteoarthritis that went through the isolation or in combination with the diseases accompanied by the excretory insufficiency of pancreas, a statistically significant activation of the total proteolysis by the level of the proteolytic activity of the plasma was established. In group 2, dysbiotic changes were significantly deeper than in group 1. The obtained results indicate the presence of secondary immune deficiency in patients and non-specific activation of the humoral part of the immune system and the inflammatory process.

Conclusion: Statistically more significant changes were observed in group 2, indicating the progression of the detected changes in comorbidity conditions.

KEY WORDS: primary osteoarthritis, excretory insufficiency of pancreas, trophological status, dysbiosis of colon.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 273-276

INTRODUCTION

Primary osteoarthritis (OA) is a chronic progressive degenerative-dystrophic joint disease. It is characterized by degeneration of articular cartilage with subsequent changes in subchondral bone and the development of marginal osteophytes and is often accompanied by reactive synovitis. Studies also found a high incidence of the gastrointestinal tract (GI) diseases in patients with OA, especially those that are accompanied by a violation of the excretory insufficiency of pancreas (EIP), which also contributes to the activation of proteolysis. The EIP in patients with OA is formed at the comorbid pathologies (chronic pancreatitis (CP) with EIP and incretory insufficiency in the form of diabetes mellitus (DM), functional

biliary disorders, diseases of the liver and bile-excreting system, diseases of the gastroduodenal zones, enterocolitis and dysbiosis of colon (DC)); as a result of long-term treatment of OA using the non-steroidal anti-inflammatory drugs, steroids, chondroprotectors and chondrostimulators etc [1, 2, 3].

Inflammation plays significant part in the pathogenesis of OA. The main mechanism of cartilage degradation are production of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, FNP- α , etc.). They release enzymes that damage collagen (collagenase, elastase, peptidase) and proteoglycans (metalloproteinases, stromelysin, cathepsins) and activate proteolytic activity. This leads to increased destruction of hyaluronic fibers and a decrease cartilage regeneration [4].

Table I. The level of proteolysis indexes in patients with OA and EIP

Index of proteolysis	Research group		
	Control group (n=30)	Control group (n=64)	Control group (n=74)
PAP, ml of arginine/(hl)	30,41±0,71	43,36±2,54*	48,42±2,28**
KK, μmol/(min)	54,12±1,43	139,78±5,67*	151,65±7,44**
PKK μmol/(min)	74,79±1,89	51,26±2,47*	45,18±4,34**
α1-PI, g/l	1,43±0,02	1,68±0,03*	1,74±0,04**
α2-MG, g/l	1,45±0,02	0,95±0,03*	0,85±0,06**
Kininase-II activity, μmol GC/(min)	271,38±1,45	185,32±3,31*	172,45±7,86**

Note:

* - significant difference in the data related to the control group ($p < 0.05$)

** - significant difference in the data related the 2-nd group to the 1-th group ($p < 0.05$)

Table II. The level of IS indexes in patients with OA and EIP

Index of IS	Research group		
	Control group (n=30)	1-th group (n=64)	2-nd group (n=74)
CD3, %	67,50±0,59	47,95±0,56*	41,58±0,44**
CD22, %	15,20±0,43	19,95±0,27*	22,33±0,29**
CD16, %	13,30±0,23	10,49±0,17*	8,48±0,09**
CD4, %	40,85±1,33	32,18±0,52*	30,52±0,53**
CD8, %	25,55±1,65	13,92±0,24*	13,36±0,26**
Ig G, g/l	8,72±0,27	12,16±0,15*	12,48±0,16**
Ig A, g/l	1,74±0,05	2,75±0,07*	3,32±0,08**
Ig M, g/l	1,45±0,05	2,61±0,05*	2,64±0,09**
CIC, mind. units	64,25±1,55	215,72±5,42*	243,91±6,92**
Complement (CH50), hem. unit	289,30±4,91	163,03±2,29*	152,64±2,81**
IRI (CD4/CD8)	1,67±0,06	2,33±0,05*	2,30±0,04**

Note:

* - significant difference in the data related to the control group ($p < 0.05$)

** - significant difference in the data related the 2-nd group to the 1-th group ($p < 0.05$).

Due to the processes of maldigestion and malabsorption in patients with EIP often develops DC. The presence and depth of the DC determines the severity of the diseasescourse accompanied by EIP and primary OA, the severity of trophic disorders: multivitamin and polymineral deficiency, secondary immunodeficiency, osteoporosis, anemia etc [5].

THE AIM

The goal of the work: to study the state of the proteolysis system and immune status (IS), the presence and depth of the DC in patients with primary OA against a violation of their EIP.

MATERIALS AND METHODS

There were 64 outpatients with primary OA (group 1) and 74 patients with primary OA in combination with diseases

associated with EIP (group 2). The control group consisted of 30 healthy people.

The exclusion criteria were cancer diseases, acute and exacerbation of chronic pathologies of vital organs, severe diabetesmellitus type 2, diabetesmellitus type 1, active stomach and duodenum ulcers, viral hepatitis and liver cirrhosis, Crohn's disease, non-specific ulcerative colitis, cystic fibrosis.

The age of the patients ranged from 29 to 74 years. The diagnosis of primary OA was established on the basis of unified diagnostic criteria, the X-ray stage of the primary OA, according to J. H. Kellgren and J. S. Lawrence [6].

The level of EIP was determined by the level of faecal α-elastase-1, using ELISA of the company Bioserv Elastase-1-ELISA. The proteolytic activity of the plasma (PAP) was determined by hydrolysis of protamine sulfate. The activity of the kallikrein (KK) was investigated using

a method based on the determination of the amount of paranethianiline. Prekalikrein (PKK) was determined by the Veremeenka' method. The activity of the α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI) and α_2 -macroglobulin (α_2 -MG) was determined by the unified spectrophotometric method. Determination of kininase-II activity was performed by spectrophotometric Folk' method. Colon dysbiosis was determined using method of R.V. Epstein-Litvak and F.L. Wilson. To assess the immune status, the cell and humoral components of CD3, CD22, CD4, CD8, CD16 were using ELISA with monoclonal antibodies; concentration of the main classes Ig (M, G, A) in the serum - by the G. Mancini method of radial immunodiffusion of globulins; activity of complement system - by hemolytic test.

RESULTS AND DISCUSSION

The analysis of the obtained parameters of fecal elastase-1 levels in the study groups showed the presence of EIP in both groups of study - correspondingly (153.83 ± 5.34) $\mu\text{g/g}$ and (58.65 ± 4.73) $\mu\text{g/g}$ - in comparison with the group control (213 ± 6.29) $\mu\text{g/g}$), as well as a statistically significantly lower level of faecal α -elastase in group 2 compared to that in group 1 ($p < 0.05$). This indicated the presence of a deeper violation of the excretory function of pancreas in patients with OA and comorbidities of the gastrointestinal tract disorders from the EIP, as well as the presence of a low-grade EIP in group 1 of patients with OA. This confirms the opinion on the need to investigate this problem in order to take into account the availability of the EIP for the formation of an effective rehabilitation complex for patients with OA with comorbidities of the gastrointestinal tract disorders.

A statistically significant activation of total proteolysis by the level of PAP in both studied groups was revealed, however, in the group of patients with primary OA against the background of EIP, activation of PKK was more significant. Also, the analysis showed the presence of an increase in specific proteolysis, or kininogenesis, by the level of the proteolytic enzyme of the KK, which plays the most important role in the formation of kinins in the group with comorbid pathology. The decrease in the inactive precursor of KK-PKK in both studied groups was established, however, the decrease in group 2 was more significant. There was an elevated α_1 -PI level statistically significantly higher in group 2 than in group 1 and control group. A statistically significant decrease in α_2 -MG levels in groups 1 and 2 was found, but in group 2, the decrease in the level of this indicator was statistically significant. Also, the decrease of kininase-II activity was statistically significant in the comorbidity of the primary OA with diseases of the gastrointestinal tract with EIP ($p < 0.05$) (Tab. I).

In the examination of patients, dysbiotic changes of varying degrees were detected in both groups of the study: group 1 in 25 (39.06%) patients was grade 1 of DC, in 18 (28.13%) persons was grade 2 of DC.

In group 2 grade 1 of DC was in 35 (47.30%) patients, in 24 (32.43%) person was grade 2 of DC.

In group 2, dysbiotic changes were significantly deeper than in group 1. This indicates a statistically weaker course in patients with the comorbidity conditions of the primary OA and gastrointestinal tract disorders and with EIP.

The obtained results indicate the presence of secondary immune deficiency in the patients under study (T-lymphocytopenia was detected in I-II grade with a decrease in all subpopulations of T-lymphocytes) and non-specific activation of the humoral part of the immune system and the inflammatory process (depletion of the total hemolytic activity of the complement, statistically significant increase of Blymphocytes level with growth of level of all classes Ig (more IgA and Ig M), circulating immune complexes). However, statistically more significant changes were observed in group 2, indicating the progression of the detected changes in comorbidity conditions ($p < 0.05$) (Tab. II).

CONCLUSION

1. It was proved that there is a deeper excitation of the excretory function of the pancreas (severe) in patient with osteoarthritis and comorbid pathologies of the gastrointestinal tract with the excretory insufficiency of pancreas, as well as the presence of the excretory insufficiency of pancreas in patients with primary osteoarthritis without the clinically available the excretory insufficiency of pancreas.
2. In patients with primary osteoarthritis that went through the isolation or in combination with the diseases accompanied by the excretory insufficiency of pancreas, a statistically significant activation of the total proteolysis by the level of the proteolytic activity of the plasma was established. Also, the analysis showed the presence of an increase in specific proteolysis, or kininogenesis, by the level of proteolytic enzyme kallikrein. Reduced inactive precursor kallikrein - prekalikrein is established. There was an increased level of α_1 -proteinase inhibitor, which controls the activity of proteolysis, binding trypsin and proteolytic enzymes of internal and external origin. A decrease in the level of α_2 -macroglobulin was found, which indicates the depletion of the inhibitory protection of the organism, because this indicator blocks the kininase action of the kallikrein and displays active porteinases of endo- and exogenous origin. Also, decreased activity of kininase-II was revealed, which indicates weakening of the protective reactions of the organism through hyperproduction of kinins ($p < 0.05$).
3. In the examination of patients, dysbiotic changes of varying degrees were detected in both groups of the study: group 1 in 25 (39.06%) patients was grade 1 of the dysbiosis of colon, in 18 (28.13%) persons was grade 2 of the dysbiosis of colon.

In group 2 grade 1 of the dysbiosis of colon was in 35 (47.30%) patients, in 24 (32.43%) person was grade 2 of the dysbiosis of colon.

In group 2, dysbiotic changes were significantly deeper than in group 1. This indicates a statistically weaker course in patients with the comorbidity conditions of the primary osteoarthritis and gastrointestinal tract diseases and with the excretory insufficiency of pancreas.

4. The obtained results indicate the presence of secondary immune deficiency in the patients under study (T-lymphocytopenia was detected in I-II grade with a decrease in all subpopulations of T-lymphocytes) and non-specific activation of the humoral part of the immune system and the inflammatory process (depletion of the total hemolytic activity of the complement, statistically significant increase of B-lymphocytes level with growth of level of all classes Ig (more Ig A and Ig M), circulating immune complexes). However, statistically more significant changes were observed in group 2, indicating the progression of the detected changes in comorbidity conditions.

REFERENCES

1. Babinets, L.S., Kytsai, K.Yu., Kotsaba, Yu.Ya., Halabitska, I.M., Melnyk, N.A. et al. (2017). Improvement of the complex medical treatment for the patients with chronic biliary pancreatitis. *Wiadomosci lekarskie*, 2, 213-216.
2. Babinets, L.S., Galabitskaya, I.M., Maevska, T.G. (2017). Zovnishn'osekretorna nedostatnist' pidshlunkovoyi zalozy ta dysbalans systemy prooksydanty-antyoksydanty pry pervynnomu osteoartrozi z komorbidnymy stanamy [External-secretion pancreatic insufficiency and an anti-oxidant antioxidant system imbalance in primary osteoarthritis with comorbid conditions]. *Zdobutka klinichnoyi ta eksperymental'noyi medytsyny - Achievement of clinical and experimental medicine*, 3, 22-25 [in Ukrainian].
3. Babinets, L.S., Maevska, T.G. (2017). Kliniko-patohenetychni aspekty osteodefitsytu pry osteoartrozi u poyednanni z khronichnym pankreatytom [Clinical and pathogenetic aspects of osteodysphritis in osteoarthritis in combination with chronic pancreatitis]. *Zdobutka klinichnoyi ta eksperymental'noyi medytsyny - Achievement of clinical and experimental medicine*, 2, 31-37 [in Ukrainian].
4. Hochberg, M. (2012). Osteoarthritis year 2012 in review: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*, 20, 1465-1469.
5. Babinets, L.S., Kotsaba, Yu.Ya., Denefil, O.V. (2013). Enteropankreatychnyy syndrom i yoho vplyvy na trofologichni porushennya pry khronichnomu pankreatyti [Enteropankreatic syndrome and its effects on trophological disturbances in patients with chronic pancreatitis]. *Mizhvidomchyy zbirnyk «Hastroenterolohiya»*. – Interdepartmental collection «Gastroenterology», 4 (50), 61-64 [in Ukrainian].
6. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy ta medychnoyi rehabilitatsiyi [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical aid and medical rehabilitation]. (2014). Ministry of Health of Ukraine, 638 [in Ukrainian].

Scientific research work 0113U001244 “Comorbid conditions in the clinic of internal diseases and the practice of family doctor: predictors of development, early diagnosis, prevention and treatment”.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Liliya Babinets

tel.: +380-67-352-07-43

e-mail: irynkagal@gmail.com

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

ЕНДОСКОПІЧНА БІПОЛЯРНА ЕЛЕКТРОЕКСЦИЗІЯ ТА ЛАЗЕРНА ФОТОКОАГУЛЯЦІЯ ПОЛІПІВ ТОВСТОЇ КИШКИ

BIPOLAR ELECTROEXCISION AND ENDOSCOPIC LASER PHOTOCOAGULATION COLON POLYPS

Степан С. Філіп¹, Андрій М. Братасюк², Рудольф М. Сливка¹

¹КАФЕДРА ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ, МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ, УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

²КАФЕДРА ТЕРАПІЇ ТА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ, ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ ПІДГОТОВКИ, УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

Stepan S. Filip¹, Andriy M. Bratasyuk², Rudolf M. Slivka¹

¹DEPARTMENT OF GENERAL SURGERY, FACULTY OF MEDICINE, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

²DEPARTMENT OF THERAPY AND FAMILY MEDICINE, FACULTY OF POSTGRADUATE EDUCATION AND PRE-UNIVERSITY TRAINING, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Важливою проблемою профілактики раку товстої кишки є діагностика і лікування її передракових захворювань, центральне місце серед яких займають поліпи.

Мета дослідження – провести порівняльну характеристику результатів лікування з використанням різних методик ексцизії поліпів.

Матеріали та методи: У дослідження включено 134 хворих, у яких наявні клінічні прояви захворювання товстої кишки. У 86 діагностовано поліпи товстої кишки. У 45 (52,3%) хворих було виконано ендоскопічну лазерну поліпектомію, а 41 (47,7%) пацієнта проведена електроексцизія з використанням біполярного коагулятора. При контрольних колоноскопіях, через 6 місяців, рецидив захворювання діагностовано у 4,65% пацієнтів.

Результати: Рецидиви виникли у пацієнтів як після лазерної коагуляції так і після електроексцизії, що пов'язано з технічними труднощами при виконанні ендоскопічної операції через форму поліпів. При проведенні порівняльного аналізу швидкості загоєння післяопераційних дефектів як наслідок видалення поліпів різними методами ми дійшли висновку, що суттєвої різниці між методами поліпектомії не виявлено. Але звертає увагу той факт, що після видалення поліпів на широкій основі методом лазерної поліпектомії загоєння рани настає достовірно швидше ($p \leq 0,05$) у порівнянні з методом біполярної електроексцизії.

Висновки: Поліпектомія при фіброколоноскопії є ефективним методом діагностики і лікування доброякісних новоутворів товстої кишки в амбулаторних умовах, що значно розширює можливості амбулаторного етапу у профілактиці раку товстої кишки. При видалення поліпів на широкій основі перевагу слід надавати методу лазерної коагуляції тому що, за рахунок мінімального перифокального термічного навантаження, адекватного гемостазу, без порушення мікроциркуляції, зменшення кількості мікроорганізмів та стабілізації репаративних процесів, загоєння рани настає швидше у порівнянні з методом біполярної електроексцизії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: поліпи товстої кишки, колоноскопія, видалення поліпів.

ABSTRACT

Introduction: An important problem in the prevention of colon cancer is the diagnosis and treatment of its precancerous diseases, in particular polyps.

The aim: The purpose of the study is to conduct a comparative description of the treatment outcomes using different methods of excision of polyps.

Materials and methods: The study included 134 patients with clinical manifestations of colon disease. Polyps of the colon have been diagnosed in 86 patients. In 45 (52.3%) patients endoscopic laser polypectomy was performed, in 41 (47.7%) patients electroexcision using a bipolar coagulator was performed. At control colonoscopies, after 6 months, the relapse of the disease was diagnosed in 4.65% of patients.

Results: Relapses occurred in patients after laser coagulation as well as after electroexcision, due to technical difficulties in performing endoscopic surgery because of the form of the polyps. Conducting a comparative analysis of the rate of healing of postoperative defects as a consequence of the removal of polyps by different methods, we came to the conclusion that no significant difference was found between the methods of polypectomy. But attention is drawn to the fact that after the removal of polyps on a broad basis by the method of laser polypectomy, wound healing is significantly faster ($p \leq 0.05$) compared with the method of bipolar electroexcision.

Conclusion: Polypectomy with fibrocolonoscopy is an effective method of diagnosis and treatment of benign tumors of the large intestine in ambulatory conditions. When removing polyps on a broad basis, the advantage should be given to the method of laser coagulation because healing of the wound occurs faster compared with the method of bipolar electroexcision.

KEY WORDS: polyps of the colon, colonoscopy, removal of polyps.

ВСТУП

Важливою проблемою профілактики раку товстої кишки є діагностика і лікування її передракових захворювань, центральне місце серед яких займають поліпи. За останні роки в колопроктології відмічається явна тенденція до виконання ряду оперативних втручань з використанням малоінвазивних хірургічних методик. Серед таких операцій далеко не останнє місце займає ендоскопічна поліпектомія [1, 2]. Понад 90% поліпів товстої кишки, які виявляють під час колоноскопії, є аденомами або гіперпластичними поліпами. Поліпектомія через фіброколоноскоп та подальше гістологічне дослідження вважається найбільш інформативним методом визначення клітинної будови поліпів товстої кишки. Ця процедура одночасно є і лікувальною операцією, що усуває можливість злоякісної трансформації поліпів [1, 2, 3, 4].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метаю дослідження було проведення порівняльної характеристики результатів лікування з використанням різних методик ексцизії поліпів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В рамках даного дослідження ми відібрали 134 пацієнти, у яких наявні клінічні прояви захворювання, такі як: кров в калі, ознаки анемії середньої ступені важкості (Hb – 71-90 г/л) та важкої (Hb < 70 г/л), що і слугувало критерієм включення до нашого дослідження.

Нами було проведено колоноскопичне дослідження всім 134 хворим. У 86 пацієнтів було діагностовано поліпи товстої кишки, серед яких було 37 (43,02%) жінок та 49 (59,98%) чоловіків, середній вік склав $58,47 \pm 0,43$ років. Критерієм виключення були: поліпоз (більше п'яти поліпів), коліт, рак ободової кишки, операція резекції ободової кишки в анамнезі, незадовільна підготовка до колоноскопії, неповна колоноскопія.

Показання і протипоказання до поліпектомії визначалися з урахуванням загального стану хворих, супутніх захворювань, макро- і мікроскопічної характеристики поліпів. Ендоскопічну ексцизію поліпів товстої кишки виконували у хворих із загальним задовільним станом та при наявності дрібних поліпів до 2,0 см в діаметрі і шириною ніжки до 1 см.

Протипоказаннями до ендоскопічної поліпектомії, крім загально прийнятих для будь-якої колоноскопії, вважалися геморагічні діатези, портальна гіпертензія, важкі форми серцево-судинної недостатності і цукровий діабет.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У 45 (52,3%) хворих було виконано ендоскопічна лазерна поліпектомія, а 41 (47,7%) пацієнту проведена електроексцизія з використанням біполярного коагулятора.

Видалення поліпів виконували за допомогою колоноскопу «Pentax FC 29». В якості джерела лазерного випромінювання використовували напівпровідниковий високоенергетичний лазер «Ліка-хірург М» вітчизняного виробництва, з довжиною хвилі 940 Нм. Вихідна потужність лазерного випромінювання на кінці світловода при проведенні фотокоагуляції поліпів коливалася від 5,5 до 7 Вт, експозиція склала 2-3 сек. на один контакт.

Електроексцизію проводили біполярним коагулятором фірми «ERBE» «ERBOTOM FR 2» (частота - 575 кГц, сила струму - до 10 А, потужність - 60-90 Вт). Всі оперативні втручання виконані в амбулаторних умовах. Висічення великого числа поліпів за одну ендоскопічну процедуру значно збільшувало тривалість операції, що істотно позначалося на самопочутті хворих, тому виконували висічення не більше 3 поліпів одночасно.

Серед виявлених нами аденоматозних поліпів найбільш часто зустрічалися тубулярні поліпи – у 83,72% випадків, тубуло-вільозні у 11,63% випадків, а вільозні – лише у 4,65% випадків (рис. 1).

Найбільш часта локалізація аденоматозних поліпів відмічена у сигмоподібній кишці і склала 70,93% випадків, тоді як у висхідному відділі – 3,49%, у поперечно-ободовому відділі – 8,14%, у низхідному відділі – 13,95% та у прямій кишці – 3,49% випадків (рис. 2).

Після видалення поліпів товстої кишки ми проводили контрольне обстеження через один, два та три тижні. Через 1 тиждень відмічали загоєння дефектів слизової оболонки у 68,60% випадків, на другий тиждень – у 89,53%, а через 3 тижні - 100%. Ці спостереження свідчать про швидку епітелізацію коагуляційних дефектів, хворі можуть вести активний спосіб життя вже через тиждень після операції.

При проведенні порівняльного аналізу швидкості загоєння післяопераційних дефектів як наслідок видалення поліпів різними методами ми дійшли висновку, що суттєвої різниці між методами поліпектомії не виявлено. Але звертає увагу той факт, що після видалення поліпів на широкій основі методом лазерної поліпектомії загоєння рани настає достовірно швидше ($p \leq 0,05$) у порівнянні з методом біполярної електроексцизії [2, 5, 6]. Так, серед 59 хворих, у яких заживлення післяопераційного дефекту відзначалось у перший тиждень, були поліпи на широкій основі у 23 (39,0%) пацієнтів. Із них лазерну поліпектомію було проведено у 18 (30,5%) хворих. Високоенергетичне лазерне випромінювання повністю поглинається водою, а біологічні тканини на 90% складаються з води, тому є логічним об'єктом до застосування. При дії високоенергетичного лазера на тканини знижується ексудативна фаза запалення, зменшується лейкоцитарна інфільтрація уражених тканин, відсутні порушення мікроциркуляції надмірним термічним навантаженням та відбувається стабілізація репаративних процесів ранової поверхні. Ще одною перевагою лазерного випромінювання є стерилізація

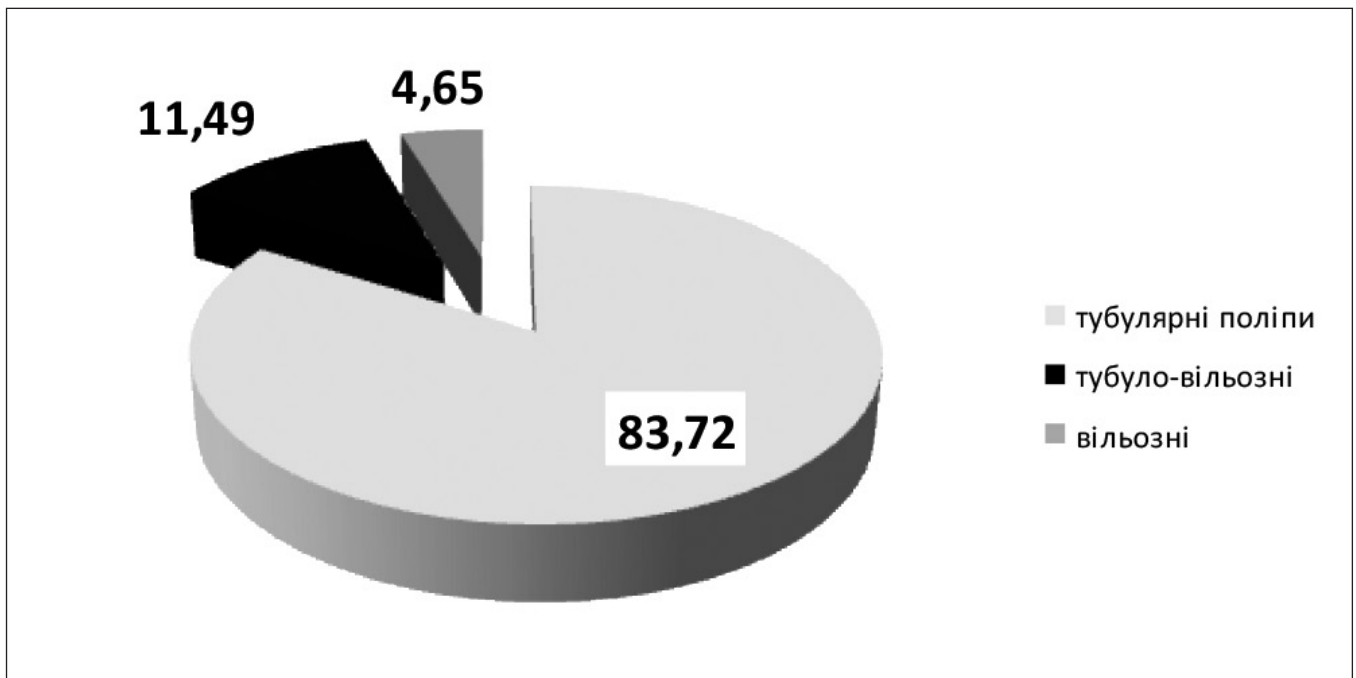


Рис. 1. Розподіл поліпів за типом

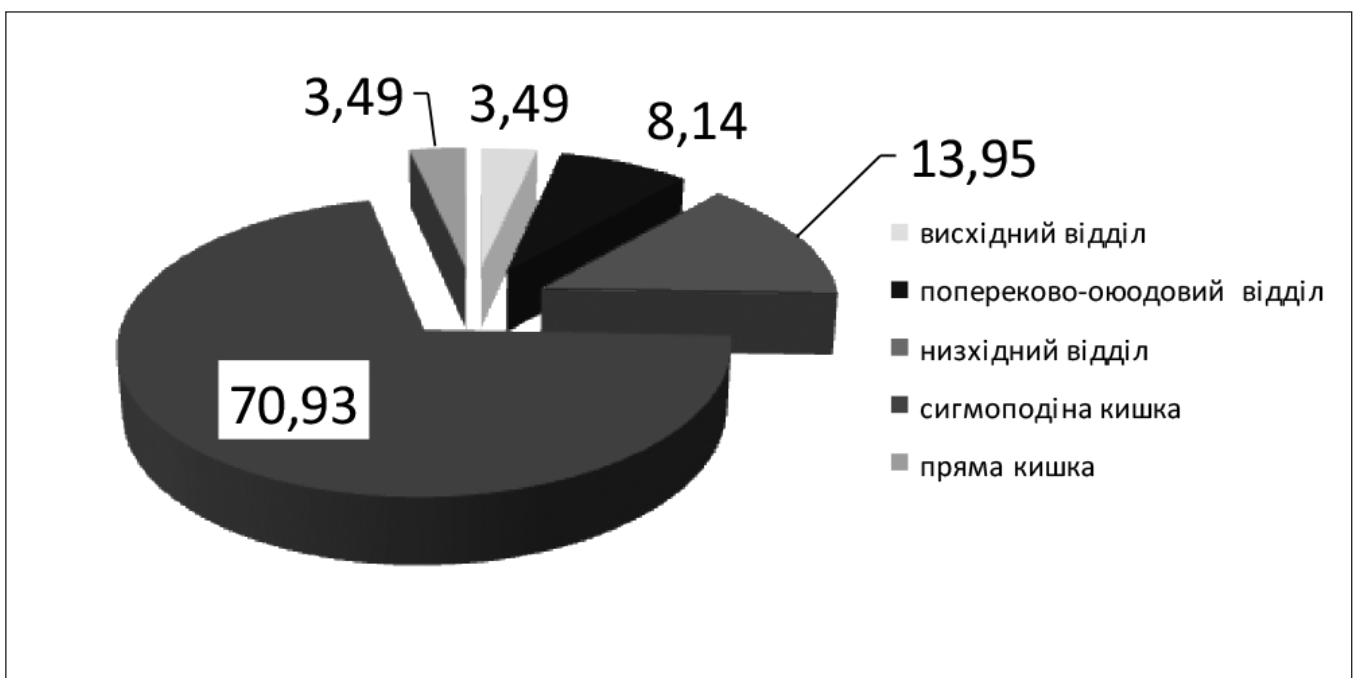


Рис. 2. Локалізація поліпів

рани. На межі взаємодії лазера і тканин утворюється коагуляційна плівка, яка поряд із гемостазом слугує бар'єром для інвазії мікроорганізмів [5, 6].

Післяопераційні ускладнення спостерігалися у двох пацієнтів (2,3%) – незначна кровотеча з ложа видаленого поліпа, яку було зупинено повторною лазерною коагуляцією і контактні опіки слизової оболонки товстої кишки. Болі в животі, обумовлені

введенням надмірної кількості повітря в процесі виконання ендоскопічної операції, спостерігалися у 4 (4,65%) хворих.

При контрольних колоноскопіях, через 6 місяців, рецидив захворювання діагностовано у 4,65% пацієнтів. Рецидиви виникли у пацієнтів як після лазерної коагуляції так і після електроексцизії, що пов'язано з технічними труднощами при виконанні ендоскопічної операції із-за форми поліпів.

ВИСНОВКИ

Поліпектомія при фіброколоноскопії є ефективним методом діагностики і лікування доброякісних новоутворів товстої кишки в амбулаторних умовах, що значно розширює можливості амбулаторного етапу у профілактиці раку товстої кишки.

При видалення поліпів на широкій основі перевагу слід надавати методу лазерної коагуляції тому що, за рахунок мінімального перифокального термічного навантаження, адекватного гемостазу, без порушення мікроциркуляції, зменшення кількості мікроорганізмів та стабілізації репаративних процесів, загоєння рани настає швидше у порівнянні з методом біполярної електроексцизії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chalyik Yu. V., Uryadov C. E., Rubtsov V. S. Endoskopicheskoe udalenie polipov tolstoy kishki na dogospitalnom etape [Endoscopic removal of polyps of the colon at the prehospital stage]. Fundamentalnyie issledovaniya. 2012. 2:381–385.

2. Zaikin S.I., Pervov E.A., Frolov P.A. Videokolonoskopiya v diagnostike i lechenii adenom tolstoy kishki [Videocolonoscopy in the diagnosis and treatment of adenomas of the colon]. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2008.5:57.
3. Ferlitsch M., Reinhart K., Pramhas S., Wiener C., Gal O., Bannert C., et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. JAMA. Sep 28 2011. 306(12):1352–1360.
4. Levine J., Ahnen D. Clinical practice. Adenomatous polyps of the colon. Engl. J. Med. 2006. 355, 24:2551–2558.
5. Bugajski M., Kaminski M. Colonoscopy quality indicators: from individual performance to institutional policy. Endoscopy. 2015.47,8: 667–668.
6. Middleton P.F., Sutherland L. M., Middleton P.F., Maddern G. J. Transanal endoscopic microsurgery: a systematic review. Dis. Colon Rectum. 2005.48,2:270–284.

Дана робота виконана в рамках НДР «Моніторинг поєднаної травми в умовах хронічного йододефіциту» ДБ 5А-2015 0115U003305

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Степан Філіп

пл. Народна, 3, 88000, Ужгород, Україна

тел: +380505883320

e-mail: Filip.uz@i.ua

Надіслано: 20.02.2018

Затверджено: 10.04.2018

CORRELATIONS BETWEEN LIPID METABOLISM INDICES IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND HYPOTHYROIDISM

KORELACJE POMIĘDZY WSKAŹNIKAMI METABOLIZMU LIPIDÓW U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM I NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY

Lyubov V. Olenych, Lesya I. Pylypiv, Nataliya S. Bek, Olena M. Radchenko

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Hypertension is a major reason behind morbidity, disability and mortality. Elevated blood pressure is a huge risk factor for cardio-vascular diseases. Almost 90% of hypertension patients have internal comorbidities, in particular hypothyroidism. For now, however, the specificities of the clinical course of hypertension in hypothyroid patients are understudied and the data on lipid metabolism in patients with primary hypothyroidism and hypertension are inconclusive.

The study aims at establishing the effect of the lipid metabolism indices in hypertensive patients with hypothyroidism using correlation analysis.

Materials and methods: The total of 198 patients with stage 1 and stage 2 hypertension were examined. The patients were divided into two groups based on whether they have hypothyroidism or normal thyroid function.

Results: The study revealed that in patients with hypertension and hypothyroidism, hypercholesterolemia is associated with hypocoagulation, hyperkalaemia, decreased bilirubin levels and adrenal cortex activation. Hyperbetalipoproteinemia is linked to the reduced thyroid gland, activation of the lymphocytic component of the inflammatory response, predisposition to hypocoagulation, probable unfavourable acute stress response and development of the eccentric hypertrophy of the left ventricle myocardium. Elevated triglycerides have an effect on the progression of arterial hypertension and are associated with diastolic dysfunction of the left ventricle and hepatic dysfunction.

Conclusion: The combination of hypothyroidism and hypertension is an unfavourable factor in the development and progression of dyslipidaemia, which, in its turn, can cause blood coagulation disorders, adrenal glands activation, cardiac, renal and hepatic damage, and negative adaptive responses.

KEY WORDS: hypertension, hypothyroidism, lipid metabolism, cholesterol, obesity.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 281-284

INTRODUCTION

Arterial hypertension (AH) and dyslipoproteinemia are the major risk factors for cardiovascular disorders, which entail early disability and mortality. 4% of AH patients are diagnosed with obesity, 67% have hypercholesterolemia, one in four patients manifests a low level of high density lipoproteins (HDL), almost every fifth patient is diagnosed with hypertriglyceridemia [1]. The most significant hypertension risk factor is dyslipidaemia, which is often associated with the thyroid gland (TG) disorders [2].

The category of the conditions connected with the lipid metabolism disturbance includes primary hypothyroidism, diagnosed in 11.8% of patients [3]. For instance, a raise of TSH level by 1 mIU/L is accompanied by an increase in the body mass by 0.9 kg and in body mass index (BMI) by 0.3 kg/m² in women and by 0.8 kg and 0.2 kg/m² in men, respectively. Half the patients with TG hypofunction have increased body weight, total cholesterol level (TCL) and low-density lipoproteins (LDL) level [4, 5]. This results from the reduced synthesis of fat acids and lipolysis, which is directly proportional to the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) and in inverse proportion to the thyroxine

level. Reduced levels of TG hormones also inhibit the activity of lipoprotein lipase, an enzyme that is responsible for triglycerides synthesis, which causes their increased levels [6, 7]. TSH effect on the receptors of the adipose tissue cells induces the differentiation of preadipocytes into adipocytes, which stimulates adipogenesis and adipocytokines production, in particular leptin [8, 9]. Leptin stimulates thyroliberin secretion, this leading to increased TSH levels, while the levels of triiodothyronine (T₃) and thyroxine (T₄) remain normal or slightly raised [10, 11].

The study revealed the effect of TG hormones on the distribution of the adipose tissue. The amount of the subcutaneous fat and the ratio of the subcutaneous fat to the visceral fat are inversely proportional to T₄ level, whereas TSH level is in a positive correlation with the subcutaneous fat thickness. Some studies showed that the expression of the thyroid receptors -α and -α₁ is stronger in the adipose tissue as compared to the visceral fat in the patients with obesity, while the TSH receptor expression in the adipose tissue correlates with the body mass index [4].

Recently, the correlation between the thyroid stimulating hormone and the adipose tissue has been the subject-matter

of numerous studies. It was found out that in obese persons TSH level is much more often at the upper reference range limit and is higher than in non-overweight patients. For elevated TSH in obese patients, TSH receptors expression in the adipocytes is weaker than in non-obese persons. This can result in a reduced stimulation of the thyroid hormone receptors and suppression of TG hormones, which, in its turn, causes increased TSH and T_3 levels. This is how peripheral resistance to the thyroid hormones develops and TSH biological activity changes [5]. This vicious circle is broken when the body weight decreases and the size and function of the mature adipocytes are restored, which leads to TSH level normalization.

Cardiovascular manifestations belong to the top-important symptoms of hypothyroidism; they are detected by the direct and indirect effects that the thyroid hormones have on the heart and blood vessels. Elevated blood pressure is diagnosed in over 50% of hypothyroid patients. Fairly often, it is one of the first clinical symptoms of hypothyroidism. So far, the controversy regarding the reasons for AH in hypothyroid patients has not been solved. Some researchers believe AH to be a disease that develops independently of hypothyroidism, reporting, however, BP stabilization as a result of the adequate replacement therapy by thyroxine [12].

Therefore, arterial hypertension, hypothyroidism and dyslipidaemia are correlated, have common etiological factors and pathophysiological mechanisms, due to which search for the links between the lipid metabolism indices and clinical, laboratory and instrumental parameters in patients with hypertension and hypothyroidism remains a topical problem.

THE AIM

The aim of the research is to explore the effect of the lipid metabolism indices in hypertension patients with hypothyroidism by means of correlation analysis.

MATERIALS AND METHODS

The total of 198 patients with stage 1 and stage 2 hypertension enrolled in the study were split into two groups. Group 1 comprised hypothyroid patients and Group 2 was made of patients with the preserved TG function. The enrollees in each group had comparable age, gender composition, AH duration, stage and degree, and comorbidities. Group 1 consisted of 162 patients aged 53.00 ± 9.67 ; Group 2 included 36 patients aged 61.00 ± 11.54 ($p > 0.05$). The diagnosis of hypothyroidism was established on the grounds of the patients' complaints, anamneses, objective examinations, increased TSH > 4.0 mIU/mL, reduced free $T_4 < 10.0$ pmol/mL and $T_3 < 4.0$ pmol/mL. In addition to the standard tests in compliance with the protocol, the study relied on measuring the body mass index, waist circumference (WC), hip circumference (HC) and waist-to-hip ratio, as well as on the calculation of glomerular filtration rate and left ventricular muscle mass index. Levels of TSH,

T_3 , T_4 and cortisol were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay. The results were processed with Statistica for Windows 10.0 standard package for calculating the median (M), standard deviation (σ), upper and lower quartiles; the correlations were estimated using the Kendall rank correlation coefficient; the probability value was assumed to be $p < 0.05$.

RESULTS

As expected, the lipid profile parameters correlated between themselves. For instance, in the hypertensive and hypothyroid patients there was a direct correlation between TCL and β -lipoprotein (β -LP), LDL, triglycerides (TG) ($\tau = 0.39$; $p < 0.001$, $\tau = 0.90$; $p = 0.004$, $\tau = 0.29$; $p < 0.001$), while TG correlated with the atherogenic index (AI) ($\tau = 0.81$; $p < 0.001$). At the same time, in the patients with the normal thyroid gland function, there was no correlation of TG with TCL and AI.

Group 1 patients displayed direct correlations of TCL with the systolic blood pressure (SBP) and pulse pressure (PP) ($\tau = 0.14$; $p = 0.001$ and $\tau = 0.13$; $p = 0.014$, respectively), which confirms the role that hypercholesterinemia plays in the development and progression of arterial hypertension. Importantly, an increased SBP necessitates a raised dose of levothyroxine used as a replacement therapy ($\tau = 0.21$; $p = 0.013$). Besides, an inverse correlation between SBP and T_4 level was established ($\tau = -0.24$; $p = 0.022$), both of them correlating with BMI

(SBP: $\tau = 0.14$; $p = 0.031$, T_4 : $\tau = -0.26$; $p = 0.036$).

For hypothyroid patients TCL was inversely correlated with the total bilirubin level ($\tau = -0.19$; $p = 0.026$), prothrombin index ($\tau = -0.39$; $p = 0.002$) and directly correlated with the cortisol blood level ($\tau = 0.56$; $p = 0.016$), potassium level ($\tau = 0.22$; $p = 0.03$), aorta diameter ($\tau = -0.44$; $p = 0.002$) and urine protein level ($\tau = 0.22$; $p = 0.047$), which was not observed for the normothyroid patients. In other words, if hypertension is comorbid with hypothyroidism, hypercholesterinemia is associated with hypocoagulation, hyperkalaemia, decreased levels of antioxidant bilirubin, impaired renal function and activation of the adrenal cortex.

In the hypothyroid patients, β -LP inversely correlated with the thyroid volume ($\tau = -0.27$; $p = 0.003$), prothrombin index ($\tau = -0.32$; $p = 0.009$) and segmented neutrophil count ($\tau = -0.24$; $p = 0.007$). Besides, increased β -LP levels were associated with raised peripheral lymphocyte counts ($\tau = 0.24$; $p = 0.006$), increased adaptation index ($\tau = 0.26$; $p = 0.004$), potassium level ($\tau = 0.27$; $p = 0.009$), left ventricular posterior wall (LVPW) thickness ($\tau = 0.30$; $p = 0.047$) and right kidney size ($\tau = 0.57$; $p = 0.047$), which was not observed for the normothyroid patients. Therefore, in patients with hypothyroidism and hypertension, hyperbetalipoproteinemia, which may play a role in atherosclerotic processes, is associated with the reduced size of the thyroid gland, activation of the lymphocytic component of the inflammatory response, predisposition to hypocoagulation, probable unfavour-

able acute stress response, which is characterized by an excessive increase in the adaptation index and development of the eccentric hypertrophy of the left ventricle myocardium.

For patients with hypothyroidism and hypertension, triglycerides were associated with the age ($\tau = 0.16$; $p = 0.013$), BMI and WC ($\tau = 0.19$; $p = 0.007$ and $\tau = 0.59$; $p = 0.003$, respectively), which suggests their pathogenic involvement in the abdominal obesity development. There was also revealed a direct correlation of TG with the blood pressure (SBP: $\tau = 0.14$; $p = 0.028$ and DBP: $\tau = 0.14$; $p = 0.038$), level of alanine aminotransferase (ALT) ($\tau = 0.18$; $p = 0.014$), peripheral segmented neutrophil count ($\tau = 0.23$; $p = 0.024$), erythrocyte sedimentation rate ($\tau = 0.23$; $p = 0.003$), left ventricle size ($\tau = 0.39$; $p = 0.019$) and liver dimensions ($\tau = 0.51$; $p = 0.041$). Therefore, if hypertension is comorbid with hypothyroidism, increased triglyceridemia is associated with progressive arterial hypertension, left ventricular diastolic dysfunction and inflammatory responses activation in the body, in particular in the liver.

DISCUSSION

Impaired blood pressure control occurs in parallel with further suppression of the thyroid gland function and further weight gain leading to obesity. Other authors also confirm the role of hypothyroidism in the development and progression of hypertension and obesity [5], [12], [13].

If hypertension is comorbid with hypothyroidism, hypercholesterolemia and hyperbetalipoproteinemia are associated with hypocoagulation. According to the literature, hypothyroidism is associated with hypocoagulation and the formation of Acquired Willebrand syndrome [14], [15], which coincides with our study. This requires an additional study of the feasibility of antiplatelet therapy in patients with hypothyroidism and hypertension.

The functional state of the thyroid gland affects the emergence of various types of adaptive reactions. In patients with pathology of the thyroid gland, the stress reaction and the acute stress response are accompanied by symptoms of inhibition of functional properties of the gland. The peculiarities of the adaptive reaction of the organism against the background of hypothyroidism are the predominance of reactions of increased activation and acute stress response, indicating the strain of regulatory mechanisms [16]. Our study found that in patients with hypothyroidism and hypertension, hyperbetalipoproteinemia, which may play a role in atherosclerotic processes, is associated with the probable unfavourable acute stress response, which is characterized by an excessive increase in the adaptation index, which coincides with the data of literature.

We investigated that hypercholesterolemia in patients with hypothyroidism and hypertension is also associated with hyperkalaemia, decreased levels of antioxidant bilirubin, impaired renal function and activation of the adrenal cortex. However, no literary sources were found to confirm or rebut this data, which requires additional research.

CONCLUSIONS

In patients with hypothyroidism and hypertension, hypercholesterolemia is associated with progressive hypertension (based on SBP and PP), while impaired blood pressure control occurs concurrently with even more pronounced suppression of the thyroid gland function and body weight gain leading to obesity. Hypercholesterolemia and hyperbetalipoproteinemia can be considered risk factors for increased hypocoagulation (based on prothrombin index), hyperkalaemia, impaired renal function (based on the urine protein level) and activation of the adrenal cortex (based on the cortisol level). Hyperbetalipoproteinemia is linked to the activation of the lymphocytic component of the inflammatory response, probable unfavourable acute stress response, whereas an increased triglycerides level influences the progression of arterial hypertension and is associated with left ventricular diastolic dysfunction and development of hepatic dysfunction.

REFERENCES

1. Kovalenko V. M., Dorohoy A. P. Sertsevo-sudynni khvoroby: medychno-sotsial'ne znachennya ta stratehiya rozvytku kardiologii v Ukraini. *Ukrayins'kyi kardiologichnyy zhurnal*. 2016; 4(1): 5-14.
2. Taylor P. N., Razvi S., Pearce S. H. et al. Clinical review: A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98: 3562-3571.
3. Pan'kiv V. I. Sympozium «Syndrom hipotyreozy». *Mizhnarodnyy endokrynologichnyy zhurnal*. 2012; 5(45): 136-148.
4. Pearce E. N. Thyroid hormone and obesity. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2012; 19(5): 408-413.
5. Zakharova S. M. Savel'eva L. V., Fadeeva M. Y. Ozhyrenye y hipotyreozy. *Ozhyrenye y metabolizm*. 2013; 2: 54-58.
6. Abramova N. O. Osoblyvosti lipidnoho obminu u osib iz metabolichnym syndromom na tli porushenoho tyreoidnoho homeostazu. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiya*. 2013; 1(43): 11-14.
7. Chen Y., Wu X., Wu R. et al. Changes in profile of lipids and adipokines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism. *Scientific Reports*. 2016; 6: 1-7. doi 10.1038/srep26174.
8. Duntas L.H., Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid*. 2013; 23(6): 646-653.
9. Lucas A., Granada M. L., Olaizola I. et al. Leptin and Thyrotropin Relationship Is Modulated by Smoking Status in Euthyroid Subjects. *Thyroid*. 2013; 23(8): 964-970.
10. Sanyal D., Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2016; 20: 554-557.
11. Guzel S., Seven A., Guzel E. C. et al. Visfatin, Leptin, and TNF- α : Interrelated Adipokines in Insulin-Resistant Clinical and Subclinical Hypothyroidism. *Endocrine Research*. 2013; 28(3): 184-194.
12. Saito I., Ito K., Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension*. 2014; 5(1): 112-115.
13. Stabouli S., Papakatsika S., Kotsis V. Hypothyroidism and Hypertension. *Expert Reviews Cardiovascular Therapy*. 2010; 8: 1559-1565.
14. Lison S., Dietrich W., Spannagl M. Review article: unexpected bleeding in the operating room: the role of acquired von Willebrand disease. *Anesthesia and Analgesia*. 2012; 114(1):73-81.

15. Egoreva E.N. Gemostaticheskaya funktsiya u bolnykh s zabolevaniyami schitovidnoy jelez. *Translyatsionnaya meditsina*. 2014; 2: 20-22.
16. Olenovych O. A. Nespetsyfichni adaptatsiini reaktsii orhanizmu khvorykh na hipotyreoz za intehralnymi hematolohichnymi pokaznykamy. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*. 2014; 13(1): 89-93.

The work is performed within the framework of the research work of the Department of Internal Medicine №2 «Metabolic predictors of the course of diseases of the internal organs against the background of obesity and their predictive value». State registration number: 0107U001050.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Lyubov Olenych

69, Pekarska Street, Lviv, 79010, Ukraine

tel.: +380 958091806

e-mail: olenuch_lyubov@ukr.net

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

THE RESEARCH OF MEDICAL AND SOCIAL FACTORS OF THE RISK OF REPRODUCTIVE HEALTH OF MEN BY FAMILY DOCTOR

ANALIZA KLINICZNYCH I SPOŁECZNYCH CZYNNIKÓW RYZYKA ZDROWIA REPRODUKCYJNEGO MĘŻCZYZN W WARUNKACH PRAKTYKI LEKARZA RODZINNEGO

Serhii Yu. Tsiporenko, Larysa F. Matyucha

DEPARTMENT OF FAMILY MEDICINE AND OUTPATIENT CLINICAL CARE, NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION
NAMED AFTER P. SHUPYK, KYIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: One of the important modern problems in the practice of a family doctor is the protection of reproductive health. Reproductive problems in marriage, including male infertility, are important components of demographic processes, therefore, attempts to resolve them are not only medical, but also social significance. Of all the physiological systems of man, for which the patterns of adaptation mechanisms are shown, the most "vulnerable" is the reproductive system, whose functioning depends on the set of exo- and endogenous influences. Unlike specific genital pathology, reproduction is more relevant to social processes, which is of great importance for the evaluation of reproductive risk.

The aim of this research was to investigate the medical and social risk factors of reproductive health of men, the study of seminal fluid in males with malnutrition, to establish the relationship between reproductive health disorders of men and their medical and social characteristics, taking into account altered parameters of sperm and individual forecasting of the development of this pathology.

Materials and methods: The study involved 388 men, of which 275 men in the main group had a reproductive disorder, the rest - 113 healthy men constituted a control group. All patients were subject to interview, clinical examination. A sperm analysis was conducted to determine the morphology of the sperm. Multi-factor regression analysis was used to construct models that describe the relationship between indicators characterizing the state of health and reproductive function of men with their medical, social characteristics and altered parameters of sperm.

Conclusions: In order to comprehensively evaluate the reproductive health of men, the medical, social characteristics and spermatological data should be included in the calculation of male reproductive health integral indicators. In the practice of a family doctor it is expedient to use prognostic models of reproductive health disorders for men not only with diagnostic but also for preventive purposes.

KEY WORDS: reproductive health of men, family doctor, seminal fluid, spermatometric studies, health integral indicators.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 285-290

INTRODUCTION

The issue of strengthening and preserving the health of people is the most important task for the governments of European countries today [1], while the responsibility for the health of the population relies on the medical sector, in particular on primary health care.

According to WHO recommendations, primary prevention is the most cost-effective component in the process of controlling the health status of the population. It was WHO that recognized the need for states to prioritize disease prevention programs, which is to monitor the health of the population at the level of primary health care [2].

One of the important modern problems in the practice of a family doctor is the protection of reproductive health. Reproductive problems in marriage, including male infertility, are important components of demographic processes, therefore, attempts to resolve them are not only medical, but also social significance [3,4]. Of all the physiological systems of man, for which the patterns of

adaptation mechanisms are shown, the most "vulnerable" is the reproductive system, whose functioning depends on the set of exo- and endogenous influences [5]. Unlike specific genital pathology, reproduction is more relevant to social processes, which is of great importance for the evaluation of reproductive risk [6]. Over the past 20 years there has been an increase in the proportion of male factor in the structure of the causes of infertility, which, according to statistics, accounts for 30 to 60% [7,8]. Data from researchers in different countries indicate a decrease in the volume and quality of sperm [9,10]. The urgency of the problem is also increasing due to the fact that men live and work in a modern society in conditions of economic, social, psychological tension, and are also more inclined to the most common addictions that are harmful to health [11]. All of the foregoing determines the relevance of the problem and necessitates the study of the features of male fertility violation in order to justify measures to reduce the risk of reproductive disorders in men.

THE AIM

The aim of the work was to investigate the medical and social risk factors of reproductive health of men, the study of seminal fluid in males with disturbed fertility, to establish the relationship between reproductive health disorders of men and their medical and social characteristics, taking into account altered parameters of sperm and individual forecasting development of this pathology.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted on the basis of the Department of Family Medicine and Outpatient and Clinical Care of the NMAPE named after P. Shupyk in the period of 2013-2016. All men (388 people, of which 275 men in the main group had reproductive impairment, the remaining 113 healthy men were control group) who participated in the study confirmed in writing the informed consent of the patients. After that, interviewing men was conducted. The wives of patients have previously undergone a comprehensive study and are considered to be fertile. The questionnaire consisted of passport and anamnestic parts, and also contained questions reflecting the presence of harmful habits, harmful factors of production, qualitative and quantitative characteristics of nutrition of patients. All patients were examined clinically, including examination and palpation of the penis, gut and prostate gland. All patients gave semen for analysis. On the eve of delivery the analysis should not have occurred ejaculation for 4-5 days. Semen analysis was performed half an hour after ejaculation and according to WHO guidelines [12]. Calculated the concentration of sperm, pH of the semen, the content of leukocytes and their populations (granulocytes, macrophages, lymphocytes), the number of actively mobile and weakly mobile sperm (category A + B). To determine the morphology used staining for Papanicolaou. Based on micrometry, the following variants of the sperm morphotype were distinguished [13]: - Macrosomatic - sperm length greater than 60 μm ; - microsomatic - the sperm length is less than 50 μm ; - Hypoacrosomal - the ratio of length of the nucleus to the length of the head of the sperm more than 0.6; - Hyperhallow - the ratio of length of the tail to the length of the head of the sperm is less than 10.0; - Round-leafed - the ratio of the width of the head of the sperm to its length more than 0.7. To form a generalized assessment of violations of reproductive health of men, an integral index was calculated that allows a comprehensive assessment of the state of reproductive health of a man taking into account individual components and their significance. At the same time criterion χ^2 was used for checking the indicators for normal distribution. Calculated median, lower and upper quartiles, confidence intervals. To compare the indicators, the criterion χ^2 , the two-sided critical region, was used. To analyze the presence and the strength of the relationship, the Kendal correlation coefficient τ was calculated. Multivariate regression analysis was used to construct models that describe the relationship between indicators that characterize the state of health

and reproductive function of men with their medical and social characteristics and altered parameters of sperm. Statistical analysis of the material was carried out using standard methods using the MS Excel XP application package.

RESULTS AND DISCUSSION

The analysis showed that among men with reproductive health disorders predominate persons aged 30 and over (62.8%), infertility (41.8%), children from the present wife (28.6%) who are had a history of prostatitis (54.83%), had sexually transmitted diseases (56.9%), had abnormalities in the genital organs (3.4%), had genital traumatic lesions (71.2%) 12.4%, the body mass index is more than 29,5 (24.7%), with the average material security (41.7%), evaluate their housing and living conditions as "good" (42.7%), with a state of nervous overcrowding (24.7%), with a sleep time of 6-7 hours (72.6%), smoking (67.1%), who use alcohol (67.9%), evaluate their health as "satisfactory" (69.5%), eat 3 times a day (48.4%) who had the first sexual contact at the age of 16-18 years (39.6%), 2-4 sexual partners during life (24.7%), sexual contacts 1-3 times a week (48.7%), erectile dysfunction (24.2%), orgasm disorders (27.4%), assessed their sexual power as "sufficient" (39.0%).

According to the results of the research, among the patients in the main group, men with fertility disorders (115 men - infertile men) and survived fertility (160 men - fertile men) were identified. The study of subpopulations of leukocytes in the examined male in the semen is demonstrated in Table I.

As is evident from the results of the study, patients with impaired fertility (Group I) were characterized by a significant reduction in the number of monocytes / macrophages (12.54 ± 0.93 , $p < 0.01$) as compared to fertile men (group II) and control group, and with normative indicators. Fluctuations in the number of monocytes / macrophages in fertile males (group II) were within the limits of normative indicators. At the same time, the number of lymphocytes had a reverse trend to a significant increase ($14,12 \pm 0,53$, $p < 0,01$) in patients of Group I compared with the second group and with normative indicators. Such imbalance of monocytes / macrophages and lymphocytes in the infertile men in seminal plasma suggests the presence of intimate mechanisms of disorder of spermatogenesis and the participation of the immune system in this process. The literature states that the effect of white blood cells on the function of sperm depends on the dominance of subtypes of leukocytes [14,15].

During micrometry, differences in the variants of sperm morphotypes in patients of both groups of men with reproductive impairment were found (Table II).

Specifics of morphotypes of spermatozoa are caused by dysfunction of different levels of their formation and ripening. Obviously, the presence of macrosomatic sperm is due to the lack of the mitotic division of the spermatogonium, the extension of the phase of their growth, during which they, sharply increasing in size, turn into spermatocytes of

Table I. Subpopulations of leukocytes in semen.

Subpopulation of leukocytes, %	Average score (according to Wolff et al.)	Infertile Men (Me \pm m (Confidence Intervals))	Fertile Men (Me \pm m (Confidence Intervals))	Control group (Me \pm m (confidence intervals))
granulocytes	50-60	61,56 \pm 2,01* [57,56;74,84]	49,56 \pm 1,53 [46,75;58,14]	49,44 \pm 1,65 [47,73;57,59]
monocytes / macrophages	20-30	12,54 \pm 0,93** [10,45;12,88]	19,10 \pm 0,98 [17,64;21,97]	19,05 \pm 0,87 [17,54;23,67]
lymphocytes	5-10	14,12 \pm 0,53** [12,34;14,34]	9,09 \pm 0,42 [8,11;9,45]	8,12 \pm 0,34 [7,36;11,02]

Note: The probability of the difference between the indices is calculated between the groups of indicators and the norm at $P < 0.05$ - *; at $P < 0.01$ - **.

Table II. Variants of sperm morphotypes.

Morphotypes of sperm	Number of cases		
	Infertile men (Group I)	Fertile men (Group I)	Healthy men (control group)
Macrosomatic	9	8	2
Microsomatic	28	17	3
Hypoacrosomic	6	7	1
Hypocapitated	30	18	2
Normosomatic	42	115	105

the first order, which are further transformed into macrosomatic spermatozoa [13]. The microsomatic morphotype is probably due to the reduction of the spermatocyte growth period due to the premature formation of stress peptides. Hypoacrosomy, obviously, is connected with the fact that during the differentiation of gametes, while the formation of haploid sperm cell occurs a consistent phase transformation of the structure of the nucleus and cytoplasmic elements, which ends with the final formation of acrosomes and “packaging” of nuclear chromatin, which manifests itself in a single-modal relationship between the nucleus and the acrosome. Therefore, the violation of this ratio can be associated with dysfunction at the level of differentiation. Hypercapitated morphotype, as is known, is characterized by morphological signs of insufficient maturity of spermatozoa, namely: residual protoplasia, cytoplasmic drop and shortening of the tail. In the case of dysfunctional hypofertility, they are practically not observed. This can be explained by the fact that maturation of the sperm in the testicle's appendix occurs in several stages. First, there is a transition to external nutrition (loss of protoplasm and droplets), then the immune coating (mimicry) changes and, finally, anticapacitate properties are acquired - the phase of final maturation of the sperm, during which there is an acrosome seal, which, in fact, determines the ratio between the lengths of the head and the tail. At the last stage of the finding in the appendage of the testicle, the spermatozoa undergo selection - the inferior ones are labeled with ubiquitin and, as a rule, phagocytes. Thus, dysfunctional hypofertility makes itself felt at the last stages of maturation, which manifests itself as a hypercapitated morphotype of sperm. As can be seen from Table II, the normosomatic variant in patients

of group I was observed in 42 cases, while in patients of group II - in 115 cases (difference of fate is statistically significant at $p < 0,001$). Consequently, infertile patients, despite the normal amount and mobility of sperm, remain morphofunctional changes, which, obviously, determine the fertilizing potential of the male.

In the study of the correlation relationships, it was found that in the first group of patients there is a correlation between the presence of morphological changes in sperm and an imbalance of subpopulations of sperm. Thus, in the group of patients with elevated levels of lymphocytes, a positive correlation was observed with the microsomatic morphotype of the spermograms, the Kendal correlation coefficient $\tau = +0.34$ (the correlation coefficient is different from 0 at the level of $p < 0.01$). Negative correlation relationship was established between the level of monocytes / macrophages and hypercapitated morphotype of spermograms, $\tau = -0.51$ (the correlation coefficient is different from 0 at the level of $p < 0.01$).

The obtained correlation relations indicate that white blood cells take direct part in the spermatogenesis at all its stages, and changes in the disproportion of leukocyte populations lead to a disturbance in the concentration of products of their metabolism, and hence to changes in the microenvironment of generative cells. Obviously, the surplus of certain cytokines and a number of other biologically active compounds that release activated lymphocytes shorten the growth period of spermatocytes, the manifestation of which is the microsomatic morphotype. At the same time, a decrease in the concentration of products of metabolism of monocytes / macrophages is accompanied by insufficient maturation of sperm, defective gametes are not eliminated in full by macrophages. This, probably, can also be explained by the presence of a negative

correlation between the high level of hypercapitated sperm and the number of monocytes / macrophages. Negative influence on the processes of maturation is carried out and increased levels of granulocytes.

So, diagnostically important is the determination of morphological changes in sperm and the determination of disproportion of leukocyte subpopulations in semen in the establishment of male infertility. This makes it possible to apply a differentiated approach both to the treatment of commonly used therapeutic agents and to differentiated immunotherapy. For a generalized assessment of the state of reproductive health of a man, taking into account a number of medical and social characteristics and parameters of the sperm, an integral index, which includes several components and allows to take into account the significance of each of them, was used.

The calculation of the integral index of the state of reproductive health of a man (SRHM INT) was carried out on the basis of the following formula [16]:

$$SRHM\ INT = \sum_{k=1}^N W_k \times SRH_k^{bal},$$

where N - the number of indicators characterizing the reproductive health of a man; - is the weight (significance) of the k-th indicator, which characterizes the reproductive health of a man;

SRH_k^{bal} - balance assessment of the k-th indicator of the state of reproductive health.

On the basis of expert opinion for the formation of the integral indicator, 8 (N = 8) components were chosen: age (SRH1); the number of children in the past (SRH2); frequency of sexual intercourse (SRH3); presence of pathological forms of sperm in sperm (SRH4); the presence of disproportion of leukocytes in the sperm (SRH5); presence of STDs in the past (SRH6); prostatitis in the history (SRH7); the body mass index is higher than 29.5 (SRH8). To standardize for each indicator, a system of ballroom assessments (using a 10-point scale) has been developed.

Weight (meaningful) indicators were calculated according to the following formula:

$$W_k = \frac{E_k}{\sum_{k=1}^N E_k},$$

where N - number of indicators included in the integral index; - the average value of expert estimates of the significance of the k-th indicator, which is included in the integral index. The calculation results are presented in Table III.

To analyze the significance of medical and social risk factors for the development of male reproductive health disorders, the results of the comparison between the main and control groups according to Student's t-criterion were used.

To predict reproductive health disorders in a man on the basis of individual medical and social characteristics, regression models are constructed:

Model of reproductive health disorders in a man (MOD SRH):

$$MOD\ SRH = \frac{e^{reg}}{1 + e^{reg}},$$

$$reg = -0,161253 + 0,000293728 \cdot X_{11} + 1,35782 \cdot X_{12} - 0,53901 \cdot X_{13} + 0,39377 \cdot X_{14} + 0,37451 \cdot X_{15} - 0,73902 \cdot X_{16} + 1,50112 \cdot X_{17} + 1,29834 \cdot X_{18}$$

where

X_{11} is the age of a man;

X_{12} - body mass index;

X_{13} - the presence of children in the past;

X_{14} - pathological forms of spermatozoa;

X_{15} - sperm disproportion in sperm;

X_{16} - frequency of sexual contacts;

X_{17} - presence of chronic urological pathology;

X_{18} - transferred STDs.

Scale for assessment: 0 - 0.30 - low probability of reproductive health disorders; 0.31 - 0.70 - average probability of reproductive health disorders; 0.71 - 1.00 - high probability of reproductive health disorders.

2. Model for assessing the health status of a man with reproductive health disorder (ASRH):

$$ASRH = 0,443291 - 0,00091232 \cdot X_{21} + 0,053290231 \cdot X_{22} + 0,00638728 \cdot X_{23} + 0,146128 \cdot X_{24} + 0,0214523 \cdot X_{25} + 0,0421273 \cdot X_{26} - 0,0294561 \cdot X_{27} - 0,0693471 \cdot X_{28},$$

where

X_{21} - age of the patient;

X_{22} - education;

X_{23} is the number of children;

X_{24} - material support;

X_{25} - working conditions;

X_{26} - drinking alcohol;

X_{27} - body mass index higher than 29.5;

X_{28} - violation of erectile function.

Scale for evaluation: 0-0,25 - unsatisfactory; 0,26-0,50 - satisfactory; 0,51-0,75 - good, 0,76-1,00 - excellent.

3. Integral indicator of male reproductive health (IIRH):

$$IIRH = 4,023272 - 0,0000536721 \cdot X_{31} - 0,314581 \cdot X_{32} - 0,0049278 \cdot X_{33} + 0,41907012 \cdot X_{34} - 0,59001237 \cdot X_{35} - 0,4433256 \cdot X_{36} - 0,512789 \cdot X_{37} - 0,384512 \cdot X_{38} - 0,2293522 \cdot X_{39},$$

where

X_{31} - the age of a man;

X_{32} - marital status; X_{33} - material support;

X_{34} - living and living conditions;

X_{35} - prostatitis in the history;

X_{36} - the first sexual contact;

X_{37} - the presence of bad habits;

X_{38} - nervous stress;

X_{39} - presence of STDs.

Scale for evaluation: 0-0.30 - low level; 0,31-0,70 - average level; 0,71-1,00 is a high level.

With the help of the constructed models, the prognosis of indicators characterizing the development of reproductive health disorders of men was carried out, taking into account the selected medical and social risk factors. The constructed models were tested in 72 people. At the same time, 41 people were diagnosed with reproductive health problems. Table IV presents the results of the verification of the model for predicting the

Table III. Significance of the components of the integral index of the state of reproductive health of men

Characteristic	Significance (weight)	Rank
Age	0,2346	1
The number of children in the past	0,2097	2
Frequency of sexual contacts	0,0929	6
Pathological forms of sperm	0,1507	3
Disproportion of leukocytes in sperm	0,1035	5
Presence of STDs in history	0,1167	4
Prostatitis in the history	0,0727	7
The body mass index is above 29.5	0,0192	8

Table IV. Results of verification of the prognostic model of development of reproductive health disorders in a man

Groups	The probability of reproductive function is predicted	
	>50 %	≤50 %
With a violation of fertility (n=41)	35 men (85,36%)	6 men (14,64%)
Without disturbance of fertility (n=31)	4 men (12,90%)	27 men (87,10%)

development of reproductive health in men, from which it is evident that 62 out of 72 cases received the correct prognosis (the probability of correct prediction was 86.1%), with the development of reproductive health disorders was not predicted in six out of forty-one cases (14.6%). The average absolute error in the model of prediction of the state of health of men with reproductive function disorders was 0.13, and for the model of IIRH prediction - 0.83. The obtained results confirm the accuracy of the models, which is quite sufficient for application in practice.

CONCLUSIONS

1. It is important for the family doctor to take into account the following medical and social characteristics of the reproductive health of males: the age of patients over 30 years of age, the presence of children in the past, the presence of harmful habits and harmful factors of production, prostatitis and STDs in history.
2. Spermatometric studies are useful for the detection of morphological characteristics of spermatozoa and the establishment of infertility.
3. The presence of disproportion of leukocytes in sperm with the development of infertility indicates their influence on the intimate mechanisms of maturation of sperm.
4. In order to comprehensively assess the reproductive health of men, the medical, social and spermatological data should be included in the calculation of male reproductive health integral indicators.
5. In the practice of a family doctor it is expedient to use prognostic models of reproductive health disorders for men not only with diagnostic but also for preventive purposes.

REFERENCES

1. Voronenko YV, Boyko AI, Goyda NG et al. Dydaktychni technologii vykladannya pytan reproduktyvnogo zdoroviya. Kyiv. Knyga plus. 2011.
2. Goyda NG, Matyucha LF, Slabkyy VG et al. Optymizatsiya pervynnoyi medyko-sanitarnoyi dopomogy naselennyyu Ukrayiny. Kyiv. 2010.
3. Gorpynchenko II. Muzhchina v XXI vyekye. Syeksologicheskiye i andrologicheskiye aspekty. Zdorovye muzhchiny. 2012;4:15–18.
4. Stahl PJ, Stember DS, Goldstein M. Contemporary Management of Male Infertility. Ann Rev Med. 2012;63:525–540.
5. Ryngach NO. Pokrashchennya reproduktyvnogo zdoroviya naselennya yak napryam polipshennya umov realizatsii ditorodnoyi aktyvnosti. Medix antiaging. 2010;3:46–50.
6. Goyda NG, Bisyarin OY. Vykorystannya danykh spetsialnogo sotsiologichnogo doslidzhennya yak instrumenta vplyvu na formuvannya i zberezheniya reproduktyvnogo zdoroviya Ukrainy. Zdoroviya natsii. 2011;2:82–89.
7. Tournaye H. Male factor infertility and ART. Asian J Androl. 2012;14 (1):103–108.
8. Gavrylyuk AM, Chopyak VV, Nakonechnyy AY, Kurpish M. Cholovichyy factor u patogenezi zhinochogo bezplidnya. Med Aspekty zdoroviya muzhchiny. 2011;8(49):5–12.
9. Povey AC, Stocks SJ. Epidemiology and trends in male subfertility. Hum Fertil (Camb). 2010;13 (4):182–188.
10. Shamrayev SN, Rutunskiy AI, Babyuk IA, Tszyetkova PD. Sovryemennyye protivoryechiya otsenki sostoyaniya eyakulyata u muzhchin. Zdoroviye muzhchiny. 2012;4:19–23.
11. Fisher JR, Hammarberg K. Psychological and social aspects of infertility in men: an overview of the evidence and implications for psychologically informed clinical care and future research. Asian J Androl. 2012;4 (1):121–129.
12. WHO laboratory manual for the examination of human sperm and semen-cervical mucus interaction. WHO, 4-th edn. Cambridge university press. 1999.

13. Dyemchenko AN. Disfunktsionalnaya hipofertilnost u muzhchin, novyeyshyye podchody k yeyo klassifikatsii, diagnostiky i terapii. *Novosti myeditciny i farmatsii*. 2004;13:16-18.
14. Syemyonov AV, Sotnikova NY. Narusheniye sootnosheniya subpopulatsiy limfotsytov v eyakulyate pri besplodii u muzhchin. *Meditinskaya Immunologiya*. 2007;9 (1): 91-96.
15. Arata de Bellabarba G, Tortolero I, Villarroel Vet al. Nonsperm cells in human semen and their relationship with semen parameters. *Arch Androl*. 2000;45:131 –136.
16. Chernyshova ML, Lyebyedyev VV, Osmanov EM, Chernyshov AV. Modelirovaniye i prognozirovaniye riska besplodiya u muzhchin i puti sovyershenstvovaniya myeditinskoy pomoshchi muzhchinam s narusheniyami reproduktivnogo zdoroviya. *Saratov. Indigo-IT*. 2010.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Serhii Yu. Tsiporenko

22 Svoboda av., 04215 Kyiv, Ukraine

tel. +380506498131

e-mail. tsiporenko@ukr.net

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ДІВЧАТ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ТІЛА

FUNCTIONAL STATE OF AUTONOMOUS REGULATION IN GIRLS OF REPRODUCTIVE AGE DEPENDING ON THE COMPONENT BODY COMPOSITION

Оксана П. Кентеш, Мар'яна І. Немеш, Ольга С. Паламарчук, Володимир П. Фекета, Юліанна М. Савка

КАФЕДРА ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ МЕДИЧНИХ ДИСЦИПЛІН, МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ №2, УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

Oksana P. Kentesh, Marianna I. Nemesh, Olga S. Palamarchuk, Volodymyr P. Feketa, Julianna M. Savka

DEPARTMENT OF BASIC MEDICAL SCIENCES, MEDICAL FACULTY № 2, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: На сьогоднішній день немає чітких даних щодо взаємозв'язку між індексом маси тіла (ІМТ), вмістом загального жиру (ВЗЖ), вмістом вісцерального жиру (ВВЖ), вмістом безжирової маси (ВБМ) з показниками автономної нервової системи (АНС).

Мета: Виявити залежність між показниками функціонального стану АНС та показниками складу тіла у дівчат репродуктивного віку.

Матеріали і методи. В дослідженні взяло участь 34 дівчини віком від 18-25 років. Вимірювання маси тіла, ІМТ та показників компонентного складу проводилося з використанням аналізатору складу тіла Tanita BC-601. Функціональний стан АНС визначали за допомогою аналізу ритмограми варіабельності серцевого ритму (ВСР) у фоновому записі (тривалістю 5 хв.). Реєстрацію ритмограми проводили за допомогою комп'ютерного апаратного комплексу "КАРДІОЛАБ" (ХАІ-МЕДИКА, Україна). Результати були статистично опрацьовані за допомогою програми Minitab 17.

Результати: В ході досліджень визначено структуру вихідного вегетативного тону нервової системи у дівчат репродуктивного віку на основі кардіоінтервалографії. Виявлено залежність складових маси тіла від активності АНС. Встановлено, що дівчатам з дисбалансом АНС, який проявляється у вигляді зниження ВСР та парасимпатичної активності, а також одночасним зростанням активності симпатичної нервової регуляції та центральних нейрогуморальних впливів, притаманне збільшення ІМТ, ВЗЖ та ВВЖ, зменшення ВБМ.

Висновки: Зміни ВСР слід вважати потенційними маркерами порушення обміну речовин, з подальшим виникненням ожиріння та ряду небажаних з ним станів. Тому, оцінка функціонального стану АНС за даними ВСР при порушенні співвідношення складових компонентів маси тіла дозволить оптимізувати профілактичні та лікувальні заходи, спрямовані як на нормалізацію вихідного вегетативного тону, так і на нормалізацію ваги тіла та параметрів його складу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: автономна нервова система, варіабельність серцевого ритму, компонентний склад тіла, вегетативний тонус, вегетативна дисфункція.

ABSTRACT

Introduction: Today there is no data on the relationship between body mass index (BMI), total body fat (TBF), visceral fat content (VFC), and the nonfat mass (NFM) content with ANS indices.

The aim: To reveal the relationship between the indicators of the functional state of the ANS and body composition.

Materials and methods: The subject of this study were 34 young women with age from 18 to 25. The weight and the indices of body composition were measured by body-analyzer Tanita BC-601. The functional state of the ANS was measured by "CARDIOLAB".

Results: The results show the dependence of the components of the body mass on the activity of the ANS. It has been established that girls with an anxiety disorder, which manifests themselves in the form of lowering the cardiac rhythm variability (HRV) and parasympathetic activity, as well as the simultaneous growth of activity of sympathetic nervous regulation and central neurohumoral influences, is characterized by an increase in BMI, TBF and VFC, and a decrease in NFM.

Conclusions: Changes in HRV should be considered as potential markers of metabolic disturbances, with the subsequent occurrence of obesity. The estimation of the functional state of the ANS according to the data of the HRV in case of disturbance of the ratio of the constituents of the body mass components will allow to optimize medical approaches for normalization of the vegetative tone and body weight with its composition parameters.

KEY WORDS: autonomic nervous system, heart rhythm variability, component body composition, autonomic dysfunction.

ВСТУП

Впродовж останніх років з'ясовано, що практично не існує таких патологічних станів, розвиток яких не був би пов'язаний із розладами автономної нервової системи (АНС) [1,2]. Адже, саме завдяки балансу між симпатичним та парасимпатичним відділами АНС та гуморальними впливами, які контролюють функції всіх внутрішніх органів, забезпечується гомеостаз організму, а також - адаптаційні та компенсаторні реакції в процесі життєдіяльності, сприяючи у такий спосіб самозбереженню індивіда [3]. Порухення рівноваги між цими ланками регуляції, призводить до зниження пристосувальних можливостей організму внаслідок вегетативної дисфункції, яка, у свою чергу, призводить до зриву механізмів регуляції функціональних систем і виникнення патологічних процесів у різних органах та системах. Особливо негативні наслідки для здоров'я людей мають відхилення у діяльності серцево-судинної, ендокринної, дихальної та травної систем [1,4]. Водночас, у зв'язку з погіршенням екологічної ситуації та зростанням рівня стресу протягом останнього десятиріччя спостерігається значне збільшення кількості людей зі зниженими пристосувальними можливостями організму [3,5]. Важливість вивчення змін АНС диктується високою ймовірністю зв'язку між підвищенням симпатичної активності та/або зниженням парасимпатичної активності, з одного боку, і - захворюваністю і смертністю - з іншого боку [6,7].

Аналіз останніх досліджень та публікацій вказує на те, що кожному з конституційних типів будови тіла властиві специфічні особливості функціонування нервової, гуморальної, серцево-судинної та імунної систем [1,8,9]. Не дивлячись на це, на сьогоднішній день не існує чітких даних щодо зв'язку між індексом маси тіла (ІМТ), вмістом загального жиру (ВЗЖ), вмістом вісцерального жиру (ВВЖ), вмістом безжирової маси (ВБМ) та показниками АНС. Тому, вивчення їх взаємозв'язків при різному вихідному тонусі АНС - має прогностичне значення, оскільки дозволить діагностувати донозологічні стани та дасть можливість глибше зрозуміти етіологічні та патогенетичні особливості вегетативних дисфункцій.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити залежність між показниками функціонального стану АНС та показниками складу тіла у дівчат репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 34 особи жіночої статі віком від 18 до 24 років: 4 симпатотоніків (1-а група), 20 - еутоніки (2-а група), 10 - парасимпатикотоніків (3-а група). Середній вік обстежуваних дівчат склав $20,1 \pm 2,2$ роки. Усі учасники обстеження не пред'являли скарг на стан здоров'я.

Функціональний стан АНС визначали за допомогою аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) у фоновому записі ритмограми (тривалістю 5 хв.). Технологія

аналізу ВСР заснована на вимірі часових інтервалів між R-зубцями моніторної електрокардіограми у 2-му стандартному відведенні (R-R-інтервалів), побудові динамічного ряду кардіоінтервалів (кардіоінтервалограми) і подальшому її аналізу математичними методами. Реєстрацію ритмограми проводили за допомогою комп'ютерного апаратного комплексу «КАРДІ-ОЛАБ» (Національний аерокосмічний університет ім. М.Є.Жуковського «Харківський авіаційний інститут» м.Харків, Україна).

Оцінка ВСР проводилася за стандартними протоколами з обчисленням часових та спектральних параметрів відповідно до Міжнародних стандартів виміру, фізіологічної інтерпретації та клінічного використання, що розроблені робочою групою Європейського товариства кардіології та Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [10].

Вивчалися часові характеристики серцевого ритму: показники загальної варіабельності серцевого ритму (RRNN — середній RR інтервал; SDNN — стандартне відхилення всіх RR інтервалів), показники активності парасимпатичної АНС (RMSSD — квадратний корінь середнього значення квадратів різниць довжин послідовних RR інтервалів, pNN50 — відсоток сусідніх RR інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс.). При спектральному аналізі ВСР використовувалися такі параметри: TP — загальна потужність, VLF — потужність спектра дуже низьких частот (центральні нейрогуморальні впливи), LF — потужність спектра низьких частот (симпатична АНС), HF — потужність спектральних високих частот (парасимпатична АНС), LF/HF — вегетативний баланс або симпатико-парасимпатичний індекс. Додатково розраховувався відсотковий вклад частотних компонентів спектру в TP (VLF%, LF%, HF%).

Окрім стандартних показників, визначали також: індекс централізації (IC), що відображає співвідношення між автономним і центральним контурами регуляції серцевого ритму, індекс напруженості регуляторних систем (IS), який характеризує ступінь централізації управління ритмом серця, в основному, активність симпатичного відділу АНС. IS у здорових людей зростає до 300 – 500 одиниць при емоційному стресі і фізичній роботі, а у людей старшого віку він зростає навіть у стані спокою, відображаючи зменшення резервних можливостей організму.

Тип вихідного вегетативного тонусу визначали на підставі значень показників TP та HF. Критеріями нормотонії (ейтонії) вважали діапазон TP - від 1100 до 3100 мс² та HF від 240 до 990 см². Якщо досліджувані показники HF і TP були менші за нижні межі цих значень, то вегетативний баланс оцінювався, як симпатотонічний. У разі перевищення показниками верхньої межі - як ваготонічний.

Вимірювання маси тіла, а також визначення таких параметрів, як відсотковий вміст загального жиру (ВЗЖ, %), вміст вісцерального жиру (ВВЖ, од.) та вміст безжирової маси (ВБМ, %), проводилося за допомогою аналізатору складу тіла TANITA BC-601 (Японія). В нормі ВБМ для

Таблиця І. Показники варіабельності серцевого ритму у дівчат репродуктивного віку з різним вихідним тонусом АНС, (М±m).

Показники	Показники варіабельності серцевого ритму			
	1-а група, симпатотоніки n=4	2-га група, нормотоніки n=20	3-а група, ваготоніки n=10	p
	Загальний рівень регуляції ВСР			
SDNN, мс	25,500±5,260	45,750±6,735	71,200±10,654	0,001
CV, %	4,000±0,816	5,950±1,191	8,200±1,549	0,001
TP, мс2	616±217	1983±607	5203±1976	0,001
BAP, мс	134,75±19,64	222,35±34,87	264,80±34,89	0,001
mRR	676,00±49,79	780,20±69,52	898,20±102,79	0,001
HR	89,000±6,683	77,450±7,529	67,600±7,961	0,001
HRV Ti	7,250±0,957	11,500±2,351	15,500±2,635	0,001
Активність симпатичної АНС				
LF, мс2	306,0±102,5	680,8±306,5	1577,0±910,6	0,001
AMo, %	64,500±15,927	42,700±8,492	30,100±5,021	0,001
LF norm, %	75,00±11,28	50,50±11,55	41,70±11,41	0,001
Активність парасимпатичної АНС				
RMSSD, мс	17,50±3,70	38,30±7,73	70,50±14,74	0,001
pNN50, %	1,50±0,58	17,95±9,37	46,40±13,21	0,001
HF, мс2	115,5±78,6	624,8±158,1	2207,2±1088,6	0,001
HFnorm, %	25,00±11,28	49,50±11,55	58,30±11,41	0,001
Активність вищих регуляторних систем				
VLF, мс2	183,0±120,9	639,6±326,2	1280,6±483,2	0,001
Симпато – парасимпатичний баланс				
LF/HF	3,1600±1,2305	1,1340±0,5195	0,7790±0,3673	0,001
IC	5,817±3,079	2,214±0,918	1,462±0,584	0,001
IB (SI)	389,50±172,70	136,15±60,36	67,90±25,04	0,001
Стан регуляторних систем				
ПАРС	5,500±1,291	2,050±1,395	1,800±0,919	0,001
Відсотковий вклад частотних компонентів спектру в TP				
VLF %	30,22±12,09	31,87±10,33	26,82±8,70	0,443
LF, %	51,800±9,794	34,415±9,156	30,510±9,594	0,002
HF, %	18,000±10,049	33,710±9,710	42,710±10,313	0,001

жінок віком від 16-39 років складає від 65% до 79,9%, ВБМ > 80% - характерний для жінок, що займаються фізичними тренуваннями. ВЗЖ для жінок віком від 16-39 років в нормі становить – 21-32%, ВЗЖ у межах 33-35% - надмірний вміст загального жиру, ВЗЖ >35 % - розцінюється як ожиріння. Показники вісцерального жиру в нормі знаходяться у межах 1-4 од., інтервал від 5-8 од. - вважається допустимим рівнем, 9 і більше одиниць – ожиріння.

ІМТ розраховувався за формулою $IMT = \frac{kg}{m^2}$. Його норма складає від 18,5-25 kg/m^2 . Показник нижче 18,5 kg/m^2 розцінюється, як дефіцит маси тіла, значення в межах від 25 до 30 kg/m^2 – як надмірна вага, більше 30 kg/m^2 – як ожиріння.

Статистичне опрацювання результатів проводили за допомогою програми Minitab17 з використанням

непараметричних методів (ANOVA), Т-тест Стюдента для двох незалежних вибірок та кореляційного аналізу (за Пірсоном).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При розподілі дівчат на групи, в залежності від вихідного тону активності АНС, виявлено, що більшість показників ВСР між групами статистично значимо відрізняються. Це показує на високу інформативність використання критеріїв ВСР для з'ясування ведучого типу регуляції.

У структурі вихідного вегетативного тону переважали дівчата з ейтонією (58,8%). Частка осіб із ваготонією становила 29,4%, а із симпатикотонією – 11,8 %.

Таблиця II. Склад тіла дівчат в залежності від вихідного вегетативного тону, ($M \pm m$).

Показники	Показники складу тіла			p
	1-а група, симпатотоніки n=4	2-а група, нормотоніки n=20	3-а група, ваготоніки n=10	
ІМТ, кг/м ²	28,550±5,273	21,405±2,707	23,700±3,786	0,002
ВЗЖ, %	33,075±3,805	25,025±6,402	28,190±5,913	0,052
ВВЖ, од.	4,250±2,872	1,800±1,642	2,600±1,713	0,055
ВММ, %	63,450±3,852	71,185±6,000	67,270±6,647	0,046

Аналізуючи показники ВСР у групах, виявлено, що у симпатотоніків реєструються найбільш низькі показники, які характеризують загальний рівень регуляції ВСР відносно осіб з еутонічним та ваготонічним типами вегетативної регуляції SDNN, мс ($p < 0,001$), CV, % ($p < 0,001$), VAR, мс ($p < 0,001$), mRR ($p < 0,001$), HRVTi ($p < 0,001$), TP ($p < 0,001$).

Симпато-вагальний індекс (LF/HF), IC та IB (SI), які характеризують співвідношення симпатичних і парасимпатичних впливів на ритм серця у групах дівчат також статистично значимо відрізнялися: LF/HF ($p < 0,001$), IC ($p < 0,001$), IB (SI), ($p < 0,001$). Найбільшими вони були у 1-й групі.

Аналіз розподілу потужностей у спектрах ритмограм у фоновому записі виявив відмінності між групами обстежуваних. У дівчат симпатотоніків спостерігалося зростання абсолютного значення VLF % ($p < 0,443$), однак це зростання не є статистично значимим та вірогідне зростання LF, % ($p < 0,002$), і вірогідне зменшення HF, % ($p < 0,001$) порівняно з іншими групами.

Аналіз компонентних складових маси тіла у групах із різним вегетативним тонусом, виявив статистично значиму різницю за рядом показників.

В ході проведених досліджень встановлено, що серед осіб нормотоніків та парасимпатикотоніків всі складові компоненти тіла знаходяться у межах вікової норми. При їх порівнянні виявлено різницю між даними групами за абсолютними значеннями, однак ця різниця не є статистично значимою: ІМТ ($p < 0,111$), ВЗЖ ($p < 0,195$), ВВЖ ($p < 0,238$), ВММ ($p < 0,136$). Більш оптимальні значення компонентів складу тіла спостерігалися у групі нормотоніків.

Вегетативний дисбаланс, що проявляється симпатикотонією, у визначеному контингенті дівчат, супроводжувався значним зростанням деяких компонентів маси тіла, та перевищенням їх вікових норм. Зокрема, у них виявлено вірогідно більший ІМТ ($p < 0,002$) та вірогідно менший ВММ ($p < 0,046$), порівняно з дівчатами еутоніками та парасимпатиками. Крім того, у даній групі дівчат, є тенденція до збільшення ВЗЖ ($p < 0,05$) та ВВЖ ($p < 0,055$). Всі показники даної групи перевищують допустимі вікові межі.

В ході аналізу кореляційних зв'язків між компонентами складу тіла та показниками ВСР, у дівчат репродуктивного віку встановлено, що між собою корелюють ІМТ та LFnorm, % ($r = 0,3605$, $p < 0,036$), ІМТ та HFnorm, % ($r = -0,3605$, $p < 0,036$), ІМТ та LF/HF

($r = 0,3697$, $p < 0,031$), ІМТ та IC ($r = 0,3395$, $p < 0,050$); ВЗЖ та LFnorm, % ($r = 0,3681$, $p < 0,03$), ВЗЖ та HFnorm, % ($r = -0,3681$, $p < 0,032$), ВЗЖ та LF % ($r = 0,4567$, $p < 0,007$); ВММ та LF % ($r = -0,3917$, $p < 0,022$).

Це означає, що зі збільшенням ІМТ та ВЗЖ в організмі відбувається посилення симпатичної регуляції з боку АНС та пригнічення парасимпатичної активності. І навпаки, при збільшенні ВММ спостерігається зростання впливу парасимпатичного відділу АНС і зменшується вплив симпатичної ланки АНС. Між іншими показниками ВСР з показниками складу тіла статистично значимі зв'язки були відсутні.

Отримані нами дані свідчать про те, що вегетативний дисбаланс, спричинений домінуванням симпатичного відділу АНС, у практично здорових дівчат, формує функціональні відхилення з боку регуляторних систем, які на нашу думку, призводять до підвищення ІМТ, ВЗЖ та ВВЖ та зменшення ВММ. За даними деяких авторів, зниження SDNN свідчить про виражену регуляторну активність вищих вегетативних центрів гіпоталамо-гіпофізарного рівня, що призводить до постійного високого напруження функціональних резервів та зниження активності автономного регуляторного контуру. Крім того, багатьма дослідженнями доведено, що при зростанні симпатичного впливу АНС та зниженні резервних можливостей організму, що спостерігається у стані підвищеного напруження, відбувається зменшення показника TP, який відображає сумарну активність вегетативного впливу на серцевий ритм [5,11]. Навпаки, для людей з ваготонічним типом вегетативної регуляції, характерний енергетично економний характер функціонування, який забезпечує високу стійкість до впливу екстремальних факторів та зростання показника TP. Тому, висока лабільність центральних та периферичних відділів АНС та незбалансованість її ланок призводить на ранніх етапах до порушення обміну речовин та гормональної перебудови, що в подальшому є підґрунтям розвитку патологічних процесів у органах та системах, які погіршують якість та тривалість життя. Таким чином, знайдена нами залежність між компонентами маси тіла та вихідним тонусом АНС узгоджується із раніше проведеними дослідженнями.

Так, у групі дівчат симпатотоніків спостерігається зменшення ВММ, що може бути пов'язано із тривалим підвищенням м'язової симпатичної активності, яке, в свою чергу, призводить до зменшення капілярної мережі м'язів та кількості повільних м'язових волокон, які є

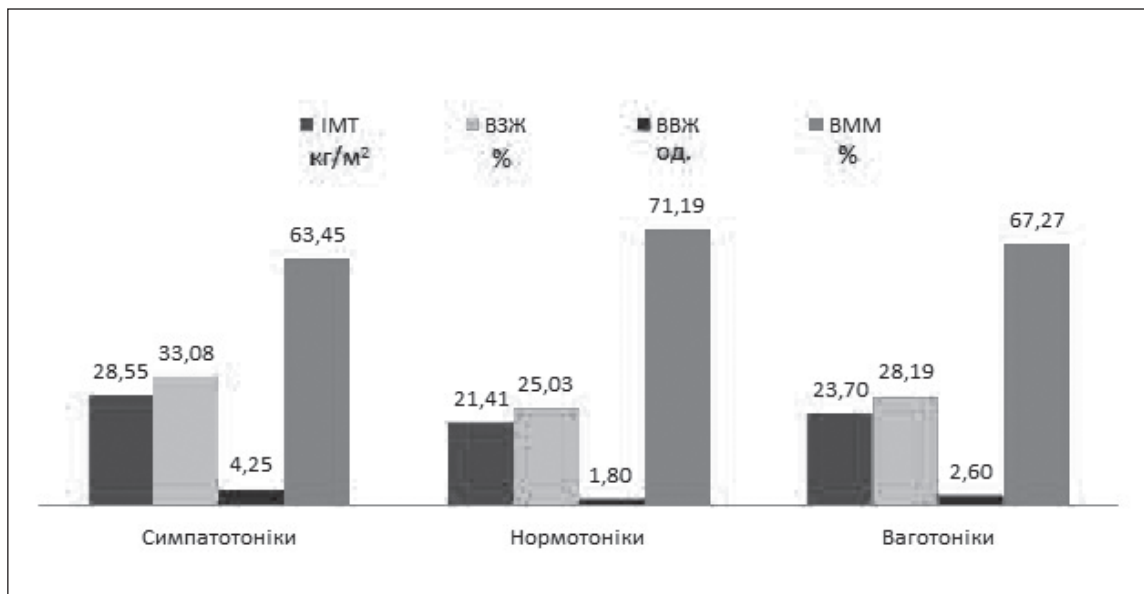


Рис. 1. Компоненти складу тіла дівчат в залежності від вихідного вегетативного тону.

головним споживачем глюкози в організмі [5]. Зменшення споживання глюкози м'язами, призводить до виникнення гіперглікемії та компенсаторної гіперінсулінемії, з подальшим розвитком інсулінорезистентності та виникнення вадового кола в організмі [12]. Окрім того, симпатикотонія супроводжується постійним виділенням адреналіну, який впливає на вуглеводний обмін, в результаті зменшується чутливість тканин до інсуліну, яка є причиною зменшення утилізації глюкози тканинами та виникнення гіперглікемії, з подальшим її конвертуванням у жири [13,14]. Функціональна гіперактивація вищих регуляторних механізмів, у тому числі центральних відділів симпто-адреналової системи, в результаті патологічної активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі призводить до підвищеної секреції кортизолу, що обумовлює вторинну вегетативну дисфункцію та ожиріння [5]. Враховуючи ці дані, можна говорити, що саме із зростанням впливу центральних відділів регуляції та зменшенням активності автономного регуляторного контуру може бути пов'язане зростання ВЗЖ та ВВЖ, яке спостерігається у групі дівчат симпатотоніків. Зростання цих показників, в подальшому, ймовірно призведе до ожиріння та появи з ним ряду патологічних станів у організмі, а саме: атеросклерозу, цукрового діабету II типу, артеріальної гіпертензії, ендокринної та гепато-біліарної патології, метаболічного синдрому, подагри, тощо [5].

ВИСНОВКИ

1. Визначення типу вегетативної регуляції (ваго-, нормо-, симпатотонія) має прогностичне значення пов'язане з специфічними особливостями функціонування нервової системи. Окрім цього, воно дозволить провести діагностику вегетативного забезпечення на ранній доклінічній стадії, оцінити вегетативний резерв і прогноз, оптимізувати лікування з урахуванням характеру змін автономної регуляції.

2. Дисбаланс АНС, який супроводжується зниженням показників, що відображають загальний рівень регуляції ВСР та парасимпатичної активності, при відносному зростанні активності симпатичного відділу АНС та центральних нейрогуморальних впливів, доцільно використовувати в якості прогностичного маркера доклінічного порушення обміну речовин.
3. ВСР можна використовувати в якості методу об'єктивного контролю ефективності заходів, спрямованих на нормалізацію ваги тіла та параметрів його складу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Skyba O.O. Patohenetychni osoblyvosti formuvannia vehetatyvnykh dysfunktsii u pidlitkiv zalezno vid yikh morfolohichnoho status. Visnyk. Dnipropetrovskoho universytetu. Biolohiia, medytsyna. 2017;1(8):46-50.
2. Messina G, De Luca V, Viggiano A et al. Autonomic nervous system in the control of energy balance and body weight: personal contributions. Neurology research international. 2013;2013:1-5.
3. Maidanyk V.H. Anato-mo-fiziolo-hichni osoblyvosti vehetatyvnoi nervovoi systemy. Smiian O.I., Bynda T.P. ta inshi. Vehetatyvni dysfunktsii u ditei: navchalno-metodychni posibnyk dlia studentiv VMNZ IV rivnia akredytatsii, likariv-interniv i likariv-sluhkhachiv zakladiv (fakultetiv) pislidiplomnoi osvity. Sumy: Sumskiy derzhavnyi universytet; 2014, s.13-18.
4. Grosu V. The research of parameters of cardiac rhythm variability of arterial hypertension in children and adolescents. Romanian Journal of Medical Practice. 2014;9(4):264-271.
5. Hromnatska N.M. Suchasni pohliady na dysfunktsiiu avtonomnoi nervovoi systemy yak patohenetychni chynnyk rozvytku metabolichnoho syndromu u ditei. Sovremennaia pedyatriia. 2014;7(63):41.
6. Vyzyr V.A., Voloshyna Y.N. Sutochnnye rytmy arterialnoho davleniia y ykh patohenetycheskye osobennosti na raznykh stadiakh hypertonycheskoi bolezni. Such. med. tekhnologii. 2011;10(2):77-80.
7. Cherkas A., Yatskevych O. The amplitude of heart rate oscillations is dependent on metabolic status of sinoatrial node cells. OA Medical Hypothesis. 2014;2(1):1-8.

8. Koenig J, Jarczok MN, Warth M et al. Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability – a replication using short term measurements. The Journal of Nutrition, Health and Aging. 2014;18(3):300-302.
9. Schoen FJ. Morphology, clinicopathologic correlations, and mechanisms in heart valve health and disease. Cardiovascular Engineering and Technology. 2016;9(348):1–15.
10. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. 1996;93:1043-1065.
11. Yshekov AN, Mosiahyn YH. Dynamika pokazatelei kardiorespyratornoj systemy u studentov pry adaptatsyy k normobarycheskoi hypoksycheskoi hypoksyy na Evropeiskom Severe Rossyy. Ekologiya cheloveka. 2009;(1):38-42.
12. Miller JA. Impact of hyperglycemia on the renin angiotensin system in early human type I diabetes mellitus. Journal of the American Society of Nephrology. 1999;10(8):1778-1785.
13. Teleki YaM. Riven hliukozy, insulinu, S-peptydu u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen iz suputnim khronichnym pankreatytom. Problemy ekologichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunolohii. 2009;(1-2):363-370.
14. Cherkas A, Yatskevych O. The amplitude of heart rate oscillations is dependent on metabolic status of sinoatrial node cells. OA Med Hypothesis. 2014;2(1):8.

Робота є продовженням попередніх досліджень, які проводилися в рамках науково – дослідної програми “Корекція функціонального стану автономної нервової системи у хворих з вегетативними дисфункціями за допомогою діафрагмального дихання в режимі біологічного зворотнього зв'язку” (№ Державної реєстрації 0115U005223, термін виконання 2015 – 2018 рр.)

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Кентеш Оксана Павлівна

вул. Набережна Незалежності 24, кв.4, 88000 Ужгород, Україна,
тел.: +380993275646

e-mail: oksanakentesh@gmail.com

Надіслано: 20.02.2018

Затверджено: 10.04.2018

VALUES OF THE SYSTEMIC IMMUNITY IN PATIENTS SUFFERING FROM ACNE WITH DIFFERENT CLINICAL COURSE

ANALIZA POZIOMU ODPORNOŚCI U PACJENTÓW Z TRĄDZIKIEM O RÓŻNYM PRZEBIEGU KLINICZNYM

Marianna O. Dashko, Orysa O. Syzon, Ulyana V. Fedorova

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Acne is chronic recurrent dermatosis, one of the essential skin inflammation in the structure of dermatological pathology, especially in young people of working age, often caused by persistent cicatricial changes in the skin, and affecting negatively the psychoemotional state of patients, their quality of life and working capacity. It has been established by today that the pathogenesis acne is complex and multifactorial, and the changes of immune reactivity of the organism play an important role in its clinical course development.

The aim of the article is to determine and analyze the values of the systemic immunity in patients suffering from acne with different clinical course.

Materials and methods: 128 patients with acne aged from 18 to 35, among which 74 women (57,8 %) and 54 men (42,2 %) were observed. According to the clinical criteria, 26 patients (20,31%) were diagnosed with comedonal form of acne, 40 patients (31,25%) had papules, 10 people (7,81%) – papular-pustular acne, 29 of the observed (22,65%) had pustules, 9 patients (7,03%) suffered from acne conglobata, and 14 patients (10,94%) were diagnosed with post-acne. The control group consisted of 34 practically healthy people (donors) of the same age.

Results: Consequently, most of the patients with acne had varying degrees of changes in rates of systemic immunity – the likely reduction in relative and absolute number of total lymphocytes, T-lymphocytes and their subpopulations against the growing number of B lymphocytes and the level of IgM and IgG, which generally indicates the formation in these patients secondary immunodeficiency state of T-link intensified by activation of humoral immunity in response to the development of skin inflammation. The most significant changes in rates of systemic immunity with the depletion of T-cell immunity were found in patients with papular-pustular and pustular acne, and still more significant – in patients with acne conglobate, which justifies differentiated treatment by immunomodotropic drugs for these patients.

Conclusion: In patients with acne, changes in systemic immunity indexes that indicate the formation of secondary immunodeficiency state T-cell link, amid an adequate humoral immunity have been found. Relationship between the causes of changes of systemic immunity has been established.

KEY WORDS: acne, systemic immunity, clinical course

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 297-300

INTRODUCTION

Acne is chronic recurrent dermatosis, one of the essential skin inflammation in the structure of dermatological pathology, especially in young people of working age, often caused by persistent cicatricial changes in the skin, and affecting negatively the psychoemotional state of patients, their quality of life and working capacity [1,2]. It has been established by today that the pathogenesis acne is complex and multifactorial, and the changes of immune reactivity of the organism play an important role in its clinical course development [3,4,5]. The high level of acne incidence, the tendency to a chronic course of formation of resistance to treatment, frequent cases of development of deep forms determine the important medical and social significance of the problem. [2,6,7,8] However, the information about the immune system in these patients is often ambiguous and contradictory – it is often recorded as manifestation of increased immune activity and the formation of secondary immunodeficiency state, which may contribute to chronic dermatoses and their resistance to standard therapy

tools [9,10,11,12]. In this regard, the urgent task of modern dermatology is to establish the nature of changes of systemic immunity in patients with acne with different clinical course in order to clarify the pathogenetic factors and develop differentiated methods of treatment.

THE AIM

The Objective of the article is to determine and analyze the values of the systemic immunity in patients suffering from acne with different clinical course.

MATERIALS AND METHODS

128 patients with acne aged from 18 to 35, among which 74 women (57,8 %) and 54 men (42,2 %) were observed. They had been selected for the study according to the following criteria: clinical signs of acne, age 18+, absence of chronic somatic diseases or their exacerbations at the moment of the study.

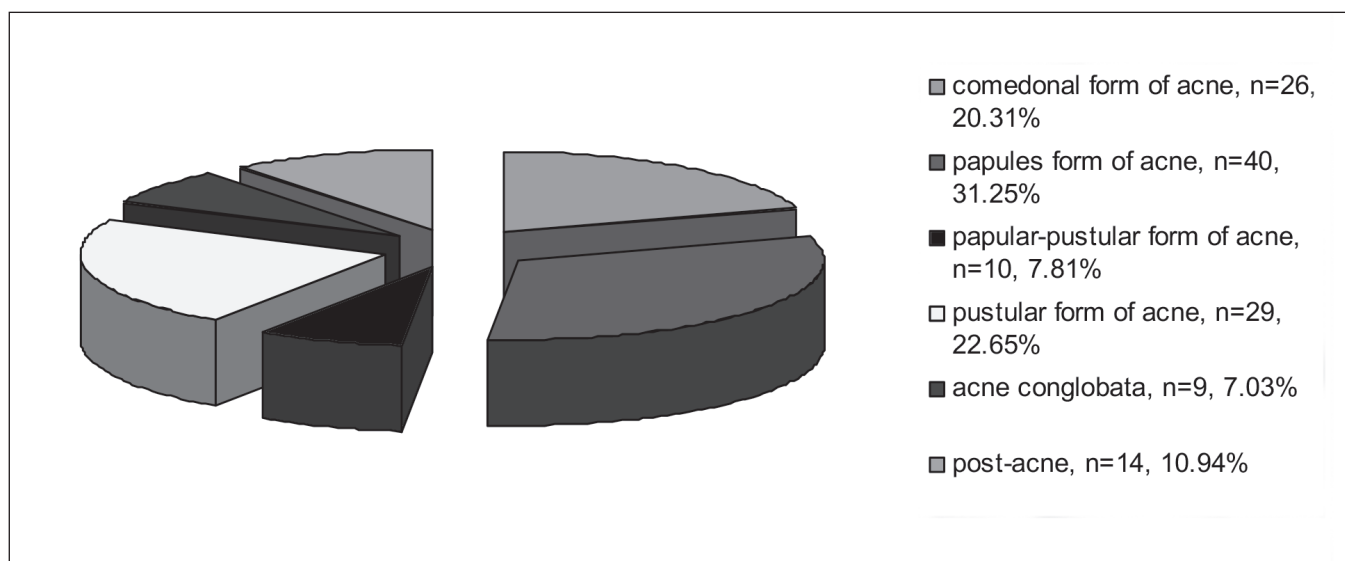


Fig. 1. Distribution of patients according to the clinical criteria.

According to the clinical criteria (figure 1), 26 patients (20,31%) were diagnosed with comedonal form of acne, 40 patients (31.25%) had papules, 10 people (7.81%) –papular-pustular acne, 29 of the observed (22.65%) had pustules, 9 patients (7.03%) suffered from acne conglobata, and 14 patients (10.94%) were diagnosed with post-acne. The control group consisted of 34 practically healthy people (donors) of the same age.

To provide proper assessment of systemic immunity in patients with acne, we determined the following: total and relative number of T-lymphocytes (CD3+), T-helpers (CD3+CD4+) and T-suppressor lymphocytes (CD3+CD8+), the number of B lymphocytes (CD19+), applying monoclonal antibodies by indirect immunofluorescence to cell surface antigens and serum of (Ig) immunoglobulins of class M, G, A according to the known method. Statistical analysis of the results of research was carried out by the methods of statistical analysis using the computer program Statistica 7.0, the probable average difference was considered at $p < 0,05$.

RESULTS AND DISCUSSION

In determining the indices of systemic immunity in patients with acne, there were established their probable changes which indicate the development of secondary immune deficiency in these patients, by T-cell population mainly, as well as a disturbance of absolute number of total lymphocytes, T-helper ones (with CD3 + CD4+) and T suppressor (with CD3 + CD8+) lymphocytes, while the most significant changes in these parameters were established in patients with moderate and severe acne with chronic and deep forms [13,14].

While determining the indicators of the systemic immunity in 128 patients with acne, we established their probable ($p < 0,001$) changes, as compared with the indicators for patients in the control group (Table I):

decrease in relative and absolute number of total lymphocytes pool – by 20,4 % ($28,9 \pm 0,69$ %, in the control group – $36,3 \pm 0,91$ %) and by 21,2 % ($1,90 \pm 0,051$ G/l (this index marks giga-/ liter) in the control group – $2,41 \pm 0,10$ G/l), T-lymphocytes (CD3+) – by 19,2 % ($47,1 \pm 1,33$ %, in the control group – $58,3 \pm 1,09$ %) and 33,7 % ($0,955 \pm 0,033$ G/l in the control group – $1,44 \pm 0,082$ G/l), T-helpers (CD3+CD4+) lymphocyte subpopulations – accordingly by 11,7 % ($33,1 \pm 0,34$ %, in the control group – $37,5 \pm 0,91$ %) and by 22,9 % ($0,613 \pm 0,022$ G/l in the control group – $0,796 \pm 0,054$ G/l), and the relative number of T-suppressors (CD3+CD8+) lymphocytes – by 13,9 % ($18,5 \pm 0,15$ %, in the control group – $21,5 \pm 0,93$ %) against the backdrop of increasing relative and absolute number of B lymphocytes (CD19+) – by 14,3 % ($25,6 \pm 0,30$ %, in the control group – $22,4 \pm 0,81$ %) and 35,2 % ($0,488 \pm 0,014$ G/l in the control group – $0,360 \pm 0,020$ G/l) and IgM levels – by 25,7 % ($1,81 \pm 0,047$ G/l in the control group – $1,44 \pm 0,06$ G/l) and IgG – by 40,4 % ($13,3 \pm 0,25$ G/l in the control group – $9,49 \pm 0,34$ G/l).

The analysis of systemic immune system indexes in patients with acne, taking into account its different the clinical form and depth of skin lesions presented in the table, has showed that in patients with comedonal form of acne there is a decrease in the relative amount of the total pool of lymphocytes by 10,5 %, $p < 0,05$, with papular form of acne – by 13,7 %, $p < 0,01$, a decrease in the relative and absolute amount of T-lymphocytes (with comedonal form – by 8,5 % and by 21,5 %, $p < 0,01$, with papular form – by 7,5%, $p < 0,001$ and by 20,1 %, $p < 0,01$, with post-acne – by 12,0 %, $p < 0,001$ and by 18,7 %, $p < 0,05$), the relative amount of T-helpers (CD3+CD4+) with comedonal form of acne – by 9,9 %, $p < 0,001$, with papular form – by 6,24% and with post-acne – by 8,1%, $p < 0,05$ and absolute amount of B lymphocytes (with comedonal form – by 29,4 %, with papular form – by 35,7 %, and with post-acne – by 47,4 %, $p < 0,001$.

Table I. Values of the systemic immunity in patients suffering from acne with different clinical course

Values, units	Control group n=34	Comedonal form of acne n ₁ =26	Papular acne n ₂ =40	Papular-pustular acne n ₃ =10	Pustular acne n ₄ =29	Acne conglobata n ₅ =9	Post-acne n ₆ =14
Lymphocytes, %	36,3± 0,912	32,5± 1,12*	31,6±1,22** p ₁₋₂ >0,05	24,4±1,13*** p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,01	23,8±1,29*** p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₄ >0,05	19,1±0,707*** p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,01 p ₄₋₅ >0,05	31,4±0,845*** p ₁₋₆ >0,05 p ₂₋₆ <0,001 p ₂₋₆ >0,05 p ₄₋₆ <0,01 p ₅₋₆ <0,001
Lymphocytes, G/l	2,41± 0,10	2,04± 0,042*	2,18±0,060* p ₁₋₂ >0,05	1,24±0,062*** p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	1,29±0,041*** p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ >0,05	1,58±0,049*** p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,001	2,22±0,042*** p ₁₋₆ >0,05 p ₂₋₆ >0,05 p ₃₋₆ <0,001 p ₄₋₆ <0,01 p ₅₋₆ <0,001
CD 3+ (T-lymphocytes) %	58,3± 1,09	53,3± 0,492***	53,9±0,373*** p ₁₋₂ >0,05	44,1±0,676*** p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	49,1±0,608*** p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	41,4±0,719** p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,05 p ₄₋₅ <0,001	51,4±0,527*** p ₁₋₆ <0,05 p ₂₋₆ <0,001 p ₃₋₆ <0,001 p ₄₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,001
CD 3+ (T-lymphocytes) G/l	1,44± 0,082	1,13± 0,025**	1,15±0,049** p ₁₋₂ >0,05	0,546±0,031*** p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	0,948±0,046*** p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,01 p ₃₋₄ <0,001	0,654±0,025*** p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,05 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,01	1,17±0,027* p ₁₋₆ >0,05 p ₂₋₆ <0,001 p ₃₋₆ >0,05 p ₄₋₆ <0,001 p ₅₋₆ <0,001
CD3+CD 4+ (T-helpers) %	37,5± 0,912	33,8± 0,202***	35,2±0,289* p ₁₋₂ <0,001	27,3±0,577*** p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	31,0±0,438*** p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	25,0±0,539*** p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,01 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,001	34,2±0,352* p ₁₋₅ >0,05 p ₂₋₆ >0,05 p ₃₋₆ <0,001 p ₄₋₆ <0,001 p ₅₋₆ <0,001
CD3+CD4+ (T-helpers), G/l	0,796± 0,054	0,73± 0,015	0,768±0,024 p ₁₋₂ >0,05	0,339±0,014* p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	0,622±0,015** p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	0,399±0,019*** p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,05 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,001	0,760±0,018 p ₁₋₅ >0,05 p ₂₋₆ >0,05 p ₃₋₆ <0,001 p ₄₋₆ <0,001 p ₅₋₆ <0,001
CD3+CD 8+ (T-suppressors) %	21,5±0,934	19,5± 0,356	18,7±0,160** p ₁₋₂ <0,05	16,8±0,222* p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	18,0±0,314** p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,001	16,4±0,429** p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	18,2±0,023* p ₁₋₆ <0,05 p ₂₋₆ >0,05 p ₃₋₆ <0,001 p ₄₋₆ >0,05 p ₅₋₆ <0,001
CD3+CD 8+ (T-suppressors) G/l	0,336± 0,042	0,397± 0,011	0,409±0,014 p ₁₋₂ >0,05	0,207±0,011 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	0,364±0,014 p ₁₋₄ >0,05 p ₂₋₄ >0,05 p ₃₋₄ <0,001	0,260±0,010 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,01 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,001	0,405±0,010 p ₁₋₆ >0,05 p ₂₋₆ <0,001 p ₃₋₆ >0,05 p ₄₋₆ >0,05 p ₅₋₆ <0,001
CD 19+ (B-lymphocytes) %	22,4± 0,812	23,0± 0,459	22,3±0,366 p ₁₋₂ >0,05	25,6±0,747* p ₁₋₃ <0,01 p ₂₋₃ <0,001	27,5±0,347*** p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,001	30,7±0,521*** p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,001	23,9±0,595 p ₁₋₆ >0,05 p ₂₋₆ <0,05 p ₃₋₆ >0,05 p ₄₋₆ <0,001 p ₅₋₆ <0,001
CD 19+ (B-lymphocytes) G/l	0,36± 0,02	0,467± 0,012***	0,490±0,016*** p ₁₋₂ >0,05	0,478±0,012*** p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05	0,550±0,012*** p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,01 p ₃₋₄ <0,01	0,485±0,018*** p ₁₋₅ >0,05 p ₂₋₅ >0,05 p ₃₋₅ >0,05 p ₄₋₅ <0,05	0,532±0,016** p ₁₋₆ <0,001 p ₂₋₆ >0,05 p ₃₋₆ <0,05 p ₄₋₆ >0,05 p ₅₋₆ >0,05
Immunoglobulin A, G/l	1,98± 0,06	1,78± 0,077***	1,83±0,071 p ₁₋₂ >0,05	1,60±0,027** p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05	1,93±0,076 p ₁₋₄ >0,05 p ₂₋₄ >0,05 p ₃₋₄ >0,05	1,48±0,166*** p ₁₋₅ >0,05 p ₂₋₅ >0,05 p ₃₋₅ >0,05 p ₄₋₅ <0,05	1,87±0,080 p ₁₋₆ >0,05 p ₂₋₆ >0,05 p ₃₋₆ >0,05 p ₄₋₆ >0,05 p ₅₋₆ <0,05
Immunoglobulin M, G/l	1,44± 0,06	1,33± 0,056	1,56±0,042 p ₁₋₂ >0,05	2,10±0,093*** p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	2,22±0,082*** p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ >0,05	2,83±0,101*** p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,001	1,90±0,037*** p ₁₋₆ <0,001 p ₂₋₆ <0,05 p ₃₋₆ <0,001 p ₄₋₆ <0,001 p ₅₋₆ <0,001
Immunoglobulin G, G/l	9,49± 0,34	10,63± 0,394	12,1±0,217*** p ₁₋₂ <0,001	15,5±0,404*** p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	16,0±0,181*** p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ >0,05	18,1±0,195*** p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,001	11,9±0,270*** p ₁₋₆ <0,05 p ₂₋₆ >0,05 p ₃₋₆ <0,001 p ₄₋₆ <0,001 p ₅₋₆ <0,001

Notes:

1. Differences in the degree of probability compared to the control group:

* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

2. p1-2, p1-3, p1-4, p2-5 – Differences in the probability of different groups of patients

At the same time, probable decrease ($p < 0,001$) in the absolute and relative amount of the total pool of lymphocytes was identified in patients with papular-pustular acne, as compared with the control group: by 32,8 % and by 48,5 %, with pustular acne – by 34,4 % and by 46,5 %, with acne conglobata – by 47,4 % and by 34,4 % correspondingly. These patients were also defined with probable decrease in the relative and absolute amount of T-lymphocytes (CD3+), as compared with the control group: in patients with papular-pustular acne – by 24,4 % and by 62,1 %, in patients with pustular acne – by 15,8 % and by 34,7 %, and in patients with acne conglobata – by 28,9 % and by 54,6 %, $p < 0,001$) accordingly. Alongside, a decrease in the relative and absolute amount of T-helping (CD3+CD4+) lymphocytes has been identified, as compared with the control group: in patients with papular-pustular acne – by 27,2 % and by 57,4 %, $p < 0,001$, in patients with pustular acne – by 17,3 %, $p < 0,001$ and by 21,9 %, $p < 0,01$; in patients with acne conglobata – by 33,3 % and by 49,9 %, $p < 0,001$).

The analysis of indicators of systemic humoral immunity in patients with different clinical forms of acne revealed a significant increase in the relative and absolute amount of B-lymphocytes (CD19+), as compared with the control group: in patients with papular-pustular acne (correspondingly, by 14,3 %, $p < 0,05$ and by 32,4 %, $p < 0,001$), in patients with pustular (by 22,7 % and by 52,4 %, $p < 0,001$), and in patients with acne conglobata (by 37,1 % and by 34,3 %, $p < 0,001$). Moreover, in patients with certain clinical forms of acne, a probable increase in levels IgM and IgG has been observed, as compared with the relative indexes of control (correspondingly, in patients with papular-pustular acne – by 45,8 % and by 63,3 %, with papular form of acne – by 54,2 % and by 68,6 %, with acne conglobata – by 96,5 % and by 90,72 % $p < 0,001$).

Consequently, most of the patients with acne had varying degrees of changes in rates of systemic immunity – the likely reduction in relative and absolute number of total lymphocytes, T-lymphocytes and their subpopulations against the growing number of B lymphocytes and the level of IgM and IgG, which generally indicates the formation in these patients secondary immunodeficiency state of T-link intensified by activation of humoral immunity in response to the development of skin inflammation. The most significant changes in rates of systemic immunity with the depletion of T-cell immunity were found in patients with papular-pustular and pustular acne, and still more significant – in patients with acne conglobata, which justifies differentiated treatment by immunotrophic drugs for these patients.

CONCLUSION

In patients with acne, changes in systemic immunity indexes that indicate the formation of secondary immunodeficiency state T-cell link, amid an adequate humoral immunity have been found. Relationship between the causes of changes of systemic immunity has been established.

REFERENCES

1. Pawin H, Chivot M, Beylot C, et al.: Living with Acne: A Study of Adolescents' Personal Experiences. *Dermatology*. 2007;4:308-314
2. Zouboulis C, Schagen S, Alestas T.: The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhea and acne. *Archives of Dermatological Research*. 2008; 8: 397-413
3. Zaenglein A.L.; Pathy A.L.; Schlosser B.J. et al.: Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016; 5: 945–973
4. Leccia, MT; Auffret, N; Poli, F; Claudel, JP; Corvec, S; Dreno, B.: Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015; 8:1485–1492.
5. Gamble, R; Dunn, J; Dawson, A; et al.: Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris: an evidence-based review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2012; 3: 141–152.
6. Sagransky M., Yentzer B.A.; Feldman S.R.: Benzoyl peroxide: A review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2009; 15: 2555–2562.
7. Foti, C; Romita, P; Borghi, A; Angelini, G; Bonamonte, D; Corazza, M.: Contact dermatitis to topical acne drugs: a review of the literature. *Dermatologic Therapy*. 2015, 5:323–329.
8. Jih M.H., Friedman P.M., Goldberg L.H., Robles M., Glaich A.S., Kimyai-Asadi A.: The 1450 nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris: dose response and 12 month follow-up study. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 80–87.
9. Haedersdal M., Togsverd-Bo K., Weigell S.R., Wulf H.C.: Long pulsed dye laser versus long pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 387–394.
10. Penner G., Hay R.: A guide to antibiotic resistance in bacterial skin infections. *Int. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2005; 19: 531-545.
11. Sachdev M., Hameed S., Mysore V.: Nonablative lasers and nonlaser systems in dermatology: current status. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 2011; 77: 380-388.
12. Barolet D., Boucher A.: Prophylactic low-level light therapy for the treatment of hypertrophic scars and keloids : a case series. *Lasers Surg. Med*. 2010; 42:597-601.
13. Karvatska Y.P., Denysenko O.I. Indicators of systemic immunity in patients with different severity of acne vulgaris in residents of iodine deficiency area. *Buk. Med. Herald*. 2014; 18: 1 (69), 47-50
14. Wilcox H.E., Farrar M.D., Cunliffe W.J. et al Resolution of inflammatory acne vulgaris may involve regulation of CD+4 T-cells response to *Propionibacterium acnes*. *Brit. J.Dermatol*. 2007; 156: 460-465.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Marianna Dashko

Department of Dermatology, Venereology
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Konovalets str., 1, Lviv, 79014, Ukraine,
e-mail: mariannadashko@gmail.com

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

ДИНАМІКА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ДО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ФТОРХІНОЛОНОВОЇ ГРУПИ IN VITRO В ПАЦІЄНТІВ З НАДМІРНОЮ ВАГОЮ

DYNAMICS OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ANTIBIOTIC RESISTANCE TO FLUOROQUINOLONES IN VITRO IN PATIENTS WITH OVERWEIGHT

Тетяна В. Духович, Іван В. Чопей, Ксенія І. Чубірко

КАФЕДРА ТЕРАПІЇ ТА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ, ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ ПІДГОТОВКИ, УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

Tetiana V. Dukhovich, Ivan V. Chopei, Kseniya I. Chubirko

DEPARTMENT OF THERAPY AND FAMILY MEDICINE, FACULTY OF POSTGRADUATE EDUCATION AND PRE-UNIVERSITY TRAINING, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: За останні роки значення *S. aureus* у виникненні бактеріальних інфекцій дихальних шляхів зросло не тільки внаслідок його широкої розповсюдженості, а й у зв'язку з виникненням стійкості даного збудника до лікарських засобів. У переважній більшості випадків призначення антибіотиків емпіричне, тому важливим є врахування регіональних особливостей чутливості збудників до препаратів.

Мета: Виявлення особливостей динаміки антибіотикорезистентності *S. aureus* до препаратів фторхінолонового ряду протягом 2011–2016рр. у пацієнтів з надмірною вагою.

Матеріали та методи: Проаналізовано результати мікробіологічного дослідження 355 штамів *S. aureus*, виділених з ротоглотки дорослих пацієнтів з надмірною вагою (ІМТ=25,0–29,9), які лікувалися з приводу бактеріальних тонзилітів та фарингітів у медичних закладах м. Ужгорода протягом 2011–2016рр. Визначення чутливості *S. aureus* проводилося з використанням диск-дифузійного методу.

Результати: Резистентність *S. aureus* до фторхінолонів в більшості випадків не перевищувала 12%. При чому, зберігалася тенденція до зростання даного показника. Чутливість *S. aureus* коливалася в межах 80–90%, проте відмічалось її поступове зниження. Помірна резистентність ізолятів *S. aureus* була незначною і у переважній більшості випадків таких збудників не було взагалі.

Висновки: Відносно низький рівень резистентності та порівняно високий рівень чутливості дозволяє рекомендувати призначення фторхінолонів в якості емпіричної терапії інфекцій, зумовлених *S. aureus*, проте вимагає неухильного дотримання правил раціонального призначення лікарських засобів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: антибіотикорезистентність, *S. aureus*, фторхінолони, тонзиліт, фарингіт.

ABSTRACT

Introduction: *S. aureus* is the main pathogen of skin, soft tissue and otorhinolaryngological infections as well as the cause of osteomyelitis, meningitis and endocarditis. In recent years the importance of *S. aureus* mediated infections has grown not only because of their widespread, but also due to their antibiotic resistance. Recent observations showed that the resistance is developed to each new antibacterial agent after 5 years of its intensive use. Based on the studies conducted in Ukraine, it is known that the resistance of *S. aureus* to fluoroquinolones varies in different regions and ranges from 4–6% to gatifloxacin to 45.2–49% to norfloxacin and pefloxacin.

Considering that in the overwhelming majority of cases antibacterials are prescribed empirically, an important background for successful antibiotic therapy is taking into account the regional and mostly the local antimicrobial resistance patterns.

The aim of the study was to evaluate the antibiotic resistance profile of *S. aureus* isolates to fluoroquinolones and its changing during 2011–2016.

Materials and methods: 355 *S. aureus* strains isolated from adult with overweight (BMI=25,0–29,9) who were treated in Uzhgorod medical settings due to bacterial tonsillitis or pharyngitis during 2011–2016 were included in the study. After isolation of a pure culture, susceptibilities were tested by using the disk diffusion method. The following antimicrobial disks were tested on Müller-Hinton agar (Biolife, Italy): ofloxacin (5 µg), ciprofloxacin (5 µg), levofloxacin (5 µg), gatifloxacin (5 µg), Sparfloxacin (10 µg), pefloxacin (10 µg), and norfloxacin (10 µg).

Research methods were used with respect for human rights, according to the current legislation in Ukraine in accordance to international ethical requirements and do not violate the ethical standards in science and standards for conducting biomedical research.

Results: Analysis of *S. aureus* resistance to fluoroquinolones found that this parameter remained at a relatively low level and, in majority of cases, did not exceed 12%. However, constant increase of antimicrobial resistance was noticed during 2011–2016. Thus, the *S. aureus* resistance to norfloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin increased significantly from 0.00%, 0.00% and 1.54% in 2011 to 11.76%, 13.73% and 9.80% in 2016 respectively. Resistance to ofloxacin and gatifloxacin in 2011–2016 rose from 3.08% and 0.00% to 11.76% and 1.96%, respectively, but this difference was not statistically significant. The *S. aureus* susceptibility to fluoroquinolones fluctuated within 80–90% during 2011–2016.

and gradually decreased. For instance, susceptibility to norfloxacin, ofloxacin and levofloxacin decreased significantly from 93.85%, 96.92% and 100.0% to 80.39%, 88.24% and 84.31% respectively over the past 6 years. However, for pefloxacin there was a significant increase in susceptibility from 90.77% to 100.00% during the investigated period. The prevalence rates of intermediate resistant *S. aureus* isolates during the study period was negligible and in majority of cases this type of strains were not detected at all.

Conclusion: Relatively low rates of resistance and high rates of susceptibility aloud to recommend fluoroquinolones for the empirical therapy of *S. aureus* caused infections. However, the gradual increase of resistance to these antibiotics, requires strict compliance with the antimicrobial stewardship.

KEY WORDS: antibiotic resistance, *S. aureus*, fluoroquinolones, tonsillitis, pharyngitis.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 302-305

ВСТУП

Грампозитивні мікроорганізми посідають одне з основних місць у структурі етіологічних збудників гнійно-запальних захворювань людини. Найбільш поширеними серед цих збудників є представники роду *Staphylococcus*, зокрема *S. aureus*. Цей патоген належить до основних збудників захворювань шкіри, м'яких тканин, ЛОР-органів, а також є причиною виникнення остеомієліту, менінгіту та ендокартиту [1,2]. Основним методом лікування бактеріальних інфекцій є антибіотикотерапія.

Проте, в низці випадків лікування стафілококової інфекції стає серйозною проблемою, що зумовлено зростанням частоти виникнення антибіотикорезистентних штамів. В умовах сучасних методів боротьби зі стафілококовою інфекцією проблема резистентності до антибактеріальних лікарських засобів стоїть досить гостро. З опублікованих робіт відомо про велику поширеність у хворих різних категорій стафілококових штамів, які набули резистентності до антибактеріальних лікарських засобів пеніцилінової групи, цефалоспоринів, макролідів, аміноглікозидів тощо. Найбільше турбують лікарів-клініцистів метицилін-резистентні штами *S. aureus* [3].

Проблема антибіотикорезистентності ускладнюється змінами загального спектру збудників та їх чутливості до хіміопрепаратів [4]. Спостереження останніх років свідчать про виникнення стійкості до кожного нового антибактеріального лікарського засобу приблизно через 5 років його інтенсивного використання [5]. На основі досліджень, які проводилися в Україні, відомо, що стійкість *S. aureus* до лікарських засобів фторхінолонової групи в різних регіонах неоднакова і в середньому коливається в межах від 4,0-6,0% для гатифлоксацину до 46,2-49% для норфлоксацину та пefлоксацину [6]. З огляду на те, що у переважній більшості випадків призначення антибактеріальних лікарських засобів є емпіричним, важливою передумовою успішної антибіотикотерапії є врахування регіональних особливостей чутливості збудників до них.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Виявлення особливостей динаміки антибіотикорезистентності *S. aureus* до лікарських засобів фторхінолонової групи протягом 2011-2016рр. серед пацієнтів з надмірною вагою.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботу було включено результати мікробіологічного дослідження 355 штамів *S. aureus*, що були виділені з ротоглотки дорослих пацієнтів з індексом маси тіла в межах 25,0-29,9 кг/м², які лікувалися з приводу бактеріальних тонзилітів та фарингітів у медичних закладах м. Ужгорода протягом 2011-2016рр. Мікробіологічне дослідження виділених збудників проводилося на базі бактеріологічного відділення клініко-діагностичної лабораторії Обласної клінічної інфекційної лікарні, м. Ужгород. Для культивування стафілококу використовували 5,0% кров'яний агар, на якому спостерігався гемоліз, або жовточно-сольовий агар (поживний агар + NaCl + жовткова суміш, HiMedia, Індія). Після виділення чистої культури встановлювали патогенність стафілококу за такими показниками, як здатність розкладати глюкозу і маніт в анаеробних умовах. Чутливість до антимікробних лікарських засобів визначалась за допомогою диск-дифузійного методу на середовищі Джона Г. Мюллера – Джейн Хінтон (Bioline, Італія) з 5,00% дефібринованою кров'ю. Для визначення чутливості збудників до антибіотиків використовували диски з офлоксацином (5мкг), ципрофлоксацином (5мкг), левофлоксацином (5мкг), гатифлоксацином (5мкг), спарфлоксацином (10 мкг), пefлоксацином (10 мкг), а також норфлоксацином (10 мкг) (Bioline, Італія).

Постановку досліджень, облік та інтерпретацію результатів проводили згідно з наказом МОЗ України від 05.04.2007 № 167 [7], рекомендаціями Інституту клінічних та лабораторних стандартів (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) [8] та Європейського комітету щодо визначення чутливості до антимікробних лікарських засобів (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) [9]. За отриманими результатами ізоляти ділили на три категорії: чутливі (S), помірно резистентні (I) та резистентні (R). Нечутливими до антимікробних лікарських засобів вважались резистентні та помірно резистентні ізоляти.

Методи дослідження використовувалися з дотриманням прав людини, відповідно до діючого в Україні законодавства, відповідають міжнародним етичним вимогам і не порушують етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень, також не містять відомостей, опублікування яких може заподіяти шкоду оборонним, науково-технічним та економічним інтересам країни.

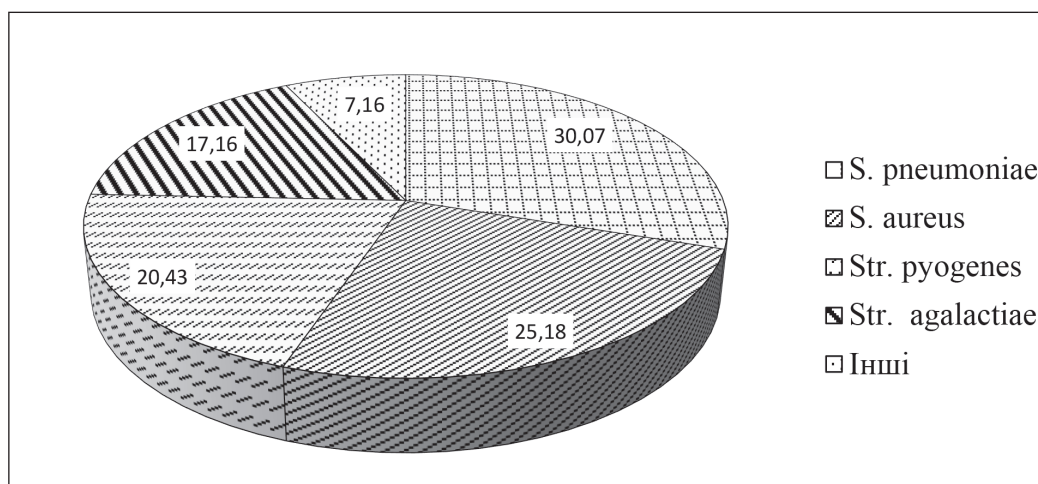


Рис. 1. Структура бактеріальних збудників фарингітів та тонзилітів протягом 2011-2016рр., %.

Таблиця І. Динаміка показників резистентності штамів *S. aureus* до досліджуваних антибіотиків у період 2011-2016рр., %

Рік Лікарські засоби	2011 (n=65)	2012 (n=84)	2013 (n=58)	2014 (n=53)	2015 (n=44)	2016 (n=51)
Норфлоксацин	0,00	3,61	11,86	16,98	22,73	11,76*
Офлоксацин	3,08	0,00	-	0,00	2,27	11,76
Пефлоксацин	0,00	1,20	6,75	5,66	-	0,00
Спарфлоксацин	0,00	1,20	1,69	11,32	6,82	-
Левовфлоксацин	0,00	1,20	1,69	7,55	9,09	13,73*
Гатифлоксацин	0,00	0,00	1,69	7,55	2,27	1,96
Ципрофлоксацин	1,54	1,20	3,39	1,89	9,09	9,80*

Примітки:

* - різниця статистично вірогідна за умов порівняння показників 2011 та 2016 рр.;

«-» - немає даних.

Статистична обробка результатів була проведена з використанням пакету прикладних програм STATISTICA 8 (StatSoft, USA). Для визначення статистичної вірогідної різниці між показниками частоти трапляння резистентних, помірно резистентних та чутливих штамів в різні роки використовувався двосторонній точний критерій Рональда Фішера. Статистично вірогідною вважалася відмінність за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нашими дослідженнями було встановлено, що частота трапляння *S. aureus* з-поміж всіх інших бактеріальних збудників фаринготонзилітів становила 25,18%, що було тільки на 4,89% менше від частоти виявлення пневмококу, який вважається найпоширенішим серед інфекцій дихальних шляхів (Рис.1).

Аналіз антибіотикорезистентності *S. aureus* до лікарських засобів фторхінолонової групи виявив,

що цей показник залишався порівняно низьким та в більшості випадків не перевищував 12,00% (табл. І).

Проте, звертає на себе увагу зростання антибіотикорезистентності до фторхінолонів протягом досліджуваного періоду. Так, якщо в 2011р. резистентності до більшості лікарських засобів, що вивчалися в дослідженні, взагалі не спостерігалось, то у 2016р цей показник становив близько 10,00%. Водночас, до деяких антибіотиків показник резистентності зростав порівняно швидко. Зокрема, до норфлоксацину антибіотикорезистентність за останні 6 років вірогідно зроста на 11,76%, до левофлоксацину – на 13,73%, до ципрофлоксацину – на 8,26%. Разом з цим, до спарфлоксацину, пефлоксацину та гатифлоксацину спостерігалось зростання резистентності протягом 2011-2014рр., після чого мала місце тенденція до зниження цього показника.

Аналіз чутливості *S. aureus* до досліджуваних фторхінолонів показав, що цей показник коливався в межах

Таблиця II. Динаміка показників чутливості *S. aureus* до досліджуваних антибіотиків у період 2011-2016рр., %

Рік Лікарські засоби	2011 (n=65)	2012 (n=84)	2013 (n=58)	2014 (n=53)	2015 (n=44)	2016 (n=51)
Норфлоксацин	93,85	93,98	88,14	83,02	68,18	80,39*
Офлоксацин	96,92	100,0	-	100,0	95,45	88,24*
Пефлоксацин	90,77	96,39	93,22	84,91	-	100,0*
Спарфлоксацин	100,0	97,59	98,31	88,68	93,18	-
Левовфлоксацин	100,0	98,80	98,31	92,45	90,91	84,31*
Гатифлоксацин	100,0	100,0	98,31	90,57	97,73	94,12
Ципрофлоксацин	95,38	93,98	92,22	90,57	81,82	78,43

Примітки:

* - різниця статистично вірогідна за умов порівняння показників 2011 та 2016 рр.;

«-» - немає даних.

Таблиця III. Динаміка показників помірної резистентності *S. aureus* до досліджуваних антибіотиків у період 2011-2016рр., %

Рік Лікарські засоби	2011 (n=65)	2012 (n=84)	2013 (n=58)	2014 (n=53)	2015 (n=44)	2016 (n=51)
Норфлоксацин	6,15	2,41	0,00	0,00	9,09	7,84
Офлоксацин	0,00	0,00	-	0,00	2,27	0,00
Пефлоксацин	9,23	2,41	0,00	9,43	-	0,00*
Спарфлоксацин	0,00	1,20	0,00	0,00	0,00	-
Левовфлоксацин	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,96
Гатифлоксацин	0,00	0,00	0,00	1,89	0,00	3,92
Ципрофлоксацин	3,08	4,82	3,39	7,55	9,09	11,77

Примітки:

* - різниця статистично вірогідна за умов порівняння показників 2011 та 2016 рр.;

«-» - немає даних.

80,00-90,00% протягом 2011-2016рр. (табл. II). Однак, чутливість до більшості антибіотиків поступово знижувалася.

Так, чутливість до норфлоксацину, офлоксацину та левофлоксацину у 2016р. вірогідно знизилася на 13,46%, 8,68% та 15,69% відповідно, порівняно з аналогічним показником 2011р. Чутливість до ципрофлоксацину та гатифлоксацину також знизилася, проте, ці зміни не були статистично вірогідними. Водночас, зниження чутливості до вказаних лікарських засобів носило нелінійний характер. Варто відмітити, що до

пефлоксацину чутливість вірогідно зросла майже на 10,00% станом на 2016р.

Вказані вище зміни чутливості *S. aureus* до досліджуваних лікарських засобів частково пояснюються змінами резистентності цього збудника, а частково – наявністю помірно резистентних штамів. Так, аналіз частоти трапляння помірно резистентних ізолятів *S. aureus* виявив, що протягом досліджуваного періоду цей показник був незначним і у переважній більшості випадків таких збудників не було виявлено (табл. III.).

Проте, варто зауважити, що до ципрофлоксацину спостерігалось майже щорічне зростання цього показника, тоді як до норфлоксацину помітне зростання відмічалось протягом 2015-2016рр. Натомість, помірно резистентні до левофлоксацину штами з'явилися тільки у 2016р., а до гатифлоксацину – такі ізоляти траплялися у 2014 та 2016рр., проте їх кількість не перевищувала 4%.

ВИСНОВКИ

Відносно невелика частота резистентності та порівняно висока чутливість дозволяє рекомендувати призначення фторхінолонів в якості емпіричного лікування інфекцій дихальних шляхів, зумовлених *S. aureus*. Однак, поступове зростання резистентності та помірної резистентності, а також зниження чутливості вказаного збудника до фторхінолонів вимагає неухильного дотримання правил раціонального призначення антибіотикотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Belyaev AV Mechanisms of antibacterial resistance. Clinical antibiotic therapy. 2003 2 (22): 4-7.
2. Shirobokov VP. Medical microbiology, virology and immunology: a textbook for students of higher medical schools. Vinnitsa; 2011. 952s
3. Naumenko ZS, Rozova LV, Kliushin NM. Dynamics of antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from chronic osteomyelitis patients. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. 2003 Mar-Apr 2: 70–72
4. Kosenko IM. Antibacterial therapy of community-acquired respiratory and ent-infections: new potentials for overcoming resistance Pharmatec. 2011 18(231): 15-20
5. Wilcox MH. The tide of antimicrobial resistance and selection. International Journal of Antimicrobial Agents. 2009 Aug 34 Suppl 3:S6-10.
6. Salmanov AG, Mariyevskyi VF. Antibiotic Resistance of Nosocomial Strains of *S. aureus* in ICU of surgical Department of Ukraine in 2008. Ukraine. The health of the nation. 2011 1 (17): 83-88
7. Mandate of the Ministry of Health of Ukraine from 05.04.2007 N 167 On the approval of the methodological guidelines «Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs.» Access mode: <http://www.moz.gov.ua>
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement. CLSI document M100-S23. 2013 33(1):104–109.
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3. 2011, January 5

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Тетяна Духович

вул. Шумна, 24/66, Ужгород, 88000, Україна

тел. : +380664382879

e-mail: t.duxowi41992@gmail.com

Надіслано: 20.02.2018

Затверджено: 10.04.2018

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF *ESCHERICHIA COLI* IN CHILDREN AND ADULTS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

WZORCE LEKOWRAŻLIWOŚCI *ESCHERICHIA COLI* U DZIECI I DOROSŁYCH Z ZAKAŻENIEM UKŁADU MOCZOWEGO

Yaroslav O. Mykhalko

DEPARTMENT OF THERAPY AND FAMILY MEDICINE, FACULTY OF POSTGRADUATE EDUCATION AND PRE-UNIVERSITY TRAINING, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Urinary tract infections (UTIs) are common pathology in children and adults that is caused mainly by Gram-negative bacteria among which *Escherichia coli* plays an outstanding role. UTIs treatment demands empiric antibiotic therapy and knowing of antimicrobial local susceptibility and resistance patterns is crucial for making a decision about an agent for the first line therapy.

The aim of this study was to evaluate the local susceptibility patterns of uropathogenic *E. coli* isolates to antibiotics in patients with UTIs.

Materials and methods: A total of 129 *E. coli* isolates obtained from 44 children (under the age of 18) and 85 adults with community-acquired UTIs were included in this retrospective study during January and December 2017. Antimicrobial susceptibility testing to 17 antimicrobials was performed using disc diffusion method on Mueller-Hinton agar. Statistical analyses were performed using Microsoft Excel 2010 and Statistica 10 software. 95% confidence intervals (CI) for proportions were determined using the Agresti-Coull method. P-values were obtained using two-tailed Fisher's exact test. The difference was considered to be statistically significant if $p < 0.05$.

Results: *E. coli* was highly susceptible to levofloxacin and gatifloxacin (93.18% [95% CI 81.11-98.32%] for each) with the lowest susceptibility to amoxicillin/clavulanic acid (2.27%, 95% CI 0.00-12.89%) in children. Susceptibility to the tested cephalosporins ranged from 34.09% (cefuroxime, 95% CI 21.82-48.92%) to 65.91% (cefepime, 95% CI 51.08-78.18%). In adults the highest susceptibility was to gatifloxacin and ceftriaxone (80.00% [95% CI 70.19-87.22%] for both) and the lowest one to amoxicillin/clavulanic acid (2.35%, 95% CI 0.14-8.68%).

Conclusions: Aminopenicillins are not suitable for UTIs treatment unless susceptibility is confirmed by testing. Fluoroquinolones cannot be used for the empirical treatment either of complicated or uncomplicated pyelonephritis in adults. Cefotaxime and ceftriaxone can be recommended for initial treatment of complicated UTIs in adults. The efficacy of cephalosporins in children is doubtful due to high local resistance rates.

KEY WORDS: urinary tract infections, *E. coli*, antibiotics, susceptibility, resistance.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 306-310

INTRODUCTION

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infections in children and adults with high annual incidence [1,2]. The prevalence varies depending on age, sex, race and other circumstances [3,4]. UTIs are included in the list of common clinical conditions for which antibiotic therapy reduces the risk of mortality and antimicrobials are considered as the most effective agents in treatment. This pathology is caused mainly by Gram-negative bacteria and *Escherichia coli* (*E. coli*) plays an outstanding role. In majority of cases antibiotics are prescribed empirically and many circumstances must be taken into account for successful treatment. On the other hand, antimicrobial resistance is constantly increasing and become be a global public health threat [5,6]. That's why information about local resistance rates is crucial for successful empirical treatment of infectious diseases and

UTIs in particular. For instance, in European Association of Urology Guidelines on Urological Infections is indicated that a fluoroquinolone can be recommended as first-line therapy if the local resistance rate of *E. coli* is still $< 10\%$. In another case initial empirical therapy with an aminoglycoside or carbapenem has to be considered [7].

THE AIM

The aim of this study was to evaluate the local susceptibility patterns of uropathogenic *E. coli* isolates to antibiotics in patients with UTIs.

MATERIALS AND METHODS

A total of 182 urine samples obtained from children (under the age of 18) and adults with community-acquired UTIs

Table I. The prevalence of pathogens in patients with UTIs, % (95% CI)

	Children, n=58	Adults, n=124	p-value
<i>E. cloacae</i>	0.00 (0.00-7.43)	4.84 (2.02-10.37)	p>0.05
<i>E. coli</i>	75.86 (63.36-85.15)	68.55 (59.90-76.08)	p>0.05
<i>E. faecalis</i>	6.90 (2.24-16.91)	4.03 (1.49-9.34)	p>0.05
<i>K. pneumoniae</i>	0.00 (0.00-7.43)	5.65 (2.56-11.39)	p>0.05
<i>P. aeruginosa</i>	3.45 (0.27-12.41)	2.42 (0.51-7.18)	p>0.05
<i>P. mirabilis</i>	3.45 (0.27-12.41)	2.42 (0.51-7.18)	p>0.05
<i>P. vulgaris</i>	1.72 (0.00-10.01)	1.61 (0.08-6.06)	p>0.05
<i>S. aureus</i>	1.72 (0.00-10.01)	4.03 (1.49-9.34)	p>0.05
<i>S. epidermidis</i>	5.17 (1.21-14.70)	5.65 (2.56-11.39)	p>0.05
<i>S. pneumoniae</i>	0.00(0.00-7.43)	0.81 (0.00-4.87)	p>0.05
<i>Str. pyogenes</i>	1.72 (0.00-10.01)	0.00 (0.00-3.61)	p>0.05

Table II. *E. coli* antibiotic susceptibility patterns to aminopenicillins, % (95% CI)

Antibiotic		Children, n=44	Adults, n=85	p-value
Ampicillin	S	25.00 (14.43-39.59)	22.35 (14.37-32.37)	p>0.05
	I	6.82 (1.68-18.89)	5.88 (2.22-13.36)	p>0.05
	R	68.18 (53.37-80.07)	71.76 (61.37-80.28)	p>0.05
Ampicillin/sulbactam	S	36.36 (23.74-51.17)	28.24 (19.72-38.63)	p>0.05
	I	4.55 (0.42-15.97)	10.59 (5.46-19.12)	p>0.05
	R	59.09 (44.39-72.33)	61.18 (50.54-70.85)	p>0.05
Amoxicillin/clavulanic acid	S	2.27 (0.00-12.89)	2.35 (0.14-8.68)	p>0.05
	I	6.82 (1.68-18.89)	5.88 (2.22-13.36)	p>0.05
	R	90.91 (78.29-96.96)	91.76 (83.71-96.21)	p>0.05

Where:

S – susceptibility; I – intermediate resistance; R - resistance

were studied. All patients were treated in medical facilities of Uzhhorod, Ukraine, between January and December 2017. Pathogenic bacterial isolates were identified by cultural and biochemical methods following standard procedures. 129 *E. coli* isolates were included in this retrospective study and selected for further analysis. Antimicrobial susceptibility testing was performed using disc diffusion method on Mueller-Hinton agar. Depending on the diameter of the inhibition zone bacteria were categorized as susceptible (S), intermediate resistant (I) and resistant (R) to antimicrobials. The following discs with antibiotics were used: ampicillin (10 µg), ampicillin/sulbactam (10/10 µg), amoxicillin/clavulanic acid (20/10 µg), cefazolin (30 µg), cefuroxime (30 µg), cefotaxime (30 µg), ceftazidime (30 µg), cefoperazone (75 µg), ceftriaxone (30 µg), cefepime (30 µg), nalidixic acid (30 µg), piperimidic acid (20 µg), ciprofloxacin (5 µg), ofloxacin (5 µg), norfloxacin (10 µg), levofloxacin (5 µg), gatifloxacin (5 µg). Microbiological testing of isolates was performed in microbiological department of the clinical laboratory of Uzhhorod central city clinical hospital and microbiological department of the clinical laboratory of Public institution “Uzhhorod district hospital”.

Statistical analyses were performed using Microsoft Excel 2010 and Statistica 10 software. 95% confidence intervals (CI) for proportions were determined using the Agresti-Coull method. P-values were obtained using two-tailed Fisher's exact test. The difference was considered to be statistically significant if p<0.05.

RESULTS

E. coli was isolated in majority of studied urine samples. It was responsible for 44 (75.86%, 95% CI: 63.36-85.15%) UTI cases in children followed by *E. faecalis* (6.90%) and *S. epidermidis* (5.17%). The prevalence of other pathogens (*P. aeruginosa*, *Proteus* spp., *S. aureus*, *S. epidermidis* and *Str. pyogenes*) all together was 12.06% (95% CI: 5.67-23.18%). In adults *E. coli* was present in 85 (68.55%, 95% CI: 59.90-76.08%) specimens followed by *K. pneumoniae* and *S. epidermidis* (5.65% for both). In 20.16% (95% CI: 13.99-28.13%) of adults UTI was caused by other bacteria (*E. cloacae*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Proteus* spp., *S. aureus* and *S. pneumoniae*). It is worse to notice that *E. cloacae*, *K. pneumoniae* and *S. pneumoniae* were not found in children while *S. pyogenes* was absent in adults (Table I).

Table III. *E. coli* antibiotic susceptibility patterns to cephalosporins, % (95% CI)

Antibiotic		Children, n=44	Adults, n=85	p-value
Cefazolin	S	45.45 (31.70-59.94)	62.35 (51.72-71.92)	p>0.05
	I	4.55 (0.42-15.97)	3.53 (0.78-10.30)	p>0.05
	R	50.00 (35.88-64.17)	34.12 (24.90-44.71)	p>0.05
Cefuroxime	S	34.09 (21.82-48.92)	36.47 (27.01-47.10)	p>0.05
	I	9.09 (3.04-21.71)	16.47 (9.95-25.90)	p>0.05
	R	56.82 (42.21-70.33)	47.06 (36.81-57.57)	p>0.05
Cefotaxime	S	54.55 (40.06-68.30)	70.59 (60.14-79.25)	p>0.05
	I	2.27 (0.00-12.89)	12.94 (7.21-21.87)	p>0.05
	R	43.18 (29.67-57.79)	16.47 (9.95-25.90)*	p=0.001
Ceftazidime	S	56.82 (42.21-70.33)	76.47 (66.36-84.29)*	p=0.027
	I	6.82 (1.68-18.89)	7.06 (2.99-14.84)	p>0.05
	R	36.36 (23.74-51.17)	16.47 (9.95-25.90)*	p=0.016
Cefoperazone	S	56.82 (42.21-70.33)	74.12 (63.85-82.30)	p>0.05
	I	6.82 (1.68-18.89)	8.24 (3.79-16.29)	p>0.05
	R	36.36 (23.74-51.17)	17.65 (10.88-27.21)*	p=0.029
Ceftriaxone	S	59.09 (44.39-72.33)	80.00 (70.19-87.22)*	p=0.021
	I	6.82 (1.68-18.89)	8.24 (3.79-16.29)	p>0.05
	R	34.09 (21.82-48.92)	11.76 (6.33-20.51)*	p=0.004
Cefepime	S	65.91 (51.08-78.18)	78.82 (68.90-86.25)	p>0.05
	I	6.82 (1.68-18.89)	3.53 (0.78-10.30)	p>0.05
	R	27.27 (16.23-41.97)	17.65 (10.88-27.21)	p>0.05

Where:

S – susceptibility; I – intermediate resistance; R – resistance; * - the difference was statistically significant when compared children and adults

E. coli susceptibility to the tested aminopenicillins was low both in children and adults (Table II). The lowest *E. coli* susceptibility was detected to amoxicillin/clavulanic acid (2.27% and 2.35% in children and adults respectively, p>0.05) while the highest was to ampicillin/sulbactam (36.36% and 28.24% in children and adults respectively, p>0.05).

In majority of cases *E. coli* strains were highly resistant to amoxicillin/clavulanic acid (90.91% and 91.76% in children and adults respectively, p>0.05) and less resistant to ampicillin and ampicillin/sulbactam (68.18%, 59.09% and 71.76%, 61.18% in children and adults respectively, p>0.05).

Intermediate resistance of the investigated pathogens to the tested aminopenicillins was low with no significant difference between children and adults (>0.05).

The analysis of *E. coli* susceptibility to cephalosporins showed that in pediatric population it was the highest to cefepime (65.91%) and the lowest to cefuroxime (34.09%). In adults the highest susceptibility of isolated strains was detected to ceftiazidime (80.00%) while the lowest to cefuroxime (36.47%). In children susceptibility to all other tested cephalosporins was almost the same and varied from 45.45% to 59.09%. In adults it was higher and varied from 62.35% to 78.82% (Table III).

The resistance of *E. coli* isolates was the highest to cefuroxime (56.82% and 47.06% in children and adults respec-

tively, p>0.05) followed by cefazolin (50.00% and 34.12% in children and adults respectively, p>0.05). The minimal *E. coli* resistance rate was detected to cefepime (27.27%) in pediatric patients and to ceftiazidime (11.36%) in adult.

Both in children and adults intermediate resistance of *E. coli* strains was low and did not exceed 10%. Only to cefuroxime and cefotaxime in adult patients intermediate resistance was > 10% (16.47% and 12.94% respectively) and higher than in pediatric population but the difference was not statistically significant (p>0.05).

E. coli strains isolated from children's urine specimens showed high susceptibility rates to quinolones in majority of cases. Among seven tested quinolones it was the highest to gatifloxacin and levofloxacin (93.18% for each) and the lowest to pefloxacin (77.27%). *E. coli* susceptibility patterns to the tested antimicrobials in adults were lower in general if compared with pediatric patients. The highest susceptibility was detected to gatifloxacin (80.00%) while the lowest one was to nalidixic acid (58.82%). Susceptibility rates to other quinolones varied from 81.82% to 88.64% in children and from 62.35% to 72.94% in adults (Table IV).

E. coli antimicrobial resistance to the tested quinolones was found to be the highest to pefloxacin followed by nalidixic acid (22.73% and 18.18% respectively) in children.

Table IV. *E. coli* antibiotic susceptibility patterns to quinolones, % (95% CI)

Antibiotic		Children, n=44	Adults, n=85	p-value
Nalidixic acid	S	81.82 (67.78-90.95)	58.82 (48.19-68.69)*	p=0.010
	I	0.00 (0.00-9.58)	2.35 (0.14-8.68)	p>0.05
	R	18.18 (9.25-32.22)	38.82 (29.15-49.46)*	p=0.018
Pipemidic acid	S	77.27 (62.83-87.34)	62.35 (51.72-71.92)	p>0.05
	R	22.73 (12.66-37.17)	37.65 (28.08-48.28)	p>0.05
Ciprofloxacin	S	88.64 (75.57-95.50)	69.41 (58.92-78.23)*	p=0.017
	I	4.55 (0.42-15.97)	14.12 (8.11-23.23)	p>0.05
	R	6.82 (1.68-18.89)	16.47 (9.95-25.90)	p>0.05
Ofloxacin	S	86.36 (72.91-93.98)	72.94 (62.61-81.29)	p>0.05
	I	4.55 (0.42-15.97)	3.53 (0.78-10.30)	p>0.05
	R	9.09 (3.04-21.71)	23.53 (15.71-33.64)	p>0.05
Norfloxacin	S	86.36 (72.91-93.98)	69.41 (58.92-78.23)	p>0.05
	I	4.55 (0.42-15.97)	8.24 (3.79-16.29)	p>0.05
	R	9.09 (3.04-21.71)	22.35 (14.73-32.37)	p>0.05
Levofloxacin	S	93.18 (81.11-98.32)	72.94 (62.61-81.29)*	p=0.006
	I	0.00 (0.00-9.58)	7.06 (2.99-14.84)	p>0.05
	R	6.82 (1.68-18.89)	20.00 (12.78-29.81)	p>0.05
Gatifloxacin	S	93.18 (81.11-98.32)	80.00 (70.19-87.22)	p>0.05
	I	4.55 (0.42-15.97)	3.53 (0.78-10.30)	p>0.05
	R	2.27 (0.00-12.89)	16.47 (9.95-25.90)*	p=0.019

Where:

S – susceptibility; I – intermediate resistance; R – resistance; * - the difference was statistically significant when compared children and adults

Resistance to fluoroquinolones did not exceed 10% and was the lowest to gatifloxacin (2.27%). In contrast, in adults resistance rates to quinolones exceeded 20% threshold in majority of cases. It was also the highest to nalidixic acid and pipemidic acid (38.82% and 37.65% respectively) while the lowest one to ciprofloxacin and gatifloxacin (16.47% for each).

Intermediate resistance levels to the tested quinolones did not exceed 5% in pediatric patients and 10% in adult. Only to ciprofloxacin it was 14.12% in adults. It is remarkable that *E. coli* strains intermediate resistant to levofloxacin and nalidixic acid were not found in tested specimens obtained from children.

DISCUSSION

E. coli is known to be the most common cause of UTIs. The prevalence of this uropathogen in etiological structure varies in wide ranges [8-11]. In studied population group *E. coli* was also found to be responsible for majority of UTIs cases in both children and adults. Despite this bacterium was detected more often in children than in adults (78.86% and 68.55% respectively) the difference was not statistically significant and the structure of UTIs causative agents was the same in both age groups (p>0.05). The prevalence of

other pathogens was 24.14% (95% CI: 14.85-36.64%) in children and 31.45% (95% CI: 23.92-40.10%) in adults with no statistical significance (p>0.05).

The analysis of *E. coli* susceptibility patterns to aminopenicillins showed that it was extremely low in both studied age groups. It is remarkable that susceptibility to amoxicillin/clavulanic acid was the lowest and did not exceed 3% while the resistance was detected in more than 90% of cases. Taking into account low *E. coli* susceptibility and high resistance rates to the tested aminopenicillins these antimicrobials cannot be recommended for the empiric treatment of UTIs neither in adults nor in pediatric patients.

Cephalosporins are widely used for UTIs treatment in routine clinical practice. These antimicrobials are recommended for initial empirical treatment of complicated UTIs (cefodizime, cefotaxime, ceftriaxone) in adults if local resistance pattern is still < 20%. Cefoperazone and ceftazidime are also recommended for empirical treatment in case of initial failure, or for severe cases. For uncomplicated pyelonephritis cephalosporins are considered as alternatives to fluoroquinolones for initial empirical antimicrobial therapy [7].

In pediatrics third generation cephalosporins are also recommended both for severe and simple UTIs [12,13].

But, because of the increasing resistance to these agents and high rate of extended-spectrum beta-lactamase production their efficacy is of concern [14,15].

In our study *E. coli* susceptibility rates to the tested cephalosporins were quite low mainly due to high resistance. But, to cefotaxime and ceftriaxone *E. coli* resistance did not exceed 20% threshold so these antibiotics can be recommended for initial empirical treatment of complicated UTIs in adults. In general, resistance rates to the tested cephalosporins were significantly higher in children when compared with adult patients and exceeded 30% in majority of cases. This can be explained by wide usage of cephalosporins in pediatrics.

While fluorinated quinolones are recommended as a first-line therapy for UTIs in adults [7] its usage advisability in pediatrics is disputable mainly due to adverse effects. It is considered that these antibiotics must be avoided or limited in children because of the potential risk of cartilage damage and growth [7,16,17].

In a present study the analysis of *E. coli* resistance patterns to quinolones showed that it was higher to non-fluorinated agents in children and adults if compare with fluorinated. While resistance to all tested fluoroquinolones exceeded 20% in adults, in pediatric patients it was less than 10%. It's notable that in children *E. coli* susceptibility to quinolones was generally higher if compare with adult patients. But this difference was statistically significant only for nalidixic acid, ciprofloxacin and levofloxacin ($p < 0.05$). Obtained data confirmed high activity of fluoroquinolones against uropathogenic *E. coli* strains in pediatric population. On the other hand, their efficacy as a first-line therapy for UTIs in adults questionable because of unfavorable resistance patterns.

CONCLUSIONS

E. coli was the most common uropathogen responsible for the UTIs development. Because of the high local resistance aminopenicillins are not suitable for UTIs treatment unless susceptibility is confirmed by testing. Fluoroquinolones cannot be used for the empirical treatment neither of complicated nor uncomplicated pyelonephritis in adults because resistance rates are $>20\%$. More investigations are needed to evaluate safety of quinolones in pediatric population because these agents showed favorable *E. coli* susceptibility pattern and may be useful in this group of patients. Cefotaxime and ceftriaxone can be recommended for initial empirical treatment of complicated UTIs in adults as the local *E. coli* resistance did not exceed 20% threshold. The efficacy of cephalosporins for the empirical UTIs treatment in children is doubtful due to high local resistance rates.

REFERENCES

- Barisic Z, Babic-Erceg A, Borzic E et al. Urinary tract infections in South Croatia: aetiology and antimicrobial resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22 (2):61–64.
- Ronald AR, Nicolle LE, Stamm E et al. Urinary tract infection in adults: research priorities and strategies. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:343–348
- Shaikh N, Morone NE, Bost JE et al. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(4): 302–308.
- Nicolle LE. Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):91–104.
- World Health Organization. Antimicrobial resistance: Global report on surveillance 2014. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1.
- Woolhouse M, Waugh C, Perry MR et al. Global disease burden due to antibiotic resistance – state of the evidence. *Journal of Global Health*. 2016;6(1):010306.
- M. Grabe, R. Bartoletti, T.E. Bjerklund Johansen et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections 2015. Available: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
- Aguinaga A1, Gil-Setas A, Mazón Ramos A et al. Uncomplicated urinary tract infections. Antimicrobial susceptibility study in Navarre. *An Sist Sanit Navar*. 2018;0(0):59989 [Epub ahead of print].
- Rizwan M, Akhtar M, Najmi AK et al. Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Sensitivity/Resistance Pattern Towards Antimicrobial Agents in Primary and Simple Urinary Tract Infection Patients Visiting University Hospital of Jamia Hamdard New Delhi. *Drug Res (Stuttg)*. 2018. doi: 10.1055/a-0576-0079. [Epub ahead of print]
- Córdoba G, Holm A, Hansen F et al. Prevalence of antimicrobial resistant Escherichia coli from patients with suspected urinary tract infection in primary care, Denmark. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):670.
- Ayelnig B, Abebe B, Shibeshi A et al. Bacterial isolates and their antimicrobial susceptibility patterns among pediatric patients with urinary tract infections. *Turk J Urol*. 2018;44(1):62–69.
- Erol B, Culpam M, Caskurlu H et al. Changes in antimicrobial resistance and demographics of UTIs in pediatric patients in a single institution over a 6-year period. *J Pediatr Urol*. 2018. pii: S1477-5131(18)30008-1. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.12.002. [Epub ahead of print]
- Roberts KB, Downs SM, Finnell SM et al. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. / Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. *Pediatrics*. 2011;128(3):595–610.
- Delbet JD, Lorrot M, Ulinski T. An update on new antibiotic prophylaxis and treatment for urinary tract infections in children. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(15):1619–1625.
- Pouladfar G, Basiratnia M, Anvarinejad M. The antibiotic susceptibility patterns of uropathogens among children with urinary tract infection in Shiraz. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(37):e7834.
- Principi N, Esposito S. Appropriate use of fluoroquinolones in children. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(4):341–346.
- González M C, Rosales C R, Pavez D et al. Safety of fluoroquinolones: risks usually forgotten for the clinician. *Rev Chilena Infectol*. 2017;34(6):577–582.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Yaroslav O. Mykhalko

148, Sobranetska str., Uzhhorod 88000, Ukraine.

tel: +38 0312 66 46 94

e-mail: yaroslav.mykhalko@uzhnu.edu.ua

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

INTERRELATION BETWEEN GHRELIN AND GASTRIN IN PATIENTS WITH COMBINATION OF CHRONIC GASTRITIS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ZWIĄZEK POMIĘDZY GRELINĄ A GASTRYNĄ U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM ŻOŁĄDKA I WSPÓŁWYSTĘPUJĄCĄ CUKRZYCĄ TYPU 2

Elizaveta S. Sirchak, Silviya V. Patskun

UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Ghrelin is 28-amino-acid peptide that is produced by X/A-like cells present in the stomach. Gastrin is a hormone that stimulates gastric acid secretion and mucosal cell growth.

The aim: to study the interrelation between ghrelin and gastrin levels in patients with combination of chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods: 60 *Helicobacter pylori* positive patients with a combination of chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus were examined. The diagnosis of type 2 diabetes mellitus is based on the recommendations of the International Diabetes Federation (IDF, 2005). Gastric acid secretion function was studied by intra-stomach express-pH-metry (method of prof. V.N. Chernobrov). Serum gastrin was determined using ELISA using Gastrin-EIA test kit Cat. No. CS 001 030. Serum ghrelin was determined by immunoassay analysis using the Human Ghrelin ELISA Kit from RayBiotech No. 1.03930005306

Results: The obtained data testify to the existence of a feedback between the level of ghrelin and gastrin in the blood of patients with chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus. That is, with increasing levels of gastrin in the blood, the level of ghrelin in the blood decreases and vice versa with a decrease in the level of gastrin in the blood, the level of ghrelin – increases.

Conclusions: A significantly higher level of ghrelin was found in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic gastritis compared with control group. The reverse association between gastrin and ghrelin levels in patients with combination of chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus has been obtained.

KEY WORDS: chronic gastritis, type 2 diabetes mellitus, gastrin, ghrelin

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 311-314

INTRODUCTION

Gastrin is a hormone that stimulates gastric acid secretion and mucosal cell growth. It is released from G cells and it acts through the cholecystokinin -2 receptor. It is believed that gastrin stimulates the enterochromaffinlike cells to release histamine, which, in turn, binds to H-2 receptors on parietal cells and stimulate acid secretion. Both chemical and mechanical stimuli increase gastrin secretion. These stimuli act directly on the G cell and/or indirectly through the adjacent neuroendocrine cells and neurons. [1] The pituitary gland adenylate cyclase-activating protein, bombesin, sucralose, glucose, caffeine, and bacterial lipopolysaccharide also stimulate gastrin release [2]. Such causes as gastrinoma, predominant *Helicobacter pylori* associated gastritis, gastric outlet obstruction; renal failure, retained antrum, atrophic gastritis, and antisecretory therapy can lead to increase in the serum gastrin concentration [3].

Ghrelin is 28-amino-acid peptide that is produced by X/A-like cells present in the stomach and also throughout

the entire gastrointestinal tract ghrelin expression has been described. Thirty percent of the circulating ghrelin levels are acylated and remaining 70% circulates as unacylated ghrelin. The ghrelin-circulating levels were decreased after gastrectomy, suggesting that the stomach is the main source of ghrelin in the organism. Such tissues as hypothalamus, pituitary, ovary, testis, heart and placenta are responsible for ghrelin release [4].

After feeding, low levels of ghrelin can be seen and in food deprivation conditions plasma ghrelin levels are elevated. The mechanism that directly regulates ghrelin production in the stomach remained unclear, leading to the assumption that any changes in plasma ghrelin reflect changes in gastric ghrelin release. Changes in plasma ghrelin levels that are mediated by food provided due to variations in ghrelin release by the stomach. The ghrelin secretion directly from the stomach is regulated not only by the direct mechanical contact with the gastric wall, digestion or absorption of nutrients. It can be stimulated

and modify without real food intake, in the same way as true feeding. This fact indicates that a relevant factors involved in this process are the central nervous system, including ghrelin as a neural-mediated integrative factor that constitutes as a link between the sensory qualities of food, neural activation and nutrient metabolism. [5]

Ghrelin has orexigenic and lipogenic effects and also plays significant role in glucose regulation. While acylated ghrelin can lead to insulin resistance, the unacylated ghrelin counters hyperglycemia and enhances insulin sensitivity [6].

THE AIM

Aim: to study the interrelation between ghrelin and gastrin levels in patients with combination of chronic gastritis (CG) and type 2 diabetes mellitus (DM).

MATERIALS AND METHODS

60 *Helicobacter pylori* positive patients with a combination of CG and type 2 DM, who were treated in the endocrinology department in Transcarpathia Regional Clinical hospital named after A. Novak in Uzhhorod. The average age of patients was 57.6 ± 2.3 years. Among patients there are 35 (58.3%) women and 25 (41.7%) men. Patients underwent general clinical examinations according to local protocols. The diagnosis of type 2 DM is based on the recommendations of the International Diabetes Federation (IDF, 2005), that is, determining the level of glucose in serum on the empty stomach and 2 hours after glucose administration using the oxidant method. The severity of diabetes was assessed by the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c,%), which was determined using a chromogenic assay on Sysmex 560 (Japan) using Siemens reagents.

Gastric secretion's function was studied by intra-stomach express-pH-metry, using a computer system by the method of prof. V.N. Chernobrov. In the computer analysis of the results, the functional interval of pH (FI pH) from 0 to 5 (in the direction of greater acidity of the stomach) was taken into account:

- pH 7.0 - 7.5 (FI-pH0 - anacidity);
- pH 3.6-6.9 (FI pH1 - hypoacidity expressed);
- pH 2,3 - 3,5 (FI pH2 - moderate hypoacidity);
- pH 1.6 - 2.2 (FI pH3 - normoacidity);
- pH 1.3 - 1.5 (FI pH4 - moderate hyperacidity);
- pH 0.9 - 1.2 (FI pH5 - hyperacidity expressed).

HP was confirmed by detection of its fecal antigens (CITO TEST H.Pylori Ag, Pharmasco, Ukraine).

Serum gastrin was determined using ELISA using Gastrin-EIA test kit Cat. No. CS001 030.

Serum ghrelin was determined by immunoassay analysis using the Human Ghrelin ELISA Kit from RayBiotech No. 1.03930005306, according to the application method. Reading the results was carried out at a wavelength of 450 nm.

- The criteria for inclusion of patients in this study were:
- Patients with type 2 DM and CG with HP infection;
- Criteria for exclusion of patients from this study:
- Patients with type 1 DM;

Patients who have already received anti-helicobacter therapy.

All studies were conducted with the consent of patients, and its method corresponded to the Helsinki Declaration of 1975 and its revision in 1983.

Scientific research is a fragment of the SB topic 851 "Mechanisms of the complications formation in the liver and pancreas, methods of their treatment and prevention" (state registration number 0115U001103).

The analysis and processing of the results of the patient examination was carried out using the computer program STATISTICA 10.0 (firm StatSoftInc, USA).

RESULTS

According to the results of intra-stomach pH-metry, patients were divided into 2 groups depending on the degree of pH change. In 75% (45) patients, there was a pronounced gastric hyperacidity, and these patients were included in group I. In 25% (15) patients moderate gastric hyperacidity was detected; these patients were included into II group. The control group included 20 practically healthy people. We measured the level of ghrelin and gastrin in these patient groups. The obtained data are listed in Table I below as the arithmetic mean of the values of the examined patients.

The obtained data testify to the existence of a feedback between the level of ghrelin and gastrin in the blood of patients with CG and type 2 DM. That is, with increasing levels of gastrin in the blood, the level of ghrelin in the blood decreases and vice versa with a decrease in the level of gastrin in the blood, the level of ghrelin – increases.

One of the functions of ghrelin is to increase tissue sensitivity to insulin and increase insulin secretion in response to hyperglycemia. Thus, as the main pathogenic component of type 2 diabetes is insulin resistance, the reduction of the ghrelin level in patients with this pathology is natural. The data of our study, partly confirm the effect of insulin resistance to the level of ghrelin, but according to Table II, we can conclude that not only this factor affects the secretion of the hormone, since when comparing two groups with a difference in pH of gastric juice; increase in the ghrelin level in falling pH was seen.

DISCUSSION

In present study, decrease in the serum's ghrelin level was observed in patients with combination of CG and DM compared with the control group, and the difference was statistically significant ($p < 0,05$). On the contrary, the result of a prospective study carried out by Bennet et al. showed that no association between the baseline ghrelin level and the incidence of type 2 DM was found. [7] The others clinical studies have identify the interrelation between serum ghrelin, glucose and insulin, but the physiological mechanisms of this relationship remain unclear. [8,9] Previous studies were concentrating only on the changes in ghrelin level in patients with type 2 DM, but the main organ of the body that is responsible for the ghrelin se-

Table I. Gastrin level in patients with combination of CG and type 2 DM, depending on the acid-forming function of the stomach.

Gastric acid secretion function of the stomach	Gastrin level (pg/ml)
I group (hyperacidity expressed) n= 40	123,7±4,7*
II group (moderate hyperacidity) n= 15	98,4±2,4
Control group n= 20	72,4±3,4*

*p<0,05 – data are reliable.

Table II. Ghrelin level in patients with a combination of CG and type 2 DM, depending on the acid-forming function of the stomach.

Gastric acid secretion function of the stomach	Ghrelin level (mmol/l)
I group (hyperacidity expressed) n= 40	91,195±3,8*
II group (moderate hyperacidity) n= 15	234,983±5,7
Control group n= 20	365,657±6,5*

*p<0,05 – data are reliable.

cretion is stomach. It is known that such disease as CG affects the production of gastric juice and also influence on its chemical composition.

Other findings suggest that hyperinsulinemia associated with insulin resistance decreases serum ghrelin levels in type 2 DM and obese subjects. The present study was in the favor that there is an inverse relationship between fasting glucose and ghrelin level. The study also demonstrated that hyperglycemia due to disturbance in glucose metabolism may result in suppression of ghrelin level in type 2 DM and obesity. [10]

Ghrelin suppresses glucose-induced insulin secretion, without significantly influencing insulin secretion at basal and lower glucose concentrations. This glucose-dependence can be explained by the action of ghrelin to counteract cAMP signaling in β -cells, which is well known to glucose-dependently promote insulin secretion. [11]

In this study interrelation between gastrin and ghrelin levels were observed in patients with combination of CG and type 2 DM. In all previous studies only interrelation between ghrelin serum level, glucose, and insulin were examined in patients with different metabolic diseases. Level and effect of gastrin were examined only in connection with the stomach disorders. The present study combines both hormones evaluation in patients with combination of CG and type 2 DM. Still the mechanism of interrelation between gastrin and ghrelin level in pathological states remain unknown.

CONCLUSIONS

A significantly higher level of ghrelin was found in patients with type 2 DM and CG compared with control group. The reverse association between gastrin and ghrelin levels in patients with combination of CG and type 2 DM has been obtained.

REFERENCES

- Ericsson P, Hakanson R, Rehfeld JF et al. Gastrin release: antrum microdialysis reveals a complex neural control. *Regul Pept.* 2010;161:22–32.
- Kidd M, Hauso O, Drozdov I et al. Delineation of the chemomechanosensory regulation of gastrin secretion using pure rodent G cells. *Gastroenterology.* 2009;137:231–241.
- Murugesan SVM, Varro A, Pritchard DM. Review article: strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger –Ellison syndrome rather than a more common benign cause. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:1055–1068.
- Al Massadi O, Tschop MH, Tong J. Ghrelin acylation and metabolic control. *Peptides.* 2011;32:2301–2308.
- Seoane LM, Al-Massadi O, Caminos JE et al. Sensory stimuli directly acting at the central nervous system regulates gastric ghrelin secretion. An ex vivo organ culture study. *Endocrinology.* 2007;148:3998–4006.
- Collden G., Tschop MH, Muller TD. Therapeutic potential of targeting the ghrelin pathway. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;18(4):798.
- Bennett NR, Boyne MS, Cooper RS et al. Impact of adiponectin and ghrelin on incident glucose intolerance and on weight change. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:408–414.
- Purnell JQ, Weigle DS, Breen P et al. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5747–5752.
- Vartiainen J, Rajala U, Jokelainen J et al. Serum ghrelin and the prediction of the development of impaired glucose regulation and Type 2 diabetes in middle-aged subjects. *J Endocrinol Invest.* 2010;33:496–500.
- Jawed M, Saeed MS, Shahid A et al. Ghrelin Level in Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Annals of King Edward Medical University.* 2017;23(3):312-319.

11. Yada T, Damdindorj B, Rita RS et al. Ghrelin signalling in β -cells regulates insulin secretion and blood glucose. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16(S1):111-117.

Scientific research is a fragment of the SB topic 851 "Mechanisms of the complications formation in the liver and pancreas, methods of their treatment and prevention" (state registration number 0115U001103).

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Patskun Silviya Viktorivna

8 March st. 3/59, 88015, Uzhhorod, Ukraine,

tel. +380990857328

e-mail: silvika121191@gmail.com

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018



**KHARKIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
THE RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL HYGIENE AND
OCCUPATIONAL DISEASES**

Trinkler str. 6, 61058, Kharkiv, Ukraine, phone +380 57 705-07-61, e-mail: gt1923@ukr.net ; <http://knmu.kharkov.ua>

**SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION
"MEDICINE OF BORDERLINE CONDITIONS: THEORY AND PRACTICE OF PRENOSOLOGICAL
DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREVENTION OF OCCUPATIONAL DISEASES"**

DEAR COLLEAGES!

We inform you about the holding, and invite you to take part in the scientific and practical conference with international participation **"Medicine of borderline conditions: Theory and Practice of Prenosological Diagnostics, Treatment and Prevention of Occupational Diseases"** which will be held on **September 25-26, 2018** in Kharkiv, Ukraine with the participation of the scientists and doctors on occupational hygiene, occupational pathologists and other specialists in the field of preventive and clinical medical organizations, organizers and heads of health care institutions, representatives of public organizations, industrial enterprises of Ukraine, Armenia, Poland, Germany and other countries. This conference is included in the "Register of congresses, symposiums and scientific-practical conferences, 2018" which is published by Ministry of Public Health and National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

BASIC THEMATIC DIRECTIONS OF THE CONFERENCE:

- Creative heritage of the founders of world and native occupational medicine.
- Prospects for the further development of occupational hygiene and occupational pathology.
- Theoretical foundations and practice of medicine of borderline conditions.
- Review the existing health paradigm.
- Reforming the medical sector based on its prophylactic orientation.
- Prenosological diagnostics of occupational diseases.
- Correction of pre-pathological conditions in the prevention of occupational diseases.
- Modern methods of health research and technology for its preservation.
- Medical aspects of vocational education, vocational guidance and vocational guidance.
- Psycho-hygiene of labor, upbringing, education, daily life, extraordinary situations.
- Actual problems of higher medical education in the field of medicine.

Languages of the conference: Ukrainian, English, Russian

Materials of the conference will be published:

like abstracts in the digest "Medicine of Borderline Conditions: Theory and Practice of Prenosological Diagnostics, Treatment and Prevention of Occupational Diseases";

like articles in the magazines "Experimental and Clinical Medicine", "Wiadomości Lekarskie" (Poland).

On the questions related to the organization and conducting the Conference call

Volodymyr Korobchanskiy +38067-735-42-24

Olena Drokina +38050-303-34-94

Ivan Bezsmertniy +38050)93-80-99

Oleg Melnik +38067-771-78-96

Tetyana Saikova +38099-623-07-55

gt1923@ukr.net; sanlabemindi@ukr.net

KALLISTATIN LEVEL IN PATIENTS WITH COMBINATION OF CHRONIC PANCREATITIS AND ATHEROSCLEROSIS

POZIOM KALLISTATYNY U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM TRZUSTKI I WSPÓŁWYSTĘPUJĄCĄ MIAŻDŻYCĄ

Elizaveta S. Sirchak, Svetlana M. Opalenyk, Natalia Yu. Kurchak

UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The article is devoted to the optimization of complex diagnosis in patients with combination of chronic pancreatitis and atherosclerosis.

The aim: To study the level of serum kallistatin in patients with combination of chronic pancreatitis and atherosclerosis.

Materials and methods: 89 patients with chronic pancreatitis were examined. The serum kallistatin level was determined by immunoassay using the Human Serpin A4 ELISA Kit from RayBiotech according to the application method. To determine the excretory pancreatic insufficiency all patients underwent ^{13}C -amylase and ^{13}C -mixed triglyceride breathing tests.

Results: Analysis of the study results showed that patients with less severe excretory pancreatic insufficiency and lipid profile disorders had higher kallistatin level than the control group (33.66 ± 4.55 ng/ml). Instead, in patients with severe excretory pancreatic insufficiency and dyslipidemia, it was significantly lower – 14.69 ± 9.21 ng/ml.

Conclusions: The interrelation between the severity of the chronic pancreatitis course with atherosclerosis and the serum kallistatin level was observed. It has been established that studies of serum kallistatin level can serve as a marker of the chronic pancreatitis' severity in combination with atherosclerosis.

KEY WORDS: chronic pancreatitis, atherosclerosis, kallistatin.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 315-318

INTRODUCTION

Kallistatin (KS) is an endogenous protein that has pleiotropic effect, including vasodilation and inhibition of inflammation, oxidative stress, apoptosis and fibrosis. Kallistatin was studied in human plasma as tissue kallikrein-binding protein. Through its 2 functional domains — an active site and a heparin-binding site — kallistatin regulates different signaling pathways and a wide spectrum of biological functions. Kallistatin's active site is a key for tissue kallikrein activity inhibition and also it stimulates the release of endothelial's nitric oxide (NO). It is proved that kallistatin protects the vascular wall from damage and has therapeutic potential in vascular and inflammatory diseases [1].

Activation of the kallikrein-kinin system probably leads to the development of inflammatory disorders in pancreas. The pancreas has high amount of kallikrein, which may be prematurely activated during acute pancreatitis. So, kinins consequently released by kallikrein can mediate vascular changes such as vasodilation and increased permeability [2].

Study by Griesbacher et al. 1993; Weidenbach et al. 1995; Ericson and Sjoback 1996; Hoffmann et al. 1996 on rats showed that the kallikrein-kinin system is involved in development of the pain syndrome, hypotension, edema, and shock associated with acute pancreatitis. Another recent study on rat model demonstrated that tissue's kallikrein

increases in alcoholic's and ischemic's acute pancreatitis by 2.8-fold and 3-fold, respectively. Kallistatin has a protective inhibitory activity by regulating excessive kallikrein activity in tissues [3].

Chronic inflammatory process leads to the vascular wall injury, which in sequence cause decrease in the synthesis or secretion of vasoactive substances by the endothelium. Prolonged inflammation can lead to endothelial dysfunction and become a factor that contributing to hypertension and heart disease development [2].

Recently, it has been found that KS inhibits endothelial inflammation by increasing endothelial NO synthetase expression and NO formation in endothelial cells. KS thus inhibits inflammation by two unique and independent mechanisms: increases endothelial NO synthase expression and decreases $\text{TNF}\alpha$ – induced signaling pathways. As a result KS has an unique position in the development of new strategies for treating a wide spectrum of states and diseases caused by vascular inflammation and endothelial dysfunction, including chronic pancreatitis [2,5].

THE AIM

The aim of the research – to investigate the level of serum kallistatin in patients with combination of chronic pancreatitis and atherosclerosis.

Table I. Changes in lipid metabolism indices in patients with chronic pancreatitis

Indicator	Control group (n=30)	Patients with CP without atherosclerotic changes (n=38)	Patients with combination of CP and atherosclerotic changes (n=51)
Triglycerides (mmol/l)	1,1±0,12	1,65±0,41	3,1±0,45
Total cholesterol (mmol/l)	4,38±0,41	4,77±0,43	7,19±0,33
Low density lipoprotein (mmol/l)	3,0±0,24	3,3±0,17	4,1±0,65
Very low density lipoprotein (mmol/l)	0,17±0,62	0,61±0,12	2,3±0,76
High density lipoprotein (mmol/l)	2,3±0,35	1,85±0,22	0,83±0,38
CA	1,65±0,22	1,88±0,31	4,19±0,56

Table II. Results of ¹³C-amylase and ¹³C-mixed triglyceride breath tests in the examined patients with chronic pancreatitis and control group

Indicator	Control group (n=30)	Patients with CP without atherosclerotic changes (n=38)	Patients with combination of CP and atherosclerotic changes (n=51)
<i>¹³C- mixed triglyceride breath test:</i>			
- maximal concentration of ¹³ CO ₂ between 150 and 210 minutes	18,0±1,2 %	6,9±0,6 %*	5,8±1,2 %*
- total concentration ¹³ CO ₂ at the end of the study (360 min.)	30,9±2,1 %	18,2±0,7 %*	14,0±0,8 %*
<i>¹³C-amylase breath test:</i>			
- total concentration ¹³ CO ₂ at the end of the study (360 min.)	22,7±0,9 %	11,2±1,3 %**	7,1±1,1 %*

Note: * - p < 0,05 - the difference between the indicators in patients and the control group is reliable; the rates in patients with the CP of the first group and the second group are significantly different: ** - p < 0,05.

MATERIALS AND METHODS

89 patients with chronic pancreatitis were examined in the gastroenterological department of the Transcarpathia Regional Clinical Hospital named after A. Novak and in family ambulatory by gastroenterologist. The control group consisted of 30 practically healthy persons without signs of pancreatic-duodenal zone injury.

The diagnosis of chronic pancreatitis was based on complaints, anamnestic data, laboratory-instrumental methods of examination in accordance with the Marseilles-Roman's criteria (1989), supplemented by Ya.S. Zimmermann (1995), as well as on the basis of the points system M-ANNHEIM.

The diagnosis of atherosclerosis was based on measuring the thickness of the intima media layer of the carotid artery and presence of the lipidogram violations (increased blood plasma total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein, atherogenicity and decrease in high density lipoprotein). Biochemical parameters were determined with automatic biochemical analyzer ChemWell, Awareness Technology INC (USA). Also, the coefficient of atherogenicity (CA) was calculated according to the equation: CA = (total cholesterol - high density lipoprotein)/high density lipoprotein.

All patients underwent ultrasound diagnostics of the abdominal cavity with the determination of the size, contours, structure and echogenicity of the hepatic-biliary system. The ultrasound was performed with Philips HDI-1500 with a 3.5 MHz scan sensor.

To determine the excretory pancreatic insufficiency, all patients were given ¹³C-amylase and ¹³C-mixed triglyceride breathing tests. Results were analyzed according to the 13 breathing samples. In all breath samples, the concentration of ¹³CO₂ (IZINTA, Hungary) was determined by infrared spectrometry. The maximal concentration of ¹³CO₂ between 150 and 210 minutes at a level of more than 8 %, and a total concentration of 360 minutes - 30-35%, was considered normal for the ¹³C-mixed triglyceride breath test. The saved excretory function of the pancreas was considered at total concentration of ¹³CO₂ to the end of the test (360 min.), more than 10% for the ¹³C-amylase breath test.

The serum's kallistatin level (Serpine A4) was determined by immunoassay using the Human Serpin A4 ELISA Kit from RayBiotech, according to the application method. An analysis of the results was carried out at a wavelength of 450 nm.

The methodology of studies corresponds to the Helsinki Declaration of 1975 and its revision of 1983. The statistical processing of the patients' results was carried out using program STATISTICA 10.0 (firm StatSoft Inc., USA).

RESULTS AND DISCUSSION

Depending on the presence of dyslipidemia all patients with chronic pancreatitis were divided into 2 groups. The first group included 38 patients with chronic pancreatitis

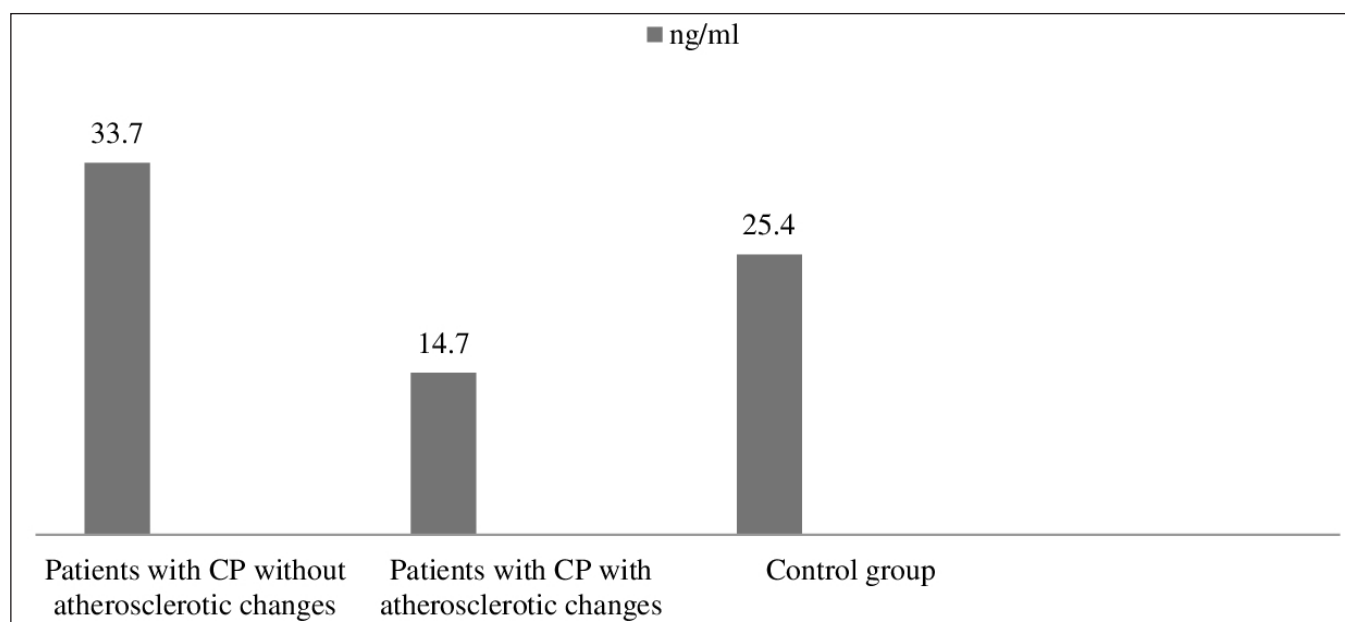


Fig. 1. Concentration of serum kallistatin in patients with chronic pancreatitis and control group.

without atherosclerotic changes ($CA < 3$), and the second group – 51 patients with combination of chronic pancreatitis and atherosclerotic changes ($CA > 3$). Table I shows lipid metabolism indices in patients with chronic pancreatitis, in comparison with control group ($p < 0.05$).

To evaluate the degree of excretory pancreatic insufficiency, all patients were conducted ^{13}C -amylase and ^{13}C -mixed triglyceride breathing tests. Table II shows the results of respiratory tests in patients with chronic pancreatitis and in the control group.

The level of serum kallistatin in practically healthy subjects group ($n = 30$) was within the range of 25.38 ± 4.07 ng/ml. These indices were accepted as normal kallistatin's values. Picture 1 shows the results of our research.

According to the results shown in picture 1, all patients have violations of the excretory insufficiency of the pancreas based on the results of ^{13}C -mixed triglycerides' breathing test. In first group patients, the maximal concentration of $^{13}\text{CO}_2$ between 150 and 210 minutes was $6.9 \pm 0.6\%$. The total concentration of $^{13}\text{CO}_2$ at the end of the study (360 minutes) was at the level of $18.2 \pm 0.7\%$ ($p < 0.05$). In second group patients, these indicators were at the level of $5.8 \pm 1.2\%$ and $14.0 \pm 0.8\%$ respectively ($p < 0.05$).

Instead, according to the results of the ^{13}C -amylase's breathing test, the pronounced excretory insufficiency was observed in patients with combination of CP with atherosclerotic changes (total concentration $^{13}\text{CO}_2$ at the end of the study (360 minutes) was $7.1 \pm 1.1\%$). In patients with CP without atherosclerotic changes, this indicator was at the lower limit of norm and amounted to $11.2 \pm 1.3\%$, respectively ($p < 0.05$).

The analysis of study results showed that in patients with less pronounced disorders of the excretory pancreatic insufficiency (decrease in the total concentration of $^{13}\text{CO}_2$ at the end of the study (360 min) on the results of the ^{13}C -amylase's breathing test to $11.2 \pm 1.3\%$ and ^{13}C -triglycerides' mixed

breathing test to $18.2 \pm 0.7\%$) and without violations of the lipid profile, the level of kallistatin was 33.66 ± 4.55 ng/ml.

Instead, the examined patients had pronounced violation of the excretory pancreatic insufficiency (decrease in the total concentration of $^{13}\text{CO}_2$ at the end of the study (360 min) based on the results of the ^{13}C -triglycerides' mixed breathing test to $14.0 \pm 0.8\%$ and –amylase's breathing test to $7.1 \pm 1.1\%$) and dyslipidemia, this indicator was at 14.69 ± 9.21 ng/ml.

In this study in patients with combination of chronic pancreatitis and atherosclerosis were measured the level of the anti-inflammatory and vasodilator marker kallistatin, for the first time. An increase in the level of kallistatin in patients without severe excretory pancreatic insufficiency is likely to be explained by the activation of the protective mechanisms cascade of the body in response to the inflammatory process in the pancreatic tissue. In patients with more pronounced excretory pancreatic insufficiency and atherosclerotic changes, there is a decrease in serum's kallistatin level compared to the control group, which allows us to assume the depletion of kallistatin reserves in response to the long course of CP.

Research of one group of authors showed that kallistatin has unique protective function in endothelial injury, independent of its interaction with tissue's kallikrein. Kallistatin exerts multiple protective effects against cardiovascular system dysfunction by inhibiting oxidative stress, inflammation, apoptosis and elevating NO levels in experimental animal models and cultured cells [6].

Kallistatin is a significant maintainer of vascular homeostasis through its antioxidant's actions. Kallistatin gene transfer reduced aortic oxidative stress, whereas kallistatin's antibody injection increased it [7]. Oxidative stress decreases kallistatin expression in cultured endothelial cells, leading to insufficient kallistatin levels to maintain healthy vascular homeostasis [8]. Our study confirms the authors' data as we have found

a significant decrease in the kallistatin level in patients with combination of chronic pancreatitis and atherosclerosis.

The results of our studies are original and suggest that fluctuations in serum kallistatin levels in relation to the norm can serve as a criterion for determining the severity of chronic pancreatitis and predicting the course of this disease. Further studies of the dynamics of the kallistatin level are necessary for the improvement of the pathogenic mechanisms of the pancreatic insufficiency formation and progression in patients with vascular pathology.

CONCLUSIONS

1. In patients with chronic pancreatitis without pronounced excretory insufficiency of the pancreas, an increase in the serum kallistatin level was observed.
2. In patients with chronic pancreatitis with pronounced excretory insufficiency of the pancreas and atherosclerosis - decrease in serum kallistatin level was observed.

REFERENCES

1. Julie Chao, Grant Bledsoe, Lee Chao. Protective Role of Kallistatin in Vascular and Organ Injury. *Hypertension* 2016; 68:533-541.
2. Hang Yin, Lin Gao, Bo Shen et al. Kallistatin Inhibits Vascular Inflammation by Antagonizing Tumor Necrosis Factor –Induced Nuclear Factor κ B Activation. *Hypertension* 2010; 56:260-267.
3. William C. Wolf, Russell A. Harley, Dan Sluce Lee Chao et al. Cellular localization of kallistatin and tissue kallikrein in human pancreas and salivary glands. *Histochem Cell Biol* 1998; 110:477–484.
4. Allison Ross Eckard, Soohee Cho, Mary Ann O’Riordan et al. Kallistatin Levels in HIV-infected Patients and Effects of Statin Therapy. *Biomarkers* 2016; 1354-750X (Print) 1366-5804. <http://dx.doi.org/10.1080/1354750X.2016.1204002>.
5. K.F. Huang, H.Y. Yang, Y.M. Xing et al. Recombinant Human Kallistatin Inhibits Angiogenesis by Blocking VEGF Signaling Pathway. *Journal of Cellular Biochemistry* 2014; 115:575–584.
6. Shen B, Gao L, Hsu YT, Bledsoe G, Hagiwara M, Chao L, Chao J. Kallistatin attenuates endothelial apoptosis through inhibition of oxidative stress and activation of akt-enos signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 299: H1419–H1427.
7. Liu Y, Bledsoe G, Hagiwara M, Shen B, Chao L, Chao J. Depletion of endogenous kallistatin exacerbates renal and cardiovascular oxidative stress, inflammation, and organ remodeling. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012; 303: F1230–F1238.
8. Shen B, Chao L, Chao J. Pivotal role of jnk-dependent foxo1 activation in downregulation of kallistatin expression by oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 298:H1048–H1054.

Scientific research is a fragment state budget topic № 851 “Mechanisms of the formation of complications in hepatic and pancreas’s diseases, methods of their treatment and prevention”, state registration number: 0115U001103, performed at the departments of surgical diseases and propaedeutic of internal diseases of the Medical Faculty in Uzhhorod National University.

Authors are responsible for the content and it does not necessarily represent the official views of the National Institutes.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Opalenyk Svetlana

v. Kamyanytsia, st. Kiltseva, 5, 89411, Uzhhorod, Ukraine

tel.: +380990409917

e-mail: kyzma16011993@ukr.net

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

CLUSTER ANALYSIS OF THE PHENOTYPE OF ASTHMA AND OBESITY

ANALIZA SKUPIEŃ (KLASTERYZACJA) FENOTYPU ASTMY I OTYŁOŚCI

Victoria S. Sukhan

UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The combination of asthma and obesity can affect the mutual encumbrance to which other pathogenetic mechanisms join, which worsen the course of both diseases.

The aim of the work is to analyze the features of the genotype and phenotype in patients with a combined course of asthma and obesity.

Materials and methods: In order to detect the features of obesity asthma, 108 patients were examined. Patients were divided into two groups: the first included 50 patients with normal body weight, the second - 58 patients with obesity.

Results: The analysis of the history of the disease revealed that 98% of women with obesity with asthma started the illness at the mature age (50.9 years) against the background of age-related hormonal dysfunctions. Relatively rarely in the obesity group, allergic rhinitis and eosinophilia in the peripheral blood were diagnosed. In analyzing the indicators of the function of external respiration, it has been established that in obese patients, restrictive bronchoconstriction disturbances and more significant distal bronchial obstruction are more pronounced than in patients with normal body mass. In the group of obese patients, the majority were women, the disease was more often complicated by pulmonary insufficiency, emphysema of lungs, and co morbid condition - hypertension. In this group, the symptoms of asthma were constantly persistent, but worse controls.

Conclusions: The obtained data allow to distinguish the phenotype of patients with asthma with adjunctive obesity.

KEY WORDS: asthma, obesity, body mass index.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 319-321

INTRODUCTION

Asthma is one of the most common diseases (5-25% of the general population) with a clear upward trend in 2011 [1]. About 300 million people suffer from asthma, and in most patients it is poorly controlled or not at all, which requires the search for new approaches to treatment. One of the reasons for poor control is the heterogeneity of asthma in terms of mechanisms, manifestations and flow [1, 2]. The reflection of heterogeneity of inflammation in asthma in the scientific literature is the selection of different phenotypes and endothelium of the disease [3, 4]. The genotyping and phenotype of asthma are based on clinical characteristics and genetic markers and understanding of the pathophysiological basis of the disease and the optimization of therapeutic measures [5, 6]. The phenotype of asthma occurs according to clinical characteristics (age, sex, duration, co morbid states) and pathomorphological signs of inflammation (eosinophilic, neutrophilic, pauci- granulocytic) [7, 8, 9, 10].

Obesity affects 30%, or 700 million people in the world. Thus, today there is a parallel increase in the spread of asthma and obesity throughout the world [11,12, 13]. Modern studies have found among asthma patients 28-44% of patients with obesity of varying degrees [14]. Obesity not only increases the risk of asthma, but also worsens the course of the disease. In patients with co morbidity of asthma and obesity, sufficiently low asthma control indicators are found. The combination of asthma and obesity can affect the mutual encumbrance to which other pathogenetic mechanisms join, which worsen the course of both diseases [15,16].

Recently, attention has been drawn to attempts to genotyping and phenotype of asthma. Phenotype becomes of great importance for the purpose of determining treatment tactics, especially in the administration of glucocorticosteroids [17]. Many scholars have identified obesity as a sign for the phenotype of asthma [6, 13, 15]. There are also obesity-related diseases such as metabolic syndrome, diabetes mellitus second type, arterial hypertension and other cardiovascular [6, 18, 19]. The World Health Organization classifies adult individuals as overweight if their body mass index (BMI) exceeds 25 kg/m² and obese if BMI exceeds 30 kg/m². With this classification the prevalence of obesity in the United States and Europe has been 20% and even more [6, 16, 20].

THE AIM

The aim of the work is to analyze the features of the genotype and phenotype in patients with a combined course of asthma and obesity.

MATERIALS AND METHODS

On the basis of the SDC «Rehabilitation» of the Ministry of Health of Ukraine, a comprehensive survey of 108 patients with asthma was conducted. All patients had a thorough allergy history, anamnesis of life and disease. The study includes assessment of resting anthropometric data, physical activity habits, blood pressure, structure and quality of nutrition,

family and socioeconomic data. The function of external respiration (FER) was studied using the computer spiograph Pulmovent-2, parameters were compared by age, sex and body weight. Body mass index (BMI) was determined by Kettle. To determine the characteristics of the course of AD with obesity, all patients were divided into two groups. The first group included 50 patients with asthma with normal body mass ($BMI \leq 25 \text{ kg / m}^2$), to the arc - 58 patients with obesity asthma ($BMI \geq 30 \text{ kg / m}^2$). Data were expressed as mean \pm standard error for quantitative variables.

RESULTS

The average age in the group of patients with isolated asthma was 34.9 ± 0.77 years, and in the group of patients with asthma with obesity - 53.7 ± 0.95 years. By gender, both groups were dominated by women, but the percentage varied and was 86.2% in the second group, compared with 68% in the first. In the analysis of anamnesis data, it was found that in 98% of obese women, the onset of illness was at the mature age (50.9 years), the prescription of the disease was 3.8 ± 0.22 years. In 18 (36%) of women with obesity asthma manifested itself against the background of climax, in 12 (24%) - after surgical interventions for gynecological diseases. While in 32 (64%) patients with asthma with normal body mass, the debut of the disease was noted in childhood and adolescence. In patients with obesity asthma, pulmonary insufficiency was more frequent than the second to third degree (24.1%) and emphysema of the lungs (17.2%) versus 10% and 4% respectively in patients with normal body mass.

The allergic history indicated a hemorrhagic inheritance in 21 patients (36.2%) and 13 patients (26%) more often in the maternal line in obese patients and with normal BMI, respectively. In asthma patients with obesity, inflammation of the respiratory tract was reported as nonatopic (96.6%), which was confirmed by a low level of eosinophils in the peripheral blood (2 - 3%) versus (5-7%) in patients with asthma with normal body mass. Manifestations of allergic rhinitis were less common in obese patients (6.9%) than in patients with normal BMI (40%).

Among concomitant illnesses in patients with asthma with obesity, arterial hypertension was often diagnosed - 24.1% versus 4% of patients with normal body mass. FER indices in patients of both groups differed. Perforation in the bronchial tree in obese subjects developed predominantly in the restrictive-obstructive (mixed) type and was diagnosed in 89.7%, whereas in patients with normal body weight disorders were more obstructive - 84%. Thus, the vital capacity of the lungs (FVC) was significantly lower in patients with obesity (83.4 ± 1.5)% than in normal weight (91.2 ± 1.7)%. The obstructive changes in FER were also more pronounced in the group of obese asthma patients. The indicators of distal obstruction differed significantly and significantly lower MEF75 was in obese (49.6 ± 1.45)% versus (60.5 ± 1.6)% in subjects with normal body weight. In patients with obesity, the course of asthma was always persistent. Among the complaints in this group of patients, the attacks of odor pre-

vailed - in 86.2%; difficulty in breathing - 84.5%; headache - in 17.2% of patients. In 77.6% of obese patients listened to dry wheezing. In the group of patients with asthma, in the presence of normal BMI, 60% of patients complained of asthma attacks, 78% had difficulty breathing, 54% had a wet cough. When auscultation, 60% of these patients were diagnosed with dry wheezing. In support of glucocorticosteroids therapy, 34 (58.6%) patients were in the group of obese patients, whereas in the group of patients with normal body mass there were 11 (22%) persons. According to the Asthma Control Test (AST), the most percentage was an uncontrolled course of asthma.

DISCUSSION

Combination of all the main factors of phenotype according to clinical features: age of illness, sex, presence or absence of obesity; for pathophysiological - eosinophilic, neutrophilic, pauci - granulocytic, immune inflammation; by the nature of the response to the treatment: the positive or the presence of refractory reactions in one classification has not yet been developed. Some features of the course of asthma with obesity are described [21, 22, 23, 24]. A more detailed description of the cluster analysis of asthma in work [9], which unites mainly women aged 34-68 years (middle age - 50 years) with obesity. Asthma was atopic, late, characterized by a decrease in peak volume velocity and frequent use of glucocorticosteroids (17% of patients received systemic steroids), and only 64% of them had normal respiratory function in the background of treatment. There was a direct correlation between the degree of obesity with the severity of asthma [12].

By cluster analysis, obstructive asthma is characteristic of older women [6, 11], in our case, 50.9 years, against the background of climacteric and gynecological diseases with hormonal dysfunction of the ovaries. The type of inflammation in obstructive asthma was more often non-eosinophilic [3,6,13] and rarely detected concomitant allergic rhinitis. Frequent concomitant disease in patients with asthma and obesity was arterial hypertension [19]. In these patients, asthma often has non-standardized character and the quality of life in them is reduced [25]. The excess of adipose tissue in the mediastinum reduces the mobility of the lungs, and excess of its deposition on the diaphragm - until the development of the diaphragm dysfunction, which leads to a decrease in the diaphragm excursion [13]. Violation of ductance of external respiration at high BMI is marked by a decrease in the volume of forced exhalation (FEV1) in the first second, the forced vital capacity (FVC) and vital capacity of the lungs (VC). The reason for the low rates is a decrease in the function of the respiratory muscles, a decrease in the diameter of the bronchial tree in the distal parts compared with those who have normal body mass [22]. Therefore, the disruption of respiration in patients with asthma with obesity has a mixed character [6], which is confirmed by our data.

Asthma in obesity has a pronounced respiratory symptomatology, although there is a slight obstruction and inflamma-

tion in the respiratory tract. Some authors [24, 25, 26] cite data that obese patients with asthma have more pronounced disease symptoms and worse control than patients with normal body weight, which is confirmed by our data as well.

CONCLUSIONS

The obtained data allow unambiguously genotype and phenotype patients with asthma with co morbid obesity. In the clinic it is expedient to allocate a cluster of an obstructive asthma characterized by neo-eosinophilic genotype of inflammation, more common in women with debut in adulthood, worse parameters of FER with bronchial tuberculosis in mixed type and need three or more medications for asthma control, one of which is – inhaled glucocorticosteroids.

REFERENCES

- Global Initiative for Asthma (GINA) Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated <http://www.ginasthma.org>; 2011.
- Vos T., Barber R.M., Bell B. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990 – 2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015; 386: 743–800.
- Radchenko O.M. Fenotypuvannya bronhialnoi astmu: znachennya dlya klinichnoi praktyky [Phenotyping of Bronchial Asthma: Importance for Clinical Practice]. *Asthma and allergy*. 2012; 3: 46–50.
- Radchenko O.M., Slaba O.R. Fenotyp bronhialnoi astmy z ozhyrinniam [Phenotype of bronchial asthma with obesity]. *Asthma and allergy*. 2014; 2: 20–24.
- Pertseva T.A., Mykhailychenko D.S. Sovremennyye dostyazheniya v dyahnostyke vospaleniya dykhatelnykh putei pry bronhialnoi astme [Recent advances in the diagnosis of respiratory inflammation in bronchial asthma]. *Asthma and allergy*. 2012; 3: 61–63.
- Taylor D.R. Biomarkers of inflammation in Asthma: A Clinical Perspective. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012; 33: 620–620.
- Kiley J., Smith R., Noel P. Asthma phenotypes. *Curr. Opin Pulm. Med*. 2007; 13: 19–23.
- Boulet L.P., Boulay M.E. Asthma-related co morbidities. *Expert Rev. Respir. Med*. 2011; 5: 377–393.
- Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 181: 315–323.
- Meneev V.N., Trofymova V.Y., Lapaeva T.M. Bronkhyalnaia astma y ozhyrenye: obshchye mekhanizmy [Bronchial asthma and obesity: general mechanisms]. *Clinical medicine*. 2012; 4: 4–10.
- Pertseva T.A., Nudha N.P. Astma y ozhyrenye: kakova vzaymosv'iaz? [Asthma and Obesity: What is the relationship?]. *Ukrainian pulmonologist magazine*. 2011; 1: 61–64.
- Pobedennaia H.P., Yartseva S.V. K voprosu o komorbydnoi patolohyy: bronkhyalnaia astma y ozhyrenye. [To the question of comorbidity: bronchial asthma and obesity]. *Asthma and allergy*. 2014; 2: 54–60.
- Yashyna L.A., Yshchuk S.H. Bronkhyalnaia astma u bolnykh s ozhyrenyem – osobyi fenotyp zabolevaniya [Bronchial asthma in patients with obesity is a special phenotype of the disease]. *Asthma and allergy*. 2011; 4: 46–49.
- Okabe Y., Adachi Y., Itazawa T. et al. Association between obesity and asthma. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2011; 23: 550–555.
- Ziora D., Sitek P., Machura E., Ziora K. Bronchial asthma in obesity – a distinct phenotype of asthma? *Pneumonol. Allergol. Pol*. 2012; 80, 5: 454–462.
- Vortmann M. BMI and health status among adults with asthma. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16, 1: 146–152.
- Ducharme F.M., Kraljic M. Steroid responsiveness and wheezing phenotypes. *Pediatr. Respir. Rev*. 2011; 12: 170–176.
- Budnevskiy A.V., Chernov A.V., Ermolova A.V., Trybuntseva L.V. Bronkhyalnaia astma v sochetanii s metabolycheskym sindromom: vozmozhnosty dostyazheniya kontrolya nad zabolevaniem [Bronchial asthma in combination with metabolic syndrome: the ability to achieve control of the disease]. *Pulmonology*. 2014; 5: 39–45.
- Appleton S.L., Ruffin R.F., Wilson D.H. et al. Asthma is associated with cardiovascular disease in a representative population sample. *Obes. Res. Clin. Pract*. 2008; 12(2): 71–142.
- Assad N., Qualls C., Smith L.J. et al. Body mass index is a stronger predictor than metabolic syndrome for future asthma in women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 188(3): 319–326.
- Lessard A., Turcotte H., Cormier Y. et al. Obesity and asthma: a specific phenotype? *Chest*. 2008; 134: 317–323.
- Beyther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity and incident asthma: a meta – analysis of prospective epidemiologic studies. *Am. J. Respir. Crit. Med*. 2007; 175: 661–667.
- Muc M., Mota-Pinta A., Padez C. Association, between obesity and asthma – epidemiology, pathophysiology and clinical profile. *Nutr. Res. Rev*. 2016; 12: 1–8.
- Fomyna D.S., Horiachkyna L.A., Alekseeva Yu.H. Bronkhyalnaia astma y ozhyrenye: poisk terapevtycheskykh modelei [Bronchial asthma and obesity: the search for therapeutic models]. *Pulmonology*. 2014; 6: 94–100.
- Mosen D.M., Schatz M., Magid D.I. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008; 122, 3: 507–511.
- Musaad S.M.A., Paige K.N., Teran-Garcia et al. Obesity and Pediatric Asthma: The Role of Parental Perception of Child Weight Status. *Nutrients*. 2013; 5(9): 3713–3729.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Victoria Sukhan

tel: +380506738779,

e-mail: viktorija.sukhan@uzhnu.edu.ua

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

MODERN SPECIFIC FEATURES AND THERAPY OF PSORIASIS AND ARTHROPATHIC PSORIASIS COURSES

NOWE SWOISTE CECHY PRZEBIEGU KLINICZNEGO ŁUSZCZYCY I ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW ORAZ NOWE OPCJE TERAPEUTYCZNE

Orysya O. Syzon, Marianna O. Dashko, Ulyana V. Fedorova

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis affects about 2% of population. In 30-40% of occurrences arthropathic psoriasis (AP) is diagnosed and it leads to 11-19% of disability cases development. Recent studies have shown that psoriasis is often synergistically combined with herpesvirus of the 1st and 2nd type, which, according to many scientists, determines the severity, frequency of recurrences, and the course of this dermatosis. Recently, new biomarkers, i.e. a system of small ribonucleic microRNA acids, have been described. Their role and interconnection in respect of regulation of congenital and acquired immunity activity in patients with herpesvirus infection at psoriasis has been defined.

The article analyses features of anamnesis, clinical, instrumental and laboratory tests related to arthropathic psoriasis, considers the relationship of probable mechanisms of disease aggravation and progression with the definition of a treatment method influencing the dynamics of a disease course.

The aim of our work was to improve the diagnostics of AP patients taking into account some indicators of the immune-endocrine system and features of the disease course to specify their role in AP pathogenesis and to develop the system of integrated therapy of patients whose locomotor system is affected due to psoriasis.

Materials and methods: A total of 178 AP patients have been systematically examined. We have examined AP patients with varying severity of process development, generalization and the severity of skin and osseous-articular apparatus damage, the presence of associated pathology. Additional instrumental studies, determination of biochemical, serological parameters and an assessment of stress-induced immune-endocrine system have been conducted in AP patients. The content of trigger cytokines (IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22) in blood serum, stress hormones (ACTH, cortisol), cellular and humoral immunity condition (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, IgM and IgG levels) have been studied.

Results: The clinical course and characteristic features of AP instrumental tests are extremely versatile as well as the depth of their present study is insufficient. Regardless of the disease duration period, we have detected in blood serum of AP patients probable changes in concentrations of stress-response mediators (decreased parameters of cellular immunity (CD3+, CD4+, CD8+ of T-lymphocytes, CD22+ fraction of B-lymphocytes and compensatory increased CD16+ of T-cells, cytokines – IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22, stress hormones – cortisol, immunoglobulins IgM, IgG, and C1C), which indicate tension of their stress-induced mechanisms even despite occasional clinical stabilization of skin and articular process.

We have offered and tested regimens to treat AP patients, which involve differential application within the integrated therapy of nonsteroidal anti-inflammatory medications (Arcoxia 30-60 mg 1 time daily / Naklofen Duo 75 mg daily), disease-modifying medications (Sulfasalazine EH from 500 mg to 2 g daily / Methotrexate 7.5-10 mg/week), lyophilised dialysate of leukocytes.

Conclusions: The analysis of specific features of the AP clinical course and data of integrated studies allows identifying the probability of manifestation or persistence of the pathological psoriatic articular process. The improvement of AP patients diagnostics taking into account some indicators of the immune-endocrine system and specifics of the disease course contributed to the improved therapy and mended quality of life of patients.

KEY WORDS: cytokines, immunity, psoriatic arthritis, diagnostic, herpesvirus of the 1st and 2nd type.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 322-325

INTRODUCTION

At the present stage, psoriasis is considered to be a systemic disease that affects not only skin but also joints of patients and is accompanied by possible development of typical comorbid states (cardiovascular pathology, chronic inflammatory intestinal canal diseases, and metabolic syndrome). Psoriasis affects about 2% of population [1, 2, 3, 4]. In 30-40% of occurrences arthropathic psoriasis (AP) is diagnosed and leads to 11-19% of disability cases development [3, 5, 6].

Recent studies have shown that psoriasis is often synergistically combined with herpesvirus of the 1st and 2nd type, which, according to many scientists, determines the severity, frequency of recurrences, and the course of this dermatosis. Recently, new biomarkers, i.e. a system of small ribonucleic microRNA acids, have been described. Their role and interconnection in respect of regulation of congenital and acquired immunity activity in patients with herpesvirus infection at psoriasis has been defined.

The chronic-relapsing course of arthropathic psoriasis (AP) and steady progression of the disease associated with disability cases result in a significant deterioration in the quality of life of patients, which determines its medical and social significance [6, 7, 8]. Taking into account the importance of components of stress-induced immune-endocrine system at the AP development it is important to clarify the role of main indicators of the immune system and cortisol stress hormone in the disease pathogenesis [4, 9, 10]. Substantial immunological changes (of humoral and cell sections of immunity), hormone and biochemical disorders, disorder of calcium-phosphorus balance naturally influence bone metabolism and cause systemic disorders in structural and functional state of bone and cartilage system in patients with AP [8, 9, 10]. No less actual is the relation of detected clinical-instrumental disorders, changes of some indices of hormone, immune and cytokine state [4, 10].

THE AIM

Objective is to improve the diagnostics of AP patients taking into account some indicators of the immune-endocrine system and features of the disease course to specify their role in AP pathogenesis and to develop the system of integrated therapy of patients whose locomotor system is affected due to psoriasis.

MATERIALS AND METHODS

A total of 178 AP patients have been systematically examined. We have examined AP patients with varying severity of process development, generalization and the severity of skin and osseous-articular apparatus damage, the presence of associated pathology. The diagnosis of AP was verified under the diagnostic criteria of the Institute of Rheumatology of RAMS. All patients with suspected or proved AP had their damaged joints examined radiologically (ultrasonography if necessary). Additional level of T- and B-lymphocytes subpopulations in patients with AP was determined under the guidelines on the application of erythrocyte diagnostic preparations to detect human T- and B-lymphocytes subpopulations "Anti-SD 3", "Anti-SD 4", "Anti-SD 8", "Anti-SD 16", "Anti-SD 22" produced by RDPF Granum LLC (Kharkiv). The concentration of general immunoglobulins of M (IgM) and G (IgG) classes in blood serum was determined by immune-enzyme analysis using "IgM (IgG) general - IFA - BEST" set produced by CJSC "Vector-Best -BEST", Novosibirsk. The content of IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22 in blood serum was studied in accordance with the techniques and guidelines using appropriate test systems (CJSC "Vector-Best -BEST", Novosibirsk) which are based on the sandwich-method of solid phase immune-enzyme analysis. The quantitative determining of cortisol concentration in blood plasma was performed using the appropriate reagent sets, i.e. "Cortisol - IFA - BEST" which are based on the method of solid phase immune-enzyme analysis with the application of monoclonal antibodies.

RESULTS AND DISCUSSION

Based on the statistical data analysis, it was established that over the past 20 years the number of registered cases of psoriasis among the population of Lviv region has increased by 1.4 times against the growth by 2.2 times in respect of the newly established cases (fig. 1). An increase in the incidence rate by 1.3 times among children and adolescents and twofold prevalence of hospitalization of urban male population was determined. This situation may be caused by the accumulation of several factors such as bad ecological situation in Ukraine, insufficient level of material and living conditions that leads to psychoemotional stress and, as the result, to decreasing of clinical remission period in patient and more frequent relapses.

In 113 (63.5%) out of 178 examined AP patients joints were damaged in 5-15 years after the onset of skin psoriatic process. In 85 (47.8%) cases the dependence of the onset of joint damage with the subsequent manifestations of psoriatic skin rash was detected. According to medical history data, the examined patients typically associated the onset of psoriatic skin and joints damage with hereditary (15.2%), stress (35.4%), alcoholic and toxic (7.3%), tonsillar (6.2%), mono- and polytraumatic (15.7%) factors.

In 126 (70.8%) AP patients the prevalence of generalized skin psoriatic process with typical (84.3%), large plaque rash (38.2%), moderate infiltration degree (60.1%), moderate severity (65.2%), mixed type (62.9%), inpatient stage (57.9%) and frequent recurrent course (48.3%) was observed.

It has been established that in 113 (63.5%) AP patients joints damage occurred in 5-15 years after the onset of skin psoriatic process. In 70.8% of examined patients the prevalence of generalized skin psoriatic process with typical (84.3%), moderate infiltration degree (60.1%), frequent recurrent course (48.3%), nails psoriatic damage and polyarthritis complicated with the damage of small joints of hands or feet was observed (83.2%).

Upon conducting functional tests (in order to determine sacroilitis – Kushelevsky 1-2, Patrick, Mennel and spondylitis – Shober, Thomayer), sacroilitis has been revealed and further instrumentally confirmed in 7 (3.9%) cases and spondylitis of thoracic and lumbar sections in 12 (6.7%) cases. Using the RAIS index, in 89.4% of patients it has been verified moderate-severe and severe dermatosis course. A significant impact of AP on the quality of life of patients per the DLQI index has been recorded in 55.1%, and very significant in 43.8%. A pronounced correlation between the increase in joints functional deficiency, the AP course duration and the deterioration in the quality of life of patients has been established. A high degree of polyarthritis detection rate complicated with the damage of small joints of hands or feet associated with a functional insufficiency of average degree of activity (58.9%) though the preservation of professional ability has been diagnosed in 43.3% of patients.

In this context we have determined pathognomonic signs of AP, which include simultaneous psoriatic damage of skin (100%) and nails (73%); asymmetric (82%) mono- or oli-

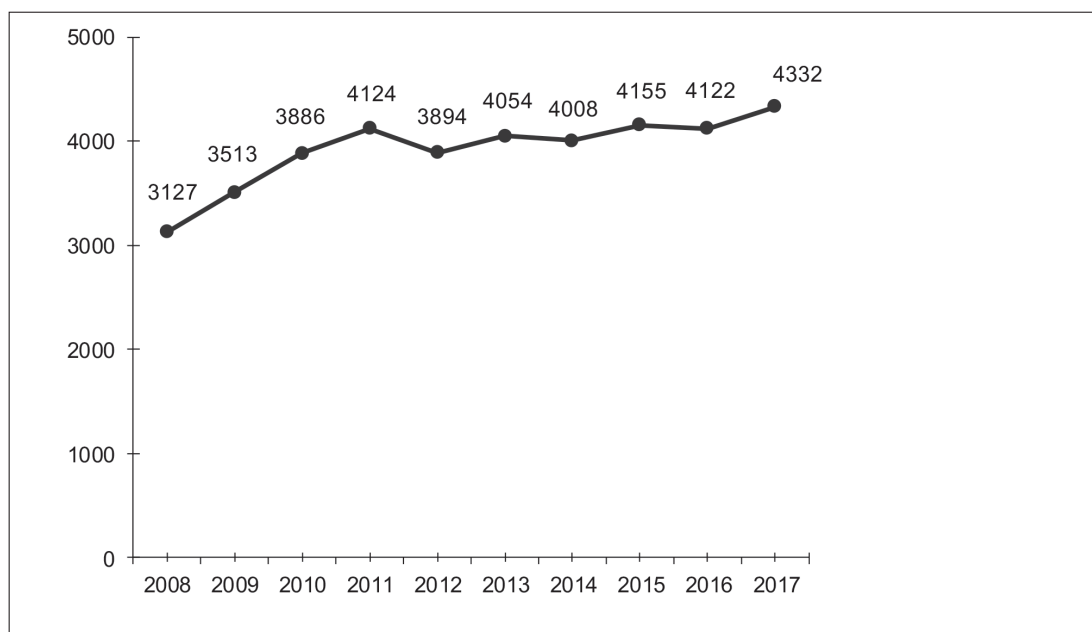


Fig. 1. Dynamics of psoriasis morbidity cases in Lviv region for 2008– 2017.

goarthritis (68%) mainly of peripheral joints and especially associated with the hand DIPJ damage (92%); osteolysis (87%); negative reaction for rheumatoid factor (97%).

We have pathogenetically grounded the primary localization of pathological joint process in AP patients in the areas of increased traumatization of tendon-ligamentous apparatus and its relationship with nails psoriatic damage. Therefore, ultrasound diagnostics and MRI examination of joints for the purpose of determination of periarticular and articular damages is justified since in 10.7% of examined patients enthesopathy and osteitis in the absence of abnormal articular X-ray changes have been detected by ultrasound diagnostics and MRI. In our opinion, osteitis in psoriatic patients signals an early premonitory symptom of the AP development.

During radiological examination of patients with AP it was detected 88 (49.44 %) cases of AP and 66 (37.08 %) cases of deforming AP, at that, in 120 (67.42 %) of cases AP was the dominant disease on clinical picture in the form of poly- or periartthritis of distal interphalangeal joints, at that, in 19 (10.67 %) of cases it was associated with axial affection of spine. At early stages of AP development using radiological examination the following facts were accurately defined more frequently than the others: non-uniform narrowing of joint gap, osteoporosis in bone epimetaphysis area, erosions of distal flanges of feet and hands. In the case of progressing – partial or total destruction of closing plates with prevailing osteo-destructive (osteolysis, ankylosis) and osteo-proliferated (hyperostosis, periostitis) pathological processes over osteoporosis.

In 107 (60.1%) AP patients the presence of inflammatory biochemical serum and cholecystobiliary syndromes has been testified, which indicates metabolic character of the disease course. The analysis of laboratory examinations indicates the decreased number of thrombocytes, ex-

pressed hypoalbuminemia, hypergammaglobulinemia. In 1/3 of patients with AP anaemia was identified as well as increasing of BSR within the limits of 15–20 mm/h, from 21 to 40 mm/h – in 37 (20.8 %) of patients, more than 40 mm/h – 20 (11.2 %). The increased glucose level was identified in 44 (24.7 %) of patients, cholesterol and LDL – in 120 (67.4 %), creatinine – in 83 (46.6 %). Alkaline phosphatase (AP) and its bone isoenzyme activity were within the limits of normal values except the patients who have been suffering from the disease for more than 20 years. This means that AP activity exceeds the norm more than 2.3–2.5 times and bone isoenzyme AP decreased in 2.6–2.7 times. Creatinine content in blood serum was lower than the norm in 86 (48.3%) of patients notwithstanding the duration of the disease.

Calcium concentration in blood serum was within the norm limits. Phosphorus content tended to be increased in 1.2–1.3 times notwithstanding the duration of AP, thus testifying the disorder in catabolic and synthetic reactions.

Indices of C-reactive protein were as follows: negative “–” – in 54 (30.3%) of patients, “+” – in 77 (43.3%), “++” – in 31 (17.4%), “+++” – in 11 (6.2%) and “++++” – in 5 (2.8%) of cases.

It has been determined that the occurrence of pathological immune-endocrine process in all variants of AP course was triggered by a possible blood serum decrease ($p < 0.01$) of immunocompetent cells of phenotype CD3+ by 50 %, CD 22+ or B- lymphocytes by 46.6 %, moderate decrease of CD4+ by 12.9%, CD8+ by 19.6 % and increased content of CD16+ by 18.4 %; increased levels of cytokines IL-1 β by 5–11 times, IL-8 by 60 times, IL-17 by tenfold, IL-22 by 5 times, cortisol stress hormone by twofold, IgG by 5 times and immunoglobulins IgM by threefold, which testify the fact of tension of stress-induced mechanisms in patients even at the stage of clinical stabilization of skin and joint

process. A statistically significant increase of the above cytokine concentration in blood serum (by more than 2-3 times) and in synovial fluid (by more than 2-5 times against the respective values in blood serum ($p < 0.05$)) during the first months starting from the PD joint syndrome onset can serve as an additional diagnostic criterion for early AP diagnostics.

It has been set that the character of correlation between changed indicators of immune-endocrine system in AP patients indicated the autoimmune nature of the disease chronicity and development. It has been justified that decreased levels of cytokines IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22, cortisol, IgM, IgG are the key mediators of the stress-induced immune-endocrine system since they cause inflammation and osteolysis on the one hand and regulate the processes of articular contractions formation on the other hand.

In addition, there is a need to assess immunoregulatory effects of the miR146a system, 155 on the formation of immune response in such patients. There is no structured integrated and differentiated approach to the treatment tactics. This illustrates the feasibility of further studying of immunopathogenetic mechanisms of psoriasis in order to determine the links that are subject to therapeutic correction and the pathogenetic role of immune factors in triggering the inflammatory process at psoriasis.

We have offered and tested regimens to treat AP patients, which involve differential application within the integrated therapy of nonsteroidal anti-inflammatory medications (Arcoxia 30-60 mg 1 time daily / Naklofen Duo 75 mg daily), disease-modifying medications (Sulfasalazine EH from 500 mg to 2 g daily / Methotrexate 7.5-10 mg/week), lyophilised dialysate of leukocytes. This allows increasing the efficacy of treatment under statistically significant recovery of changed indicators of clinical, laboratory and instrumental examination ($p < 0.05$), controlling of AP progression, preserving of workability and improving of the quality of life of patients. It is recommended to administer Methotrexate as a part of integrated therapy in the event of mild cases, especially central AP, and comorbid cardiovascular pathology. In the event of moderate severity

of peripheral AP complicated with pronounced contractions and digestive tract pathology it is recommended to administer Sulfasalazine.

CONCLUSIONS

The analysis of specific features of the AP clinical course and data of integrated studies allows identifying the probability of manifestation or persistence of the pathological psoriatic articular process. The improvement of AP patients diagnostics taking into account some indicators of the immune-endocrine system and specifics of the disease course contributed to the improved therapy and mended quality of life of patients.

REFERENCES

1. Badokin V.V.: Psoriatic arthritis and psoriasis: the problem of relationship and interdependence. Moscow, Pub. Medicine, 2001.
2. Belyaev G.M.: Psoriasis, psoriatic arthropathy. Moscow, Med. Press-inform, 2005.
3. Vakiryak N.P.: Diagnostics of state changes in psoriatic arthropathy patients. Journal of dermatology and cosmetology named after M.O. Torsuyev. 2007; 1-2 (14): 60-68.
4. Hrynevych V.V., Akmaev I.G., Volkova O.V.: Fundamentals of interaction of nervous, endocrine and immune systems. St. Petersburg, Symposium, 2004, 159.
5. Karnaukh Yu.V.: The evolution of mechanisms of psoriatic arthritis. Ukrainian therapeutic journal. 2010; 2: 101-106.
6. Kvetnansky R., Aguilera G., Goldstein D.: Stress, Neurotransmitters, and Hormones. Neuroendocrine and Genetic Mechanisms. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008; 109: 450-456.
7. Molochkov V.A., Badokin V.V., Albanova V.I., Volnuhin A.V.: Psoriatic arthritis and psoriasis. Red. Molochkov V.A., Moscow, 2007.
8. Skripnichenko S.V., Bulavina V.P., Bilous A.V.: Special aspects of etiology, course and treatment of psoriatic arthritis. Medical aspects of woman's health. 2008; 4(13): 82-85.
9. Veale D., Ritchlin C., Fitz O.: Gerald Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64: 26-29.
10. Plotnikoff N.P., Faith R.E., Murgo A.G., Good R. A.: Cytokines: Stress and Immunity. Second Edition, CRC, 2006

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Orysya Syzon

Department of Dermatology, Venereology
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Konovalets str., 1, Lviv, 79014, Ukraine,
e-mail: syzon-orysya@ukr.net

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

TREATMENT FOR PATIENTS WITH NEGLEKT AFTER ISCHEMIC STROKE

LECZENIE CHORYCH Z ZESPOŁEM ZANIEDBYWANIA POŁOWICZEGO WTÓRNYM DO UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU

Oleksander R. Pulyk, Myroslava V. Hyryavets

UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Motion disturbances are one of the main causes of disabling patients after a stroke, causing problems of walking and balance. Only 20% of patients after a stroke are returned to work, and only 10% of patients can return a daily activity level that was before the disease. Cognitive impairment occurs in 30-50% of patients who have suffered a cerebral stroke. One of the most important and ultimately unresolved problems in rehabilitation of patients is the rehabilitation of patients with a syndrome of ignorance (neglekt).

The aim was to improve the recovery of motor deficit in patients with neglekt and cognitive impairment after ischemic stroke using mirror therapy and adaptive techniques.

Materials and methods: 102 patients after ischemic stroke were examined. Mirror therapy was performed 3 times a week for 20 minutes, initially on the basis of the department further outpatient for 3 months. Adaptation methodology included stimulating (visual, tactile, motor - from the side of the weak) and compensating.

Conclusions: According to the results of the study, it was found that involvement in the rehabilitation of patients with neglect after a cerebral stroke of mirror therapy in combination with adaptive techniques probably improves motor function, and improves cognitive function.

KEY WORDS: ischemic stroke, cognitive impairment, mirror therapy, neglekt.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 326-328

INTRODUCTION

Motion disturbances are one of the main causes of disabling patients after a stroke, causing problems of walking and balance. Only 20% of patients after a stroke are returned to work, and only 10% of patients can return a daily activity level that was before the disease. Cognitive impairment occurs in 30-50% of patients who have suffered a cerebral stroke.

The rehabilitation of patients with cerebral stroke is based on non-drug and drug-induced methods of exposure. One of the most important and ultimately unresolved problems in rehabilitation of patients is the rehabilitation of patients with a syndrome of ignorance (neglekt). This syndrome, according to several researchers, is one of the important factors that impede the adequate restoration of neurological functions. Typically, this syndrome occurs when stroke in the right hemisphere of the brain - in 33 - 85% of patients, with damage to the left hemisphere - 24%, and manifests itself in a milder form.

THE AIM

Improve the recovery of motor deficit in patients with neglekt and cognitive impairment after ischemic stroke using mirror therapy and adaptive techniques.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted on the basis of the department of vascular neurology of the Uzhhorod Central City Clinical

Hospital during the six months of 2017. 102 patients after ischemic stroke were examined. The criteria for inclusion in the study were: consciousness (15 points on the scale of Glasgow), age from 40 to 74 years, verified diagnosis of ischemic stroke of hemisphere localization, absence of severe somatic diseases, normal language and writing function, neglekt.

General clinical examination, neuroimaging examination (computed tomography, magnetic resonance imaging of the brain), functional cardiological examination (electrocardiography, echocardiography), neuropsychological examination using a battery of tests: Mini-mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB) and Clock Drawing Test (CDT), to study of functions using the Scandinavian scale of stroke and the Ashworth scale for assessing the tone of muscles and Geriatric Depression Scale (GDS) to determine the emotional state of the all patients.

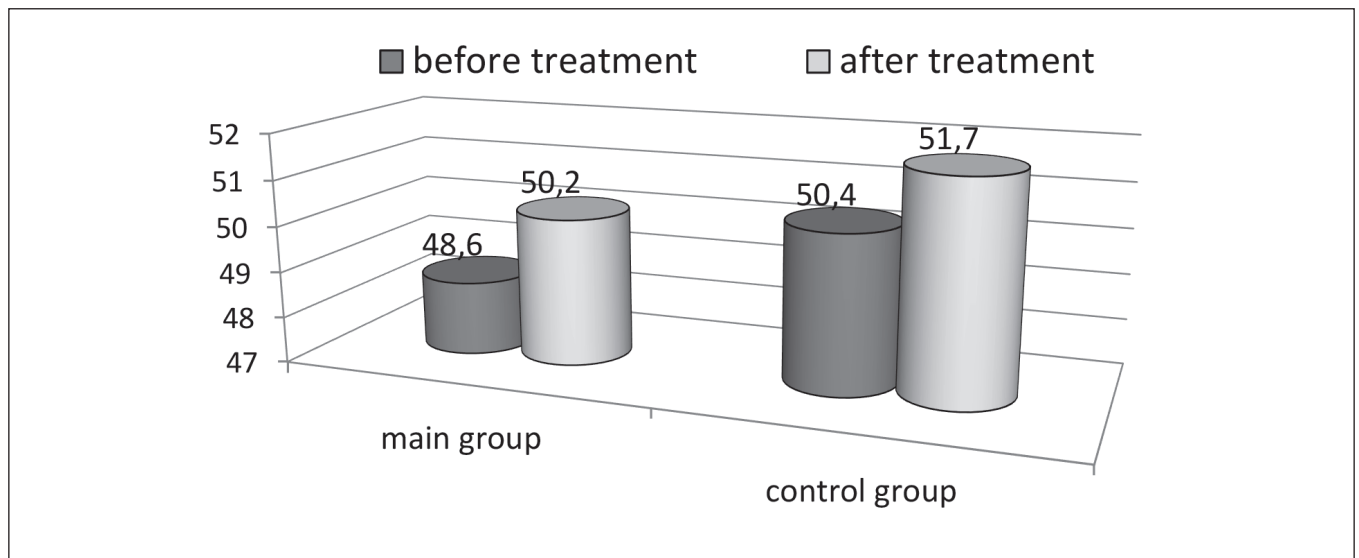
Mirror therapy was performed 3 times a week for 20 minutes, initially on the basis of the department further outpatient for 3 months. Adaptation methodology included stimulating (visual, tactile, motor - from the side of the weak) and compensating. Statistical processing of materials was carried out with the help of the standard statistical package „Microsoft Exel 2007”.

RESULTS AND DISCUSSION

The study was attended by 102 patients, residents of Uzhhorod, after a hemisphere ischemic stroke. The average age of patients was $58,1 \pm 1,1$ years. The patients were

Table I. Laboratory indices of the studied groups

Nº	Indicators	Main group	Control group	p
1.	Hemoglobin	142,3±3,7	146,7±2,3	>0,05
2.	Leucocytes	6,7±0,6	6,8±0,4	>0,05
3.	Glucose	4,3±0,2	5,1±0,3	>0,05
4.	Cholesterol	4,4±0,2	4,9±0,2	>0,05
5.	Fibrinogen	4,2±0,3	4,9±0,3	>0,05
6.	Hematocrit	0,52±0,01	0,53±0,01	>0,05

**Fig. 1.** Dynamics of the functional state of patients in Scandinavian scale stroke

randomly divided into two groups of 51 patients. The age of patients in the main group was $57,1 \pm 0,6$ years, and in the control group, $59,2 \pm 0,4$ years. In the main group were 26 men (60,5%) and 17 women (39,5%), in the control group, respectively, 31 men (72,0%) and 12 women (28,0%). Defects of the right hemisphere in the main group were detected in 59,3% of patients, left – 40,7%, and in the control group 47,5% and 52,5% respectively.

In both groups, laboratory tests were conducted that confirmed the absence of a possible difference between the study groups (tab.I).

The average number of years of study in the main group was 12,51 years, in the control group - 13 years. Indicators of blood pressure were as follows: systolic $164,6 \pm 5,0$ mmHg, diastolic $101,8 \pm 3,1$ mmHg - in the primary, and $161,6 \pm 4,5$ mmHg, $92,6 \pm 2,4$ mmHg - in the control group.

The Scandinavian scale of stroke in patients in the main group had an average score of $48,6 \pm 0,8$ at baseline and $50,2 \pm 0,7$ points in the control group. At the end of therapy, improvement was observed in patients in both groups, which was expressed in the following: in the main group, the Scandinavian scoring score stood at $50,4 \pm 0,6$ points, in the control group – $51,7 \pm 0,7$ points (fig.1).

According to Ashworth's scale, the muscle tone in the paretic limb of the patients in the main group before

the study was $2,6 \pm 0,8$ points, and in the control group patients - $2,4 \pm 0,6$ points. After rehabilitation, the muscle tone decreased to $1,2 \pm 0,4$ points in the baseline and to $1,8 \pm 0,6$ points in the control groups.

On the MMSE scale, the average score in the main group before the start of the study was $23,2 \pm 0,8$ points, and in the control $24,3 \pm 0,4$ points. After the rehabilitation course, the average score for the main group was $27,1 \pm 0,6$ points, while in the control group it was 26,4 points $\pm 0,4$ points.

Using the FAB test, it was found that the average score in the main group before the study began was $13,1 \pm 0,2$ points, while in the control group it was $13,1 \pm 0,1$ points. At the end of rehabilitation therapy, the average score in the main group and in the control group was $14,9 \pm 0,1$ points. The results of the clock drawing test in the patients in the first group showed an average score of $6,63 \pm 1,1$ points before the start of rehabilitation measures and $7,97 \pm 0,9$ points after completion. In the control group – $7,5 \pm 0,7$ points, and $8,5 \pm 0,9$ points, respectively. At the same time, reduction of depression in patients of both groups was established. According to the GDS scale, at the beginning of treatment in the main group, the rate was $6,03 \pm 0,2$, and after therapy – $4,25 \pm 0,4$ points, the control group patients' rates were $5,43 \pm 0,3$ points and $4,31 \pm 0,6$ points, respectively.

CONCLUSIONS

According to the results of the study, it was found that involvement in the rehabilitation of patients with neglect after a cerebral stroke of mirror therapy in combination with adaptive techniques probably improves motor function, and improves cognitive function.

REFERENCES

1. M.Khedr Eman, Sh.A.Hamed, H.K.El-Shereef et al. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors. *Neuropsychiatric. Disease and Treatment*.2009.5:103–116.
2. Dohle C, Pullen J, Nakaten A, Kust J, Rietz C, Karbe H. 2009. Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 23: 209-17
3. Mercier L, Audet T, Hebert R, Rochette A, Dubois MF. 2001. Impact of motor, cognitive, and perceptual disorders on ability to perform activities of daily living after stroke. *Stroke* 11: 2602-8 Bae SH, Jeong WS, Kim KY: Effect of mirror therapy on subacute stroke patients' brain waves and upper extremity functions. *J Phys Ther Sci*, 2012, 24: 1119–1122.
4. U.Sundar, S.Adwani. Post-Stroke cognitive impairment at 3 months. *Ann.Indian. Acad. Neurol*. 2010.13(1):42–46.
5. Sütbeyaz S, Yavuzer G, Sezer N, et al. : Mirror therapy enhances lower-extremity motor recovery and motor functioning after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 2007, 88: 555–559. [PubMed]
6. Thieme H, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Dohle C. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD008449. March 14, 2012.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Oleksander Pulyk

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

e-mail: apulyk@gmail.com

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

THE DEPENDENCE OF THE ENDOTHELIAL FUNCTION ON COMORBID STATES IN PATIENTS WITH ASTHMA

WPŁYW FUNKCJI ŚRÓDBŁONKA NA CHOROBY WSPÓŁWYSTĘPUJĄCE U PACJENTÓW Z ASTMĄ

Galyna V. Veryomenko

KHARKIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KHARKIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: the purpose of the research consisted in the study of the functional state of the endothelium in patients having persistent asthma (A) with an uncontrolled course in combination with diabetes mellitus type 2 (DM2T) and obesity (O)

The aim: on the basis of a complex study of nitric oxide metabolites (nitrosothiols, S-NO), von Willebrand factor (VWF) and endothelin-1 (ET-1).

Materials and methods: The study involved 90 A patients with comorbid states, who were divided into 3 groups. Group 1 included patients with A, group 2 consisted of A with DM2T (A+DM2T), group 3 was composed of A and obesity (A+O); the control group had 21 persons.

Results: Lower S-NO levels in patients from groups 2 and 3 and an increase of ET-1 in these groups versus the control one demonstrate an imbalance of the indices, which produce an effect on the vascular tone. Statistically, the activity of VWF as the marker of an endothelial damage was significantly higher: it was 169.0 (147.0;178.50) in cases from group 2 and 156.0 (142.75;165.0) in those from the group of A+O. Thus, indices of a disrupted endothelial function were more expressed in patients from group 2. Positive relations of ET-1 with VWF and negative ones with S-NO.

Conclusions: The conducted study has proved that the endothelial function in patients with A+DM2T and A+O is characterized by a disturbed relationship between relaxing and constricting endothelial factors. The obtained data make it possible to receive an opportunity to correct the above impairments in future.

KEY WORDS: asthma, comorbidity, endothelin-1, von Willebrand factor, nitric oxide metabolites.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 329-332

INTRODUCTION

The study of the functional state of the vascular endothelium in pathology of different organs and systems is an active subject of discussions [1;2]. An activation and/or damage of the endothelium are known to be present in a wide spectrum of pathological processes, including the respiratory system [3;4;5]. Studies conducted during recent years have revealed that endothelial dysfunction acts as an onset of vascular complications and asthma [6;7]. But the problem of the state of the endothelial function in asthma (A) remains unsolved.

Participation of the endothelium in regulation of the systemic and pulmonary vascular tone takes part by means of formation and release of vasodilating and vasoconstricting substances, including endothelin-1 (ET-1) and the endothelium-dependent relaxing factor, nitric oxide (NO) [8;9]. A metabolic disturbance of NO plays a leading part in the endothelial dysfunction.

The researches, conducted by foreign and Ukrainian authors, convincingly prove that the vasoregulatory dysfunction of the endothelium is revealed even before an organic damage and in the absence of any clinical and instrumental signs of a disruption of the pulmonary function [10;11;12]. Besides, it is possible to detect the degree

of severity of the pathological process and predict a further course and outcome of the disease proceeding from the degree of expression of the endothelial dysfunction [13;14;15]. These circumstances necessitate study of new methods, which make it possible to assess the state of the vascular endothelium, particularly in patients ill with A.

THE AIM

To study the functional state of the vascular endothelium in patients having persistent A with an uncontrolled course in combination with diabetes mellitus type 2 (DM2T) and obesity on the basis of a complex study of nitric oxide metabolites (nitrosothiols, S-NO), von Willebrand factor (VWF) and endothelin-1 (ET-1).

MATERIALS AND METHODS

The study involved 90 A patients with comorbid states and an uncontrolled course. The above cases were divided into 3 groups. Group 1 included patients with isolated A, group 2 consisted of A with DM2T (A+DM2T), group 3 was composed of A and obesity (A+O); the control group had 21 persons. The patients underwent a general clinical

Table I. Laboratory values of the functional state of the endothelium in the studied groups.

Indices	Controls (n = 21) C	A (n = 35) Group 1	A+DM2T (n = 30) Group 2	A+O (n = 31) Group 3
Me (Lq; Uq)				
S-NO, μmol/l	0.590 (0.540;0.625)	0.810 * (0.770;0.840)	0.230* (0.200;0.270)	0.440* (0.360;0.510)
MWUtest: $p_{1-2} = 0.0000$; $p_{1-3} = 0.0022$; $p_{2-3} = 0.4744$; $p_{c-1} = 0.0000$; $p_{c-2} = 0.0000$; $p_{c-3} = 68.500$				
VWF, %	83.000 (82.000;86.000)	115.000* (100.000;127.000)	169.000* (147.000;178.500)	156.000* (142.750;165.000)
MWUtest: $p_{1-2} = 0.0000$; $p_{1-3} = 0.0022$; $p_{2-3} = 0.0000$; $p_{c-1} = 0.0000$; $p_{c-2} = 0.0000$; $p_{c-3} = 1105.5$				
ET-1, μmol/ml	3.680* (3.450;3.995)	3.980* (3.670;4.120)	9.860* (8.950;12.030)	6.240* (5.880;6.870)
MWUtest: $p_{1-2} = 0.0000$; $p_{1-3} = 0.0022$; $p_{2-3} = 0.0000$; $p_{c-1} = 0.0000$; $p_{c-2} = 0.0000$; $p_{c-3} = 0.0000$				

1. Me – median, Lq – lower quartile, Uq – upper quartile;

2. * The level of statistical significance versus the control group with $p < 0.001$;

MWUtest – nonparametric Mann-Whitney U criterion for a pair-wise comparison.

Table II. The index of a correlation analysis between the studied indices and ET-1

Index	A		A+DM2T		A+O	
	r_1	p_1	r_2	p_2	r_3	p_3
WC	0.55	0.001	0.776	0.0001	0.37	0.007
Years of disease	0.232	0.05	0.772	0.0001	0.21	0.05
VC, %	0.12	0.1	-0.27	0.005	-0.34	0.031
FEF, 25 %	-0.31	0.012	-0.76	0.001	-0.29	0.06
FEF, 50 %	-0.25	0.03	-0.75	0.001	-0.33	0.001
FEF, 75 %	-0.34	0.001	-0.59	0.001	-0.62	0.009
VWF, %	0.13	0.36	0.78	0.001	0.32	0.006
S-NO, fmol/l	-0.25	0.043	-0.63	0.002	-0.45	0.001

r_1 – the relation of the indices in the group of A;

r_2 – the relation of the indices in the group of A+DM2T;

r_3 – the relation of the indices in the group of A+O;

p_1 – the probability of a correlation in the group of A;

p_2 – the probability of a correlation in the group of A+DM2T;

p_3 – the probability of a correlation in the group of A+O.

examination, a physical examination, revealing of their anthropometric values: weighing, calculation of their body mass index (BMI), measuring of their waist circumference (WC) and hip circumference. Their respiratory function (RF) was assessed. The study of the endothelial function included revealing of nitrosothiols (S-NO), von Willebrand factor (VWF) and endothelin-1 (ET-1). Determination of the level of ET-1 in plasma samples was made with help of an immunoenzymatic kit for quantification of endothelin (1-21) in biological fluids (Biomedica, Germany). Blood for ET-1 study was taken at morning hours from the ulnar vein into 5 ml cooled siliconized test tubes, which contained complexon K3. Fresh samples were immediately placed on ice. Plasma was separated by centrifugation at the rate of 3,000 rotations per minute during 5 minutes and put into silicon test tubes. The samples were frozen and delivered in a special refrigerator to the Central Research Laboratory

of Kharkiv National Medical University, where they were stored at the temperature of -70°C until being analysed. The concentration of stable metabolites of nitric oxide in blood serum (S-NO) was determined by the spectrophotometric method modified by Kovalova O.M. (2007) [16].

VWF was detected by the photoelectrocolorimetric method. The activity of VWF in the studied plasma was assessed by agglutination of the standardized preparation of thrombocytes [16].

The study findings were statistically processed with use of SPSS 19 program for Windows (IBM, USA). Quantitative variables were described by the following parameters: the median (Me) and the 25th and 75 percentiles (M [Q1; Q2]). In order to reveal differences between independent samples, the Mann-Whitney U test was used. The normality of data distribution was analysed with help of the Shapiro-Wilk test. Relations between the indices were

studied with a correlation analysis using the Spearman's rank correlation coefficient (r) and the Chaddock's scale.

The age of the examined people was 48 (21; 56) years. Distribution of the groups by the gender sign revealed predominance of women – 68 %, men comprising 32 %. The age median was equal to 46 (23; 61) years in the women and 43 (20; 56) in the men. The median of disease duration was 12 (4; 29) years. The disease duration median in the men was 10 (3; 42) years, that of the women being 14 (5; 36) years. The patients' diagnoses were as follows: there were 59 % of cases with a moderately severe persisting course of the disease and 41 % of patients with a severe persisting course.

The research was conducted in compliance with requirements of the Declaration of Helsinki (Br.Med J, 1964; p.177) the protocol was approved by the Ethics Committee of Kharkiv National Medical University; the patients' informed consent was received.

RESULTS AND DISCUSSION

Indices of the functional state of the endothelium in patients with A, A+DM2T and A+O significantly differed from the control group (Table I). Lower S-NO levels in patients from groups 2 and 3 and an increase of ET-1 in these groups demonstrate an imbalance of the indices, which produce an effect on the vascular tone. Statistically, the activity of VWF as the marker of an endothelial damage was significantly higher: it was 169.0 (147.0; 178.50) in cases from group 2 and 156.0 (142.75; 165.0) in those from the group of A+O. Thus, indices of a disrupted endothelial function were more expressed in patients from group 2. An increase of VWF in cases suffering from A with DM2T and obesity resulted in a higher thrombogenicity of the vascular wall against a background of the endothelial dysfunction.

A correlation analysis revealed relationships of the studied indices of the functional state of their endothelium in patients from different groups (Table II).

Positive relations of ET-1 with VWF and negative ones with S-NO and basic indices of RF were demonstrated. The endothelial function was affected by duration of the disease and abdominal obesity, as it was confirmed by the correlations revealed (Table II).

Endothelin, produced by the cells of the respiratory epithelium and endothelium, is of paramount importance in the development of bronchospasm, including that caused by physical activity, as it contributes to the increase in the tone of smooth muscles and increased permeability of the microcirculatory channel [17]. S-NO is involved in the regulation of the tone and structure of vessels, promotes mucociliary clearance in the respiratory tract, participates in the processes of inflammation and immune defense [16]. One of the main causes of activation of VWF is the destruction of endothelial cells and subendothelium, which, in the opinion of several authors, is important not only for assessing the degree of disturbance of its function as a predictor of endothelial dysfunction, but the severity and prevalence of vessels, but the severity and prevalence

of vascular injury [18]. The findings show that endothelial damages are an unfavourable pathogenetic factor in pulmonary vascular dystonia with resultant progression of bronchial obstruction and development of hypoxia, particularly in patients with a comorbid course. Our data coincide with literature ones. Having analysed statistical characteristics of all examined endothelial indices in our patients, we revealed a high reliability both in A and in A with comorbid states. The above fact entitles us to state that statistical characteristics of the corresponding indices in different groups reliably differed from one another and that the level of the examined parameters depended upon the patient's belonging to a particular group. A sequential comparison of the above indices in the studied groups depending upon the degree of severity did not reveal any reliable differences.

CONCLUSION

The conducted study has proved that the endothelial function in patients with A+DM2T and A+O is characterized by a disturbed relationship between relaxing and constricting endothelial factors, mainly by means of an intensified action of the constricting ones. When compared with the group of patients without any accompanying pathology, the largest changes were revealed in patients with A and DM2T from the side of activity indices of their coagulative and endothelial factors of relaxation. The obtained data make it possible to receive an opportunity to correct the above impairments in future.

REFERENCES

1. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and co-morbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med.* 2013; 45(3): 291–300.
2. Miller J., Edwards L.D., Agusti A., et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2013; 107(9): 1376–84.
3. Zhu G, Carlsen K, Carlsen KH, Lenney W, Silverman M, Whyte MK, et al. Polymorphisms in the endothelin-1 (EDN1) are associated with asthma in two populations. *Genes Immun.* 2008;9(1):23–9.
4. Ehrlich S.F., Quesenberry C.P. Jr, Van Den Eeden S.K., Shan J., Ferrara A. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care.* 2010;33(1):55–60.
5. Ledford DK, Lockett RF. Asthma and comorbidities. Vol. 13, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2013. p. 78–86.
6. European Lung Foundation. Lung Health in Europe—Facts and figures. [books online], 2013. Available from: URL: <http://www.ers-education.org/home/browse-all-content.aspx?idParent=131897>
7. van Huisstede A., Castro Cabezas M., van de Geijn G.J., et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir Med.* 2013; 107(9): 1356–1364.
8. Bahna SL. Should exhaled nitric oxide measurement be part of routine asthma management? Vol. 109, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2012. p. 289–91.
9. Hansen S., Strom M., Maslova E. A comparison of three methods to measure asthma in epidemiologic studies: results from the Danish National Birth Cohort. *PLoS ONE.* 2012; 7(5): 363–368.

10. Kwon C.H., Rhee E.J., Song J.U., Kim J.T., Kwag H.J., Sung K.C. Reduced lung function is independently associated with increased risk of type 2 diabetes in Korean men. *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11(1): 38.
11. Mirrakhimov A.E. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11: 132.
12. Boulet L.P. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(1):8–21.
13. Perez MK, Piedimonte G. Metabolic asthma: Is there a link between obesity, diabetes, and asthma? Vol. 34, *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2014. p. 777–84.
14. Al-Shawwa B a, Al-Huniti NH, DeMattia L, et al. Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. *J Asthma.* 2007;44(6):469–73.
15. Vos T., Barber R.M., Bell B., et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet.* 2015; 386(9995): 743–800.
16. Kovalova O.M., Demydenko G.V., Gorbach T.V. Diagnosis of endothelial function - assessment of the vasoactive pool of nitric oxide (methodical recommendations). Kiev; 2007; p. 16–19.
17. Basha B, Samuel SM, Triggler CR, Ding H. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Possible involvement of endoplasmic reticulum stress? *Experimental Diabetes Research.* 2012;2012:1–14.
18. Petri B, Broermann A, Li H, Khandoga AG, Zarbock A, Krombach F, et al. Von Willebrand factor promotes leukocyte extravasation. *Blood.* 2010;116(22):4712–9.

Scientific research: Features of Diagnosis, Treatment, Monitoring, Prognosis in Different Clinical Phenotypes of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. UDC: 616.23 4–036+616.24–007.272–036.12]–07–08–037. Number of the state registration 0113U002280

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Galyna Veryomenko

4 Nauky Avenue, Kharkiv, 61022, Ukraine

tel: +380666485213

e-mail: galyna0512@ukr.net

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

CHANGES IN CHOLECYSTOKININ LEVEL IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE ON THE BACKGROUND OF TYPE II DIABETES

ZMIANY STĘŻENIA CHOLECYSTOKININY U PACJENTÓW Z CHOROBA REFLUKSOWĄ PRZĘŁYKU W PRZEBIEGU CUKRZYCY TYPU 2

Yelyzaveta S. Sirchak, Mykhailo P. Stan, Valeria V. Brych

DEPARTMENT OF PROPEDEUTICS OF INTERNAL DISEASES, FACULTY OF MEDICINE, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The question of the combination and combined influence of the gastroesophageal reflux disease (GERD) and many other chronic diseases of internal medicine, including diabetes, have not been studied enough.

The aim: To investigate the changes in cholecystokinin (CCK) levels in blood serum of patients with GERD on the background of type II diabetes.

Materials and methods: On the basis of the propaedeutics of internal diseases department of the medical faculty of the SHEI "UzhNU" during the period of 2016 – 2017, 48 patients were examined for type II diabetes with GERD (main group: group I). The comparison group comprised 18 patients with GERD (group II). All of the patients had their blood serum cholecystokinin levels examined with the help of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the test system of the "Peninsula Laboratories" (USA) company.

Results: The gathered data points to an increase of the CCK levels in blood serum in patients with GERD, as compared to the indices of the control group. This being said, we can highlight that in patients with the background of combined pathology, type II diabetes and GERD in particular, the level of CCK exceeds the average by 6 times, whereas in patients with GERD (comparison group) it exceeds only by 2.4 times. Further analysis of the gathered results points out an interesting pattern in the changes of blood serum CCK levels in patients with GERD on the background of type II diabetes depending on the BMI, in particular – the maximal indices were observed in patients with excess body weight.

Conclusions: In patients with GERD an increase of CCK level is observed, as compared to the indices of healthy individuals. The combination of GERD and type II diabetes is accompanied by a more prominent increase of CCK in blood serum, with a correlation between the disorder of the nutritional status and the CCK level had been established, namely – its maximal indices in patients with excess body weight.

KEY WORDS: gastroesophageal reflux disease, type II diabetes, cholecystokinin.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 333-336

INTRODUCTION

Diabetes is recognized by the World Health Organization (WHO) as a noninfectious disease and is a serious health and social problem. According to the world statistics, every 13-15 years the number of people with diabetes doubles. In the year 2000 the number of people with diabetes was 175 million, in 2010 – 240 million, and, according to predictions of the International Diabetes Institute (Melbourne, Australia) in 2030 this number will be 300 million people [1]. A similar tendency is also observed in Ukraine. It is worth keeping in mind that type II diabetes comprises 85-90% of all people with diabetes. Therefore, diabetes, and also complications, accompanying diseases, which are connected with diabetes are relevant and large-scale [2].

Diabetes is a special disease on the background of which disorders of metabolism occur, and, as a result, to a certain degree, all organs and systems of the body are affected, including the system of digestive organs (esophagus, stomach, intestines, liver, pancreas). An important role in the development of these organ-lesions is played by metabolic

disorders, which are found in patients with diabetes [3]. In 75% of the cases, diabetes is accompanied by disorders of the digestive organs. These are both gastrointestinal changes (dysfunction of the esophagus, gastropathy, inhibition of the voiding function of the stomach, diabetic diarrhea, constipation, fecal incontinence) are all based on diabetic neuropathy [4], as well as conditions, connected with hormonal and metabolic disorder, which is the result of a disordered tissue metabolism.

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common diseases of the digestive organs. Lately, it has been drawing the attention of scientists and medical practitioners from many countries in the world, which is due to the increase in the frequency of disclosure of the given pathology, the variety of clinical manifestations, which include extraesophageal signs. The variety of symptoms and syndromes leads to a large number of diagnostic mistakes, when GERD is mistaken with stenocardia, pneumonia, anemia, etc. The clinical picture of this chronic disease is pleomorphic with a variety of "masks" of other diseases [5].

Table I. Indicators of anthropometric study in examined patients with type II diabetes and GERD

Indicator	Control group (n=20)	Examined patients with type II diabetes and GERD I group (n=48)	Examined patients with GERD II group (n=18)
BMI, kg/m ²	21,43± 3,22	36,21 ± 4,15 ^	27,3 ± 2,85
WHI, con.units	0,81 ± 0,55	1,22 ± 0,46 ^	0,96 ± 0,35

Note:

The difference between the indicators in patients and the control group is reliable:

^ – p<0,05.

Table II. Distribution of examined patients with type II diabetes and GERD depending on BMI

Indicator	Examined patients with type II diabetes and GERD I group (n=48), %	Examined patients with GERD II group (n=18), %
Normal weight (BMI: 18,0 – 24,9)		55,6 %
Excess weight (BMI: 25,0 – 29,9)	35,7 %	44,4 %
I degree obesity (BMI: 30,0 – 34,9)	39,6 %	
II degree obesity (BMI: 35,0 – 39,9)	22,9 %	

Still, the question of the combination and common influence of GERD and many other chronic diseases of internal medicine, including diabetes, have not studied well enough.

THE AIM

To study the changes in cholecystokinin (CCK) levels in blood serum in patients with GERD on the background of type II diabetes.

Scientific research is a fragment of a state-funded topic of the SHEI “UzhNU” medical faculty department of surgical diseases and propaedeutics of internal diseases № 815 “Mechanisms of complications formation in liver and pancreas diseases, methods of their treatment and preventive measures” (state registration number: 0115U001103).

MATERIALS AND METHODS

On the basis of the SHEI “UzhNU” medical faculty department of surgical diseases and propaedeutics of internal diseases (gastroenterological and endocrinological department of TRCH n.a. A. Novak) during 2016 – 2017, 48 patients with type II diabetes with GERD were studied. The patients with type II diabetes were 26 males (54.2%) and 22 females (45.8%). The average age was 47.9±7.8 years. These patients comprised the main study group (group I).

The comparison group comprised 18 patients with GERD (group II). Of these 11 were males (61.1%) and 7 were women (38.9%). The average age was 48.3±5.7 years. The control group comprised 20 practically healthy individuals (12 males (60.0% and 8 females (40.0%)). The average age was 47.6±5.8 years.

All of the studies were conducted with patient consent, and the methodology of conducting the study complied with the Helsinki declaration of the year 1975 and its revision of the year 1983.

All of the studied patients were subjects to anthropometric, general clinic, laboratory and instrumental methods of investigation. For the verification of the diagnosis, attention was paid to the nature of the complaints, anamnesis of the disease. During the anthropometric investigation the body mass index (BMI), waist circumference (WC), hips circumference (HC) were measured and the waist/hip index (WHI = WC/HC) was calculated.

The diagnosis of type II diabetes has been made according to the recommendations of the International Diabetes Federation (IDE, 2005). The level of severity of type II diabetes has been evaluated according to the level of glycated hemoglobin (HbA1c, %), which was determined by a chromogenic assay on the Sysmex 560 apparatus (Japan) using Siemens reagents.

GERD was diagnosed according to the criteria of the unified clinic protocol (Ministry of Health order №943 from 31.01.2013) taking into account complaints, endoscopic examination data, etc. The patients had esophagogastroduodenoscopy (EGD) conducted with the help of the endoscopic equipment with “Pentax” EPM-3300 video processor using “Pentax” E-2430 elastic fiberscopes GIF-K20. The Helicobacter pylori (HP) disease was diagnosed with the help of rapid urease test (CLO-test) and C¹³-urea breath testing (C¹³-UBT) (IZINTA, Hungary). The patients also had daily pH-monitoring (according to prof. V. N. Chernobrovov), ultrasound examination of abdominal cavity organs (HDI-1500 device, USA), electrocardiographic examination.

All of the patients had their blood serum cholecystokinin levels examined with the help of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the test system of the “Peninsula Laboratories” (USA) company.

The analysis and processing of the patients’ results were done with the help of a computer program “Statistics” for

Table III. Cholecystokinin level in the blood serum of examined patients

Examined patients	Cholecystokinin level (ng / ml)
Control group (n=20)	0,86 ± 0,12
I group: patients with type II diabetes and GERD (n=48)	5,16 ± 0,24 **
II group: patients with GERD (n=18)	2,08 ± 0,11 *

Note:

* $p < 0,05$ the difference between the control group and group II is reliable;

** $p < 0,01$ the difference between the indicators of the control and group I is reliable

Table IV. Change of CCK level in the blood serum of the examined patients depending on BMI indicators

Indicator	CCK level (ng/ml)	
	Examined patients with type II diabetes and GERD I group (n=48), %	Examined patients with GERD II group (n=18), %
Normal weight		1,78 ± 0,23
Excess weight	5,89 ± 0,42 *	2,41 ± 0,30
I degree obesity	4,29 ± 0,18 **	
II degree obesity	4,17 ± 0,29 **	

Note: * $p < 0,01$ the difference between the indicators in patients of group I and group II with excess body weight is reliable;

** $p < 0,05$ the difference between the indicators in patients of group I with excess body weight and patients with I degree and II degree obesity is reliable.

Windows v.7.0 *StarSoft Inc., USA) using parametric and non-parametric methods of gathered data evaluation.

RESULTS

In all of our patients with type II diabetes, the disease was diagnosed with an average degree of severity, i.e. the level of glucose in blood fasting did not exceed 8.5 mmol / l, after eating - 10 mmol / l, HbA1c - did not exceed 9%. In all 48 patients with type 2 diabetes, an excessive body weight or obesity of varying degrees was detected while analyzing anthropometric study results, which manifested itself in the increase of BMI, as well as WHI. In patients within a group comparing with GERD, 10 (55.6%) patients had normal body weight, and only 8 (44.4%) of those surveyed were overweight (Table I).

In addition, in patients with type II diabetes and GERD, excess weight was diagnosed in 37.5% of the examined patients, I degree obesity - in 39.6% of the examined patients, II degree obesity - in 22.9% of the examined patients. The distribution of the examined patients is presented in Table II.

EGD in all 48 examined patients with type II diabetes confirmed the diagnosis of GERD (main group), as well as - in all 18 patients of Group II (comparison groups). We have also identified the gastrointestinal hormone in serum, as CCK in the examined patients of both groups and healthy individuals. The results are presented in Table III.

The obtained data indicate an increase in CCK levels in the blood serum of patients with GERD compared with those of the control group. At the same time, attention should be drawn to the fact that patients with a combined pathology, namely type II diabetes and GERD, have a 6-fold increase in HCC levels, while patients with GERD (com-

parison group) experience only 2.4 times increase. We have analyzed the change in the level of CCK in the examined patients, depending on nutrition status (Table IV).

In patients with GERD (Group II - comparison), the reliable difference between the CCK indicators in normal-weight and overweight patients has not been determined. In case of GERD and type II diabetes combination, CCK levels in patients with excessive body weight was statistically significantly different from that of patients in the comparison group (5,89 ± 0,42 ng/ml in patients of group I, compared with 2,41 ± 0,30 ng/ml in patients of group II - $p < 0,01$).

Further analysis of the obtained results indicates an interesting pattern of changes in the CCK level in the blood serum in patients with GERD on the background of type II diabetes, depending on BMI, namely, the maximum indicators were typical in patients with excessive body weight. In patients of group I with obesity I and II, the difference in CCK indices is not significant.

DISCUSSION

As it is known, the formation of GERD is predetermined by the imbalance between the protection factors (barrier function of the lower esophageal sphincter, effective esophageal clearance, normal resistance of the esophagus mucous membrane) and aggression (hydrochloric acid, pepsin, bile, pancreatic enzymes). Excessive weight and obesity in patients with type II diabetes, on the one hand, may cause the violation in the normal functioning of protective factors (failure of the lower esophageal sphincter), and, on the other hand, metabolic abnormalities in this contingent of patients can also provoke "excessive" influence of aggression factors, which result in GERD formation.

The high level of CCK detected in patients with GERD on the background of type II diabetes proves the violation of the chemical regulation of the digestive system function. The increase in CCK level negatively affects the motor function of the esophagus, which is especially pronounced in patients with excess weight and obesity suffering from type II diabetes. Further research on the role of CCK in the examined patients is necessary to provide a deeper understanding of the digestive disorders formation, including GERD in these patients, in order to develop effective prophylaxis and treatment regimens.

CONCLUSIONS

1. In patients with GERD an increase of CCK level is observed, as compared to the indices of healthy individuals.
2. The combination of GERD and type II diabetes is accompanied by a more prominent increase of CCK in blood serum, with a correlation between the disorder of the nutritional status and the CCK level had been established, namely – its maximal indices in patients with excess body weight.

REFERENCES

1. Naumova VN, Maslak YeYe Diabetes mellitus and dental health: problems of diagnosis and treatment of patients in dental clinics. Practical medicine. 2013; № 4 (72): 10–14. (in Russian)
2. Tkachenko VI Draft Unified Clinical Protocol for Type 2 Diabetes Mellitus on the stage of Primary Care (in line with international recommendations existing in 2012). Medications of Ukraine. 2012; № 6 (162): 51–59. (in Ukrainian)
3. Fadejenko GD, Chernishov VA Defeat of the gastroduodenal area in patients with diabetes mellitus: clinical and population aspects. Medications of Ukraine. 2011; № 7 (153): 48–50. (in Ukrainian)
4. Stepanov YuM New possibilities for the therapy of diabetes mellitus and concomitant diseases: interdisciplinary aspects. Following the results of the scientific-practical conference «Diabetes mellitus as an integral problem of internal medicine», <http://www.umj.com.ua/article/89706/novye-vozmozhnosti-terapii-saxarnogo-diabeta-i-soputstvuyushhix-zabolevanij-mezhdisciplinarnye-aspekty> (in Russian)
5. Konjkova LA, Konjgov AV Gastroesophageal reflux disease: extra-oesophageal manifestations. Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs. 2016; № 1 (80): 47–51. (in Russian)

Scientific research is a fragment of a state-funded topic of the SHEI “UzhNU” medical faculty Department of surgical diseases and propaedeutics of internal diseases № 815 “Mechanisms of complications formation in liver and pancreas diseases, methods of their treatment and preventive measures” (state registration number: 0115U001103).

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Sirchak Yelyzaveta

Narodna sq. 1, 88000, Uzhhorod, Ukraine,

tel.: +38 (050) 976-17-94

e-mail: szircsak_heni@bigmir.net

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

OPTIMIZATION OF THE COMPLEX THERAPY OF CHRONIC PANCREATITIS WITH METABOLIC SYNDROME

OPTIMALIZACJA ZŁOŻONEJ TERAPII PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM TRZUSTKI I ZESPOŁEM METABOLICZNYM

Liliya S. Babinets, Nataliia A. Melnyk, Nataliia O. Shevchenko, Galina M. Sasyk, Olexandr S. Zemlyak, Olexandra Ye. Kopach, Olga Ye. Fedoriv

STATE HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTION «TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I. HORBACHEVSKY OF MINISTRY OF HEALTHCARE OF UKRAINE», TERNOPIL, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The most common reasons of chronic pancreatitis are alcohol abuse, biliary tract and liver diseases, stomach and duodenum, hyperlipidemia, which is often associated with metabolic syndrome.

The aim: to study the effectiveness of using medicine omega-3 polyunsaturated fatty acids in standard therapy to the correction of lipids and prooxidant-antioxidant disorders in patients with chronic pancreatitis and metabolic syndrome.

Materials and methods: The study included 90 patients with chronic pancreatitis with metabolic syndrome. They were divided into two groups: I group (45 patients) received standard treatment; II group (45 patients) along with baseline therapy received medication omega-3 polyunsaturated fatty acids (Omacor) for 2 capsules (1680 mg) for one month.

Results: After treatment the lipid blood spectrum and prooxidant-antioxidant status have improved.

Conclusions: Adding to the complex therapy of patients with chronic pancreatitis and the metabolic syndrome of the medicine omega-3 polyunsaturated fatty acids helps to improve the lipid and prooxidation-antioxidant status more significantly compared with standard baseline therapy.

KEY WORDS: chronic pancreatitis; metabolic syndrome; treatment; omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 337-340

INTRODUCTION

Chronic pancreatitis (CP) is one of the most common, rapidly progressing diseases of the pancreas (increase to 70.0 %) with a high incidence of temporary disability and primary disability (up to 15.0 %). CP is characterized by progressive course of the growth is not functional pancreatic insufficiency and development disturbances in lipid metabolism and oxidative-antioxidant system [1, 2]. These epidemiological data due largely preserving the importance of the main etiological factors CP, alcohol abuse, presence of liver and biliary tract diseases, stomach and duodenal ulcers, hyperlipidemia, a component of atherosclerosis, as well as increased exposure to adverse environmental factors [3, 4].

Violation of lipid metabolism is often associated with the so-called lipid triad: increased levels of very low density lipoprotein (VLDL) or triglycerides (TG), low density atherogenic lipoprotein (LDL), and lowered high density lipoprotein (HDL). This triad is the basis of pathogenesis of atherosclerosis, coronary heart disease, and oxidative stress in general [5, 6]. Lipotoxicity, which is one of the tools of the pathological process in dyslipidemia, associated with insulin resistance, metabolic syndrome (MS) and diabetes mellitus (DM) type 2. In other words, lipid metabolism is

a manifestation of MS. According to the results of recent studies, MS of in patients with CP is most often observed in the age range of 40-60 years, its specific gravity is (78.4 ± 2.1) %. Among all patients with CP, the specific gravity of such patients is (12.6 ± 0.6) %. The presence of MS and associated dyslipidemia significantly worsens the prognosis and is one of the risk factors for the occurrence of fatty pancreatic necrosis, due to the increase of dyslipidemia. Such patients die from pancreatic necrosis 5.6 times more often than patients with CP without MS [7, 8, 9].

It has been proved that in patients with CP and MS, activation of peroxide lipid oxidation (PLO) occurs while the development of antioxidant system insufficiency (AOS). Thus, the imbalance in the PLO-AOS system and is a damaging link in the metabolic control chain, which affects the formation and progression of CP. Also, the presence and depth of violations in the PLO-AOS system largely determine the severity of the course of the disease. In oxidative stress free radicals block the metabolism of acinar cells, melt lysosomal granules and zymogen granules, oxidize lipids of cell membranes, resulting in an inflammatory reaction with mast cell cytotoxic degeneration, platelet activation and complement, which in turn activates pancreatic progenesis [10, 11].

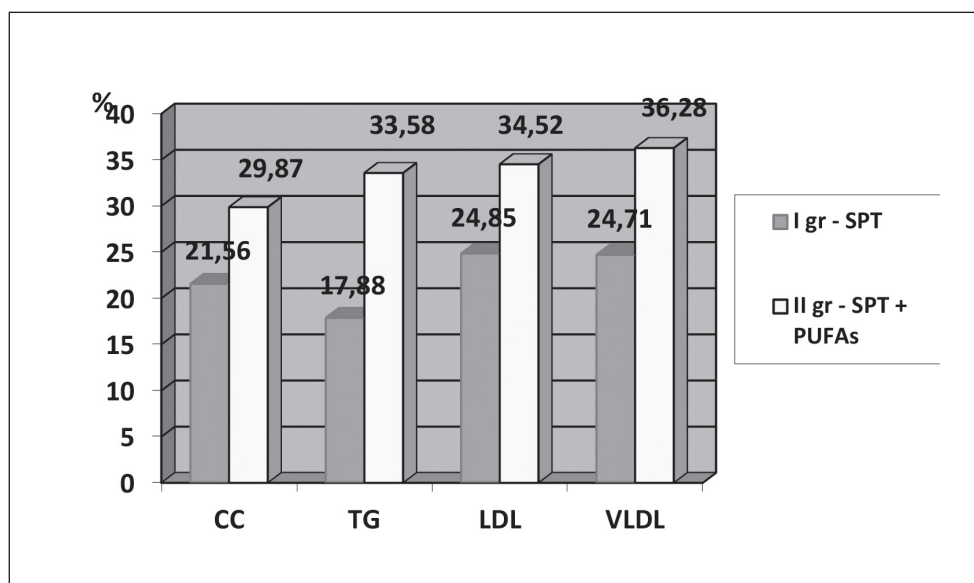


Figure 1. Percentage reduction of lipid spectrum after treatment in patients with CP and MS

It is known that the CP with MS is accompanied by a violation of lipid metabolism (hyperthyroidism and dyslipidemia), the most significant of which is hypertriglyceridemia. Preparations of basic therapy (statins) inhibit the synthesis of cholesterol, while directly reducing the number of LDL. The fractions of TG statins act only through a certain cascade of biochemical transfusion, i.e. indirectly [12]. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) can enhance the lipid-lowering effect of statins and directly affect hypertriglyceridemia. The hypolipidemic action of eicosapentaenoic and docosahexaenoic fatty acids is due to their ability to inhibit the activity of enzymes responsible for the synthesis of TG in liver cells. Also, omega-3 PUFAs have anticoagulation, anti-aggregate, anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulating effects [13]. Consequently, the use of omega-3 PUFAs in the standard baseline therapy CP with MS is appropriate and pathogenetically justified.

THE AIM

To investigate the effectiveness of course treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids (Omacor) in standard therapy for the correction of lipid and prooxidative antioxidant disorders in patients with CP and MS.

MATERIALS AND METHODS

To achieve this goal, 90 patients were selected from the CP in the stage of remission with MS. They were comparable to the etiological factor, socio-economic conditions and nutrition. Also, the influence of the alcohol factor was excluded. Among patients, there were 46 (51.2 %) male age (49.9 ± 8.7) years and 44 female (48.8 %) age (52.65 ± 6.2) years. The average duration of CP was (12.4 ± 4.3) years, MS – (4.2 ± 1.1) years. Patient examination was carried out with their consent. The study did not include patients with moderate to severe DM requiring insulin, severe arterial hypertension, cancer and somatic

illness in the stage of decompensation. The studies meet the requirements of the Helsinki Declaration of the World Medical Association «Ethical principles for medical research involving human subjects as the object of study» opinion of the Committee on bioethics State Higher Educational Institution «Ternopil State Medical University by I. Horbachevsky of Healthcare of Ukraine» № 41/2017.

Depending on the treatment program, the females were divided into two groups: I group (45 patients) received standard protocol treatment (SPT) (creon 25.000 IU during meals, pantoprazole 40 mg once a day and/or domperidone 10 mg 3 times daily, atorvastatin 10 mg in the evening, in the presence of arterial hypertension – ramipril 5 mg in the morning, aspirin 75 mg in the evening, in the presence of DM 2 type – met form 1000 mg 1 time per day); II group (45 patients), in addition to SPT, additionally received a preparation of omega-3 PUFAs (Omacor) for 2 tablets (1680 mg) 1 time per day for one month. The control group consisted of 20 practically healthy persons aged 19 to 46 years, the average age – (32.2 ± 1.8) years. Among them there were 11 (55 %) men and 9 (45 %) women.

The diagnosis of CP was verified on the basis of the generally accepted classification in Ukraine proposed by the Scientific Research Institute of Medical Sciences of Ukraine, which corresponds to the Marseilles-Roman classification according to the «Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care and medical rehabilitation of patients with chronic pancreatitis» approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine № 638 dated 10.09.2014. All of the patients under study had a lipid metabolism. The diagnosis of MS was established according to guidelines from the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) and the American Heart Association (AHA) when at least 3 of the 5 MS criteria were diagnosed.

The patients of II groups were comparable in age, sex, duration of course and CP, the frequency of diagnostic criteria for MS and previous treatment. Indicators of lipid

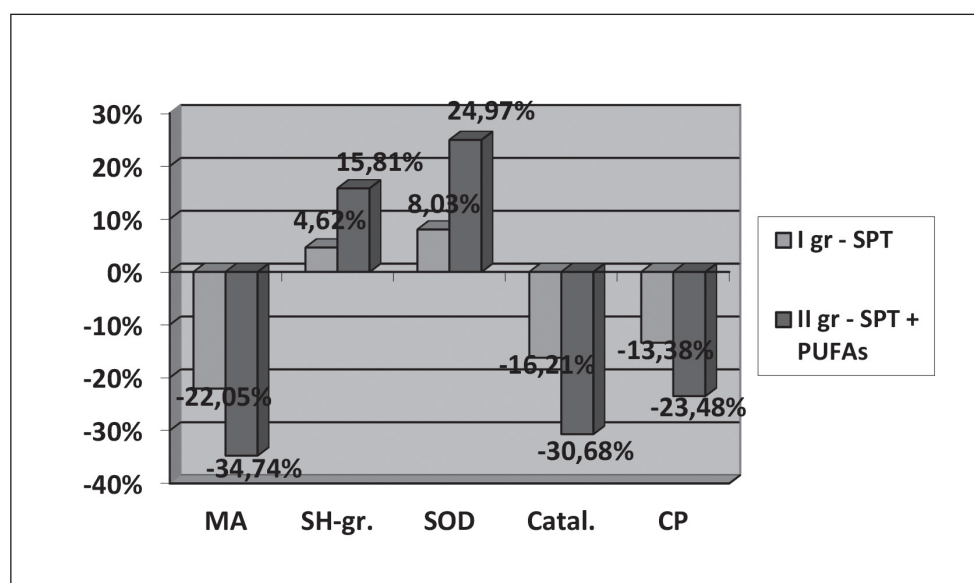


Figure 2. Dynamics of indicators of the LPO-AOS system after treatment in patients with CP and MS in comparison groups

exchange in blood serum of patients under study were determined according to generally accepted methods. The state of the system of LPO and AOS was judged by levels of malonic aldehyde (MA), superoxide dismutase (SOD), SH-groups, catalase and ceruloplasmin (CP) of blood, which were determined by biochemical methods. All studied parameters were determined twice before and after treatment.

Statistical processing of the received data was performed on a personal computer using standard software packages of Microsoft Excel and with help of the computer program Statistica for Windows version 6.0 (Stat Soft inc., USA).

RESULTS AND DISCUSSIONS

By analyzing the lipid metabolism indices before and after treatment in patients of the two study groups, we determined a statistically significant improvement in the entire spectrum of lipidogram parameters ($p < 0.05$). Patients in II group had a higher percentage of lipidogram rates than patients in I group, indicating the property of omega-3 PUFAs to enhance the hypolipidemic effect of statins (Fig. 1).

In particular, under the influence of treatment, there was a statistically significant reduction in TG levels in both I group and II group patients with respect to these indicators before treatment, however, in patients with II group, who additionally took omega-3 PUFAs, the TG level was 15,70 % lower than in patients I of group ($p < 0.05$). As a result of the treatment, a statistically significant decrease in the levels of LDL and VLDL in the two treatment groups was observed compared with the pre-treatment ($p < 0.001$). It should be noted that the level of LDL and VLDL in patients of II group after treatment was statistically significantly lower than those of I group ($p < 0.05$), which proves a significant hypolipidemic effect of omega-3 PUFAs. The level of common cholesterol (CC) after treatment was also statistically significantly reduced in the two treatment groups compared to the treatment before treatment, but in

II group, the decrease was more significant and statistically significant for these parameters in I group ($p < 0.05$).

Concerning HDL, their concentration under the influence of treatment increased in all groups compared to baseline ($p < 0.05$), however, in patients with II group, this increase was 27.48 % higher than that of patients in I group. Atherogenic index (AI) after treatment was statistically significantly reduced in both groups compared with those before treatment ($p < 0.001$). AI after treatment was also more statistically significantly decreased in patients of II group compared with patients in I group ($p > 0.05$), which again proves the direct influence of omega-3 PUFAs on lipid metabolism.

In the study of the state of the indicators of the system of LPO and AOS for the treatment of patients with CP and MS, it was found that the level of MA, as a marker for the intensification of LPA, was significantly higher in the I and II group compared with the control and was accordingly $(6.35 \pm 0.07) \mu\text{mol/L}$ and $(6.39 \pm 0.09) \mu\text{mol/L}$. After the treatment, the level of MA in I group significantly decreased by $1.40 \mu\text{mol/l}$ (22.05 %), whereas in II group, this indicator significantly decreased by $2.22 \mu\text{mol/l}$ (34.75 %), indicating more significant depression of the pro-oxidant mechanisms under the influence of taking the drug omega-3 PUFAs (Omacor) compared with the results of conventional treatment (Fig. 2).

Also, prior to treatment, there was a significant decrease in the activity of AOS enzymes at the level of SOD (I group – (39.22 ± 0.47) units, II group – (39.52 ± 0.45) units) and SH-groups (I group – (38.55 ± 0.47) mmol/l; II group – (38.52 ± 0.45) mmol/L) in both groups compared to control. After the treatment, a more significant increase in the activity of SOD (by 24.98 %) and an increase in the level of SH-groups (by 15.81 %) in II group was observed, while in the I group, these indices increased slightly and unreliable.

The level of catalase in blood plasma before treatment in I and II groups of patients was significantly higher compared to control ($(55.72 \pm 1.12) \%$ and $(55.77 \pm 1.03) \%$ respective-

ly). After treatment, this indicator decreased significantly by 16.22 % in I group and 30.68 % in II group, indicating the regulatory capacity of the PUFAs (Omacor) for AOS. As for the blood pressure level in I and II groups, this indicator was elevated compared to control; after treatment, the level of the CP significantly decreased in the two study groups (13.18 % in I group and 23.48 % in II group), which proved the anti-inflammatory and corrective properties of PUFAs in the studied combined pathology (Fig. 2).

CONCLUSIONS

1. Adding to the basic therapy of patients with CP and MS medication omega-3 PUMAs led to a more significant improvement in lipid spectrum ($p < 0.05$) than with standard protocol treatment.
2. Use in the complex treatment of patients with CP and MS medication omega-3 PUMAs (Omacor) contributed to a more reliable regression of prooxidant-antioxidant disorders in comparison with standard conventional therapy.

REFERENCES

1. Babinets L.S., Patohenetychni aspekty khronichnoho pankreatytu biliarnoho henezu pislia kholetsyektomii. Vestnyk kluba pankreatolohov. 2014. № 3 (24). 4–8.
2. Babinets L.S., Melnyk N.A., Patohenetychni paraleli u formuvanni dyslipidnykh zmin pry komorbidnosti khronichnoho pankreatytu ta ishemichnoi khvoroby sertsia. Simeina medytsyna. 2014. № 3 (53). 42–45.
3. Forsmark C.E., Management of chronic pancreatitis. J. Gastroenterology. 2013. Vol. 144. 1282–1291.
4. Khrystych T.M., Lipidnyi spektr krovi pry khronichnomu pankreatyti za komorbidnosti z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia. 2014. Vol. 3 (53). 56–63.
5. Kharchenko N.V., Anokhina S.V., Boiko S.V., Novi pidkhody do korektsii porushen lipidnoho obminu u khvorykh z khronichnym pankreatytom. Suchasna gastroenterolohiia. 2013. Vol. 1 (27). 36–39.
6. Guidelines on management of dyslipidaemia 2016. Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. 2999–3058.
7. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J., IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet. 2005. 366. 78–84.
8. AACE/ACE Clinical practice guidelines for comprehensive medical care of patients with obesity – executive summary. Endocr Pract. 2016. 22. 56–62.
9. Jamaqishi K., Iso H, The criteria for metabolic syndrome and the national health screening and education system in Japan. Epidemiol. Health. 2017. 6. 39–44.
10. Schneider A., Löhr J.M., Singer M.V., The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. J. Gastroenterol. 2014. Vol. 42. 101–119.
11. Meier R., Ockeng J., Pertkiewicz M. [et al], ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas. Clin. Nutr. 2013. 25 (2). 275–284.
12. Lee J.S., Kim S.H. Jun D.W. [et al], Clinical implications of fatty pancreas; correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15, 15. 1869–1875.
13. Beger H.G., Poch B. Chronic pancreatitis: outcome after medical and surgical treatment. The Pancreas. Blackwell Publishing. 2008. 561–565.

The study is a fragment of the planned research work of the Department of Primary health care and general practice – family medicine of the State Higher Educational Institution «Ternopil State Medical University by I. Horbachevsky of Ministry of Healthcare of Ukraine» – «Comorbid conditions in the clinic of internal diseases and family physician practice: predictors of development, early diagnosis, prevention and treatment» (UDC 616.1/4-036-07/-08 state registration number 0106U003338).

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Nataliia Melnyk

st. S. Bandery, 92/72, 46013, Ternopil, Ukraine

tel.: +38(097)185-82-04

e-mail: medicus.nata@gmail.com

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

ASIT THERAPY: ADVANTAGES AND ADVERSE EFFECTS. OWN RESULTS AND LITERATURE DATA

ALERGENOWO SWOISTA IMMUNOTERAPIA (ASIT): KORZYŚCI I DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE. DOŚWIADCZENIA WŁASNE I PRZEGLĄD LITERATURY

Olesya M. Besh, Dmytro I. Besh, Olena O. Sorokopud, Marta O. Kondratiuk, Oksana R. Slaba

DANYLO HALYTSKIY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Allergy is an important medical, social and economic problem nowadays, as it causes disability and patients' quality of life decreases. According to the update data all the existing therapeutic options haven't been used in huge majority of patients. Allergen-specific immunotherapy (ASIT) underuse in particular. One of the reasons for the low frequency of this treatment method using is the fear of systemic and local allergic.

The aim of the study was to find out the incidence and severity of adverse reactions in patients receiving subcutaneous and sublingual ASIT.

Materials and methods: In conducted research we compared peculiarities of adverse reactions using sublingual and subcutaneous ASIT methods. Criteria for inclusion in the research were age from 18 to 50 years, diagnosed intermittent or persistent BA. The investigation involved 51 patients with combined basic drug therapy and ASIT, which was performed with injected allergens for 38 patients and sublingual allergens – for 13 individuals.

Results: Local reactions were recorded in five patients (13.16%), who received injected ASIT. In four patients (10.52%), dry rales were observed for a short period after injection of the allergen. Local side effect was observed in one patient (7.69%) during sublingual ASIT.

Conclusions: Adverse reactions, that occur during ASIT, do not pose a threat to patients' lives. However, the therapeutic effect after the year of treatment was significantly better than in patients who used medications only. Modern drugs are safe and, if all the rules are followed, the risk of adverse effects is very low.

KEY WORDS: bronchial asthma, allergen-specific immunotherapy, local reactions, systemic reactions.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 341-345

INTRODUCTION

Allergy is a disease of the 21st century. According to the data of European association of specialists in allergology, the level of morbidity in different countries of Europe ranges from 25% to 40% [1, 2, 3]. In Ukraine, there are no exact data on the incidence of allergic pathology, however, according to results of some investigations, approximately 25% of the population suffer from allergy [4]. The most common allergic diseases are urticaria, insect sting allergy, allergic rhinitis, bronchial asthma, drug allergy, which can be manifested as both urticaria and Quincke's edema or bronchospasm.

Prevalence of some allergic manifestations at certain ages and progression of some allergic diseases to other ones is called "allergic (or atopic) march" [5]. Schematically atopic march can be presented as atopic dermatitis (often in combination with food allergy) → allergic rhinitis → bronchial asthma [5]. At each stage, the number of "causative" allergens increases and clinical picture is complicated.

Annually, thousands of people worldwide die of allergic diseases. The main causes are anaphylactic reactions to drugs and food, severe exacerbations of asthma [4, 6, 7].

Thus, the basic goal in allergy treatment is control and prevention of disease progression. According to European recommendations, general principles of allergy prevention and treatment of exacerbations are following hypoallergenic diet and elimination measures, drug therapy, which includes antihistamines, antileukotrienes, bronchodilators, intranasal or inhaled glucocorticosteroids.

Nowadays, allergen-specific immunotherapy is the only method of treatment for allergic pathology, which not only helps alleviate symptoms, but also prevents disease progression. In the second half of the 21st century, national and regional recommendations on ASIT administration were being elaborated for the treatment of patients with bronchial asthma, allergic rhinitis, as well as insect sting and food allergy [8, 9, 10, 11]. Recommendations published under WHO supervision were an important step in popularization of this hyposensitization method [7, 12]. According to recommendations on allergic rhinitis treatment (document ARIA), administration of ASIT has the highest level of evidence (level Ia). In most recommendations on bronchial asthma treatment [13], this method is advised only in case of ineffective drug therapy. However, there

are confirming data about increase in ASIT efficacy if it is used in the first years after diagnosis of atopic disease. An important benefit in comparison with drug therapy is achieving remission, which may last up to 10 years [14].

This treatment method is usually performed with domestic and dust allergens; however, hyposensitization with food allergens and essential medicines, epidermal allergens exists as well. ASIT involves regular administration of allergens gradually increasing the dose [3, 14]. At present, there are also medicines containing allergoids, which do not need dose increasing and following of certain schemes [15].

After treatment with high doses of allergen, the condition of allergen-specific anergy in peripheral T-cells is established. It is characterized by reduction of cell proliferation and secretion of cytokines, simultaneously, the level of IL-10 production increases, which inhibits specific T-cells, decreases IgE production and increases IgG4 index. Anergic T-cells can be reactivated by cytokines from tissue environment. If ASIT effect is positive, anergic T-cells are activated by IL-2 and/or IL-15 and stimulate synthesis of Th0/Th1-cytokines – IgG4. ASIT efficacy in insect sting allergy is approximately 85-95%, in pollinosis – 80-90%, year-round rhinitis – 70-80%, bronchial asthma – 70-75% [2, 16, 17].

Indications for ASIT administration are confirmed IgE-mediated feature of allergic reaction, determined “causative” allergen (scratch test, molecular diagnostics), if the disease is characterized by marked symptoms, complete elimination of the allergen is impossible, and a patient’s age is from 5 to 50 years [8, 18, 19]. Contraindications for ASIT are pregnancy, acute and chronic infectious diseases in exacerbation period, tumors, mental diseases, decompensative diseases of the liver and the kidneys. The treatment starts in remission period. If sensitivity to pollen and insect sting allergens is high, it is recommended to commence hyposensitization from December to February. In case of sensitivity to epidermal, domestic or food allergens, treatment can start in any period [1].

Depending on the route of allergen introduction, ASIT is divided into subcutaneous and oral (drops, sprays, tablets). Each method has its advantages and disadvantages [20]. A significant benefit of oral allergens is easy application, no need in daily injections and visits to an allergist’s office. A disadvantage of these drugs is a higher price. To achieve a permanent remission, treatment should last approximately 3-5 years [1, 19].

To perform hyposensitization, curative allergens are used – these are purified aqueous salt extracts of allergens or certain components isolated from allergic substances [3, 21]. The first allergens, which were used for ASIT, were chemically unmodified substances, stabilized by means of aluminum hydroxide, calcium phosphate or tyrosine. These substances promoted slow absorption of an allergen from an injection site [17].

Since then, scientific investigations have been conducted to improve the efficacy of vaccines for ASIT and decrease the number of systemic and local reactions. Native allergens were used before the 1980th. Such vaccines should contain stable proper allergenic proteins in ample amount.

In fact, it was often different, since the content and quality of vaccines depend on the resulting material, which can be changeable. This problem remained unsolved until recombinant allergens appeared [22]. For the first time these allergens were used for ASIT in the end of the 1980th. They were obtained by means of gene engineering in vitro and it became an important step in allergology history. The first clinical trials of recombinant allergens were conducted for patients with anaphylactic reactions to insect venom in anamnesis. The main benefit of these vaccines was reduction of the number of severe systemic and local adverse effects [11].

Discovery of allergoids was one of the steps in the process of improvement of treatment efficacy. These are chemically modified proteins of allergens, which show the same immunogenicity, however they had a significantly lower risk for the development of IgE-dependant adverse reactions of immediate type [3]. So far, allergoids have been the base in allergen-specific immunotherapy and can be introduced in rather high therapeutic doses. Recently, carbamylated allergoids have been synthesized, which are resistant to digestion by proteolytic enzymes and are rapidly absorbed through oral mucosa. They are used for sublingual immunotherapy in patients with high sensitivity to domestic dust mites [11].

Despite a positive therapeutic effect, allergens, as well as other medicines, can have side effects. According to literature data, allergic reactions on average occur in 4-10% of patients. Most of them do not require intake of additional medicines [1, 23]. Adverse effects can be local and systemic. Appearance of side reactions is possible during administration of the first dose, in the period of dosage increase or during administration of supporting medicines. It is important to differentiate between safe local reactions, reaction of a shock organ (rhinitis, conjunctivitis, reaction of the bronchi) and systemic reactions, which are life threatening (they develop in 5-20% of patients) [11, 23, 24]. Patients who have anaphylactic reaction in their case histories are at high risk for the development of anaphylactic reaction [23]. Local reactions in 2-15% of patients can be precursors of systemic reactions to allergen administration [25]. About 30-40% of systemic reactions occur in 35-60 minutes after administration of medications [24].

The most dangerous systemic reaction to allergen administration is anaphylactic shock. According to literature data, most frequently it develops in patients who receive subcutaneous ASIT. On average, it occurs in 0.5-1% of patients [23]. Lethal cases after allergen administration are also possible. Although, no cases have been recorded in the last 70 years on the territory of the former Soviet Union [6], there are literature data that several cases were recorded in Great Britain in 20-30th years of the 20th century [13]. In the USA, the incidence of lethal cases during ASIT is one per 2.5 million injections. In Europe, no cases have been recorded in the last decades [23]. Prevalence of serious systemic reactions is approximately one per million injections. Headache, arthralgia, bronchospasm, urticaria and Quincke’s edema are also referred to systemic reactions.

The only method for prevention of allergic reactions in patients of the risk group is intake of antihistamines and antileukotrienes [26].

The most common local reaction to injected allergens is redness, itching and swelling at an injection site [27]. In sublingual application of an allergen, itching under the tongue, numbness of the tongue and aforementioned systemic reactions are possible. According to Feliziani V. et al. (1995), Groselaude M. Et al. (2004), most unfavorable reactions were associated with the violation of ASIT regimen by patients and were easily eliminated [28].

In the recent decades, many investigations have been conducted, where the efficacy and safety of different ASIT methods have been compared. In the review, published in 2008, results of 66 investigations were presented, where clinical efficacy of sublingual medicines for ASIT was studied [25]. In 49 investigations, which provided information about total number of patients with adverse reactions, 12% of patients (529 out of 4378) reported about any side effects. The incidence of systemic reactions constituted only 0.056% (169/314 959) of cases from total number of received allergen doses [28].

In post-marketing research concerning ASIT, side effects were observed in less than 10% of patients, with the incidence being less than one dose per thousand (1:1000) (G.Possalacqua et al., 2006). Other investigations, conducted among children, showed that side effects were observed in 6% of cases with the incidence 0.15:1000 doses (Pajono G., et al. 2003).

According to placebo data in controlled investigations, conducted in France, Greece and Italy, adverse effects were observed in 39% of patients who received sublingual ASIT and 29% who received placebo. No cases of life threatening reactions were recorded. The authors explain dyspeptic and local reactions in the oral cavity (itching, redness) by the fact that these organs are in close contact with an allergen [7].

In Ukraine, several investigations were also performed, where the incidence of development of adverse reactions was compared in different ASIT methods. For example, I.V. Korytska (2006) mentions that comparing the incidence of adverse reactions in typical subcutaneous and oral routes, the incidence of local ones constituted 17.5% and 4.8%, respectively, and systemic – 1.15% and 0.47%, respectively. Throughout 12 years of monitoring, the incidence of local allergic reactions in patients due to subcutaneous ASIT constituted 4.5%, systemic reactions were observed only in 0.5% of patients, and no lethal cases were recorded [1, 18].

In 2011, B.M. Pukhlyk presented results of investigation, which involved 1194 patients with respiratory forms of allergy (575 children and 619 adults). The goal of the research was to study the efficacy and safety of oral medicines for ASIT. Based on the obtained results, deterioration of a clinical course of allergic diseases was not recorded in any case. Adverse reactions were observed only in 0.75% of cases, which was manifested by exacerbation of chronic maxillary sinusitis, sore throat and itching in the oral cavity [1]. According to I.P.Kaydashev, H.M.Drannyk (2007), cur-

rently there are many evidences to support a considerable safety of sublingual SIT (SLIT). For over 20 years of clinical use of SLIT, no records have been made about severe or life threatening consequences of its administration. Side effect was observed in less than 10% of patients, and it is fewer than 1 case per 1000 doses of allergen.

In the last 30 years, many investigations have been conducted, which compared safety of different ASIT methods. The highest incidence of appearance of systemic reactions (including severe reactions with necessary adrenaline injection) was described in the investigations, in which native allergens were used in the treatment [29, 30]. Safer and more effective are the vaccines, which contain recombinant allergens or allergoids [3].

Investigations, in which a connection between allergen dose and the incidence of appearance of systemic and local reactions was compared, were also conducted. In the research performed by M.S. Tankersley et al., it was confirmed that reduction of allergen dose does not reduce the incidence of appearance of systemic reactions, but it diminishes the risk for the development of local reactions [25].

THE AIM

The aim of the study was to find out the incidence and severity of adverse reactions in patients receiving subcutaneous and sublingual ASIT.

MATERIALS AND METHODS

In conducted research we compared peculiarities of adverse reactions using sublingual and subcutaneous ASIT methods with allergens of domestic dust mites. Criteria for inclusion in the research were age from 18 to 50 years, diagnosed intermittent or persistent BA with mild or moderate course, presence of general indications for ASIT with domestic allergens, duration of BA anamnesis at least one year and absence of ASIT in anamnesis. The investigation involved 51 patients with combined basic drug therapy and ASIT, which was performed with injected allergens for 38 patients and sublingual allergens – for 13 individuals. Typical ASIT was conducted via subcutaneous injection of an allergen solution (Limited company „Immunolog” Ukraine) with increasing doses for each dilution. Sublingual treatment method was performed with standardized extracts of mite allergens („Sevapharma”, Czech Republic).

RESULTS AND DISCUSSION

All patients tolerated ASIT well, no severe systemic reaction to allergen administration was observed during the procedure. Local reactions were recorded in five patients (13.16%), who received injected ASIT, and were manifested by hyperemia at an injection site to 6-12 mm in diameter, which is considered as being safe for a patient. In four patients (10.52%), dry rales were observed for a short period after injection of the allergen, which were relieved by one-two inhalations of short-acting bronchospasmolytic

agents. We regarded these manifestations as an individual reaction to allergen administration and they were not considered contraindications for further ASIT. However, rates of increasing allergen doses in such patients slowed down. Administration of the previous dosage was repeated until local reaction disappeared, and only then an allergen dose was increased again. Local side effect, manifested by itching in the oral cavity and the lips, was observed in one patient (7.69%) during sublingual ASIT. The symptoms diminished after rinsing the oral cavity with warm water and intake of antihistamines. In this case, we returned to the previous dose for one day, and then dosage increasing was resumed.

Future perspectives for SIT include investigation of new materials for active components, such as recombinant allergens, modified allergens, hypoallergenic isoforms and tolerogenic peptides, as well as adjuvants for efficacy improvement, such as monophosphoryl lipid A or bacterial DNA. The latter induces tolerance to allergens stimulating Toll-like receptors, which control congenital immunity.

ASIT, like any other therapy, has its own medical indications and contraindications. The presence of clinical manifestations that increase each next season, the total IgE level's increasing, positive skin tests, and the evidence of major allergens are indications for specific treatment. Unfortunately, as any other method of treatment, there is a risk of developing systemic or local allergic reactions. During 100 years of the ASIT existence, a lot of work was done to increase the effectiveness and to reduce the adverse reactions (such as improving drugs for treatment, using different schemes of treatment, changing the methods of drug administration). The studies conducted over the past 10 years have shown that modern drugs are effective and safe for treating allergies. The risk of adverse reactions, most of which are local, does not exceed 10% on average. During using subcutaneous method of ASIT such reactions as redness, swelling, itching at the site of injection can form. During oral ASIT such reactions are itching in the oral cavity, slight rash, redness. The frequency of severe systemic reactions does not exceed 1% today. Deaths caused by the ASIT are not registered today.

The incidence of systemic reactions in subcutaneous route of administration is significantly higher than in sublingual application of allergens. The use of allergoids in the treatment also decreases the risk for the development of allergic reactions.

CONCLUSIONS

Nowadays, ASIT is the only treatment method for allergy, which enables to alleviate symptoms, prevents the disease progression and helps a patient to achieve remission. Despite adverse reactions that can occur in the process of treatment, it is a highly effective treatment method. To increase its efficacy, it is necessary to use modern drugs and select individual dosage. Though the fewest systemic and local reactions, according to conducted investigations, were found in medicines containing allergoids, native allergens are often used if there is a need in individual production of a drug.

REFERENCES

1. Korytska I.V. Spetsyficchna imunoterapiia yak yedynyi patohenetichnyi metod likuvannya alerhichnykh zakhvoriuvan [Specific immunotherapy as the only pathogenetic method of treatment of allergic diseases]. *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*. 2015; 2: 12-21.
2. Derkach M.I., Chopiak V.V. Alerhenspetsyficchna imunoterapiia: istoriia, suchasni pohliady ta problemy [Allergenspecific immunotherapy: History, Modern Views and Problems]. *Mezhdunarodnyi endokrynologicheskii zhurnal*. 2013; 6: 144-150.
3. Marth K., Focke-Tejkl M., Lupinek C. et al. Allergen Peptides, Recombinant Allergens and Hypoallergens for Allergen-Specific Immunotherapy. *Curr. Treat Options Allergy*. 2014; 1(1): 91-106.
4. Calderon M.A., Demoly P., Gerth van Wijk R. et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin. Transl. Allergy*. 2012; 1: 20-21.
5. Shumna T.Ie. Suchasni pohliady na likuvannya ta profilaktyku alerhichnykh zakhvoriuvan u ditei [Modern views on the treatment and prevention of allergic diseases in children]. 2011; 6(33): 15-19.
6. Calderón M.A., Vidal C., Rodríguez Del Río P. et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy*. 2017; 72(3): 462-472.
7. Penagos M., Passalacqua G., Compalati E. et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008; 133(3): 599-609.
8. Pukhlyk B.M., Zaikov S.V., Hohunska I.V. et al. Ievropeyskyi vybir u likuvanni alerhichnykh zakhvoriuvan orhaniv dykhannia [European choice in the treatment of allergic diseases of the respiratory organs]. *Asthma and allergy*. 2012; 4: 37-45.
9. Calamita Z., Potthast S.B. Immunotherapy in allergies: an update. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012; 12: 12-18.
10. Dhami S., Nurmatov U., Arasi S. et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72: 1597-1631.
11. Ring J., Guterth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy*. 2011; 66(6): 713-24.
12. Penagos M., Passalacqua G., Compalati E. et al.: Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008; 133(3): 599-609.
13. Merkulova A. GINA 2017: chto novoho? [GINA 2017: What's new?]. *Health of Ukraine*. 2017; 6 (403): 64-65.
14. Pajno G.B., Fernandez-Rivas M., Arasi S. et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2017; 66: 65-70.
15. Bahceciler N.N., Galip N., Cobanoglu N. Multiallergen-specific immunotherapy in polysensitized patients: where are we? *Immunotherapy*. 2013; 5: 183-190.
16. Hryshko P.V., Hryshko A.P. Zastosuvannya imunoterapii vaktsynamy v likuvanni alerhichnykh zakhvoriuvan [Application of immunotherapy with vaccines in the treatment of allergic diseases]. *Asthma and Allergy*. 2012; 2: 57-62.
17. Alvarez-Cuesta E., Bousquet J., Canonica G.W. et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2006; 61: 1-20.
18. Korytska I.V. Alerhiia ta alerhenspetsyficchna imunoterapiia [Allergy and allergenic-specific immunotherapy]. *Klin. immunology. Allergology. Infectology*. 2013; 4: 73-75.
19. Valenta R., Campana R., Marth K., Hage M. Allergen-specific immunotherapy: from therapeutic vaccines to prophylactic approaches. *J. Intern. Med*. 2012; 2: 144-157.

19. Dyatytskovskaya Ye.M. Porivnialna efektyvnist parenteralnoi i peroralnoi ASIT u khvorykh na polinoz [Comparative efficacy of parenteral and oral ACIT in patients with polyneas]. *Journal of the Ear, Nose and Throat Diseases*. 2011; 2: 20-24.
20. Hohunska I.V., Dytiatkovska Ie. M., Pukhlyk B.M., Kholodenko T.Iu. Rezultaty retrospektyvnoho doslidzhennia efektyvnosti alerhen-spetsyficnoi imunoterapii pry alerhiinykh zakhvoriuvanniakh orhaniv dykhannia [Results of a retrospective study of the effectiveness of allergen-specific immunotherapy in allergic respiratory diseases]. *Klin. immunology. Allergology. Infectology*. 2012; 2: 48–51.
21. Naumova O.O., Hohunska I.V. Zastosuvannia molekuliarno alerhodiagnostyky dlia prohnozu efektyvnosti ASIT i tiazhkosti perebihu perekhresnoi kharchovoi alerhii iz sensybilizatsiieiu do pylku derev [Application of molecular allergy diagnosis to predict the effectiveness of ACIT and the severity of the cross-over food allergy with sensitization to pollen of trees]. *Clinical Immunology. Allergology. Infectology*. 2017; 1: 12-21.
22. Iglesias-Cadarso A., Hernández-Weigand P. Risk factors m for systemic reactions to allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011; 11(6): 579-585.
23. Sohn M. H. Efficacy and Safety of Subcutaneous Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018; 10(1): 1-3.
24. Tankersley M.S., Butler K.K., Butler W.K., Goetz D.W. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106 (5): 840-843.
25. Cox L., Calderón M., Pfaar O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. *Immunotherapy*. 2012; 4(6): 601-16.
26. Linhart B., Valenta R. Vaccines for allergy. *Curr Opin Immunol*. 2012; 24(3); 354–360.
27. Lieberman P, Tankersley M. Significance of large local reactions that occur during allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3(2): 310-311.
28. Brown T. Sublingual Immunotherapy May Be Useful for Asthma, Allergies. *JAMA*. 2013; 309: 1278-1288.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**Besh Olesya**

Ostrogradskih str. 5/68, 79012 Lviv, Ukraine

e-mail: besh.olesay@gmail.com

Received: 20.02.2018**Accepted:** 10.04.2018

КЛІНІКО-ЕНДОСКОПІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ВЕДОЛІЗУМАБУ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ

CLINICAL AND ENDOSCOPIC EFFICACY OF VEDOLIZUMAB IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Антоніна В. Варваринець, Іван В. Чопей, Ксенія І. Чубірко

КАФЕДРА ТЕРАПІЇ ТА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ, ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ ПІДГОТОВКИ, УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

Antonina V. Varvaynets, Ivan V. Chopei, Kseniya I. Chubirko.

DEPARTMENT OF THERAPY AND FAMILY MEDICINE, FACULTY OF POSTGRADUATE EDUCATION AND PRE-UNIVERSITY TRAINING, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Неспецифічний виразковий коліт (НВК) це хронічне рецидивуюче ідіопатичне запальне захворювання кишківника, що характеризується безперервним або хвилеподібним перебігом, в основі якого лежить мультифакторний етіопатогенез. В останні десятиліття кількість хворих на дану патологію невпинно зростає. Тому, своєчасне виявлення НВК на етапі діагностики для подальшого надання кваліфікованої допомоги є одним з найголовніших завдань сучасної гастроентерології. За останні роки з'явилась нова група препаратів, що може слугувати альтернативою хірургічному методу лікування, це – біологічні препарати, одним з яких є ведолізумаб.

Мета: вивчити зміну клінічних та ендоскопічних показників у хворих на неспецифічний виразковий коліт, в ході застосування біологічної терапії з використанням ведолізумабу.

Матеріали та методи: В дослідження було включено 38 пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом середнього та важкого ступеню. Дослідження тривало 52 тижні. 15 хворих контрольної групи приймали стандартну терапію препаратами 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК). 23 пацієнти дослідної групи отримували інфузії ведолізумабу.

Результати: Клінічна відповідь спостерігалась у 16 (69,6%) та 23 (100,0%) пацієнтів досліджуваної групи на 6-му та 52-му тижнях відповідно. У пацієнтів контрольної групи клінічна відповідь мала місце у 5 (33,3%) та 9 (60,0%) на 6-му та 52-му тижнях відповідно. Загоєння слизової оболонки на 52-му тижні спостерігалось у 22 (95,7%) пацієнтів дослідної групи та у 7 (46,7%) хворих контрольної.

Висновки: У пацієнтів, які отримували ведолізумаб, через 52 тижні від початку лікування спостерігалось значне покращення клінічних та ендоскопічних показників в порівнянні з контрольною групою.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: неспецифічний виразковий коліт, біологічна терапія, ведолізумаб.

ABSTRACT

Introduction: Ulcerative colitis (UC) is a chronic recurrent idiopathic inflammatory bowel disease that is characterized by a continuous or wave-like course with multifactorial etiopathogenesis. In recent decades, the number of patients with this pathology has been steadily increasing. Therefore, timely detection of UC at the diagnostic stage for the further qualified assistance providing is one of the most important tasks in modern gastroenterology. In recent years, a new group of drugs that can be an alternative to the surgical method of treatment has appeared. These are biological drugs, one of which is vedolizumab.

The aim: to study the changes in clinical and endoscopic parameters in patients with ulcerative colitis, in response to the biological therapy with vedolizumab.

Materials and methods: 38 patients with ulcerative colitis were included in this study that lasted 52 weeks. 15 patients of the control group received standard therapy with 5-aminosalicylic acid (5-ASA). 23 patients in the study group received the vedolizumab infusions.

Results: Clinical response was observed in 16 (69.6%) and 23 (100.0%) patients of the study group at the 6th and 52nd weeks respectively. In control group the clinical response was present in 5 (33.3%) and 9 (60.0%) patients at the 6th and 52nd weeks respectively. Mucosal healing at the 52nd week was observed in 22 (95.7%) patients in the study group and 7 (46.7%) patients in the control group.

Conclusions: Patients who were treated with vedolizumab experienced significant improvement in clinical and endoscopic parameters 52 weeks after treatment initiation compared to the control group.

KEY WORDS: ulcerative colitis, biological therapy, vedolizumab

ВСТУП

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) це хронічне рецидивуюче ідіопатичне запальне захворювання кишківника, що характеризується безперервним або хвилюподібним перебігом, в основі якого лежить мультифакторний етіопатогенез. На сьогодні достеменно невідома етіологія даного захворювання, але визнано, що це прояв складної взаємодії між мікробними, генетичними та зовнішніми факторами [1,2]. Клінічно НВК проявляється дифузним запально-некротизуючим процесом у слизовій оболонці товстої кишки з утворенням виразок, геморагій та гною, а також позакишковими ускладненнями з боку шкіри, очей, суглобів, нирок та ін. В останні десятиліття кількість хворих на дану патологію невпинно зростає. Тому, своєчасне виявлення НВК на етапі діагностики для подальшого надання кваліфікованої допомоги є одним з найголовніших завдань сучасної гастроентерології [3,4].

У значної частини пацієнтів вдається досягти ремісії використовуючи препарати 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК). Однак, залишається багато хворих, які потребують призначення імуносупресивних препаратів, серед яких найчастіше застосовуються азатіоприн або блокатори фактору некрозу пухлин. В той же час, препарати двох останніх груп мають обмежену ефективність та великий спектр побічних ефектів [5,6]. У осіб, які не відповідають на лікування, та в яких не вдалося досягти безстероїдної ремісії, альтернативним методом лікування залишається колектомія. Проте, ризик післяопераційних ускладнень, зниження якості життя та комплаєнсу робить радикальне втручання все менш привабливим [7].

За останні роки з'явилась нова група препаратів, що може слугувати альтернативою хірургічному методу лікування, це – біологічні препарати. Механізм їхньої дії полягає в цілеспрямованому блокуванні ключових ланок запалення за допомогою антитіл або розчинних рецепторів цитокінів, а також інших біологічно активних речовин. Прикладами даних засобів є адалімуаб та інфліксимаб, що показали свою високу ефективність в ряді клінічних досліджень. Перелік цих засобів нещодавно поповнився новим препаратом – ведолізумабом. Ведолізумаб – це біологічний препарат, з доведеною ефективністю лікування виразкового коліту середнього та важкого ступеню активності [8,9]. Він відноситься до селективних імунодепресантів та являє собою гуманізоване моноклональне антитіло, яке специфічно зв'язується з $\alpha 4\beta 7$ -інтегрином та блокує його, що призводить до зменшення запалення та запобігання рецидиву НВК. Ведолізумаб вводиться довенно краплинно протягом 30 хвилин в дозі 300мг. Його вводять на першому, другому та шостому тижнях лікування, а потім кожні 8 тижнів. Проте, на сьогодні недостатньо відомостей про вплив даного препарату на клінічний перебіг НВК, а також ендоскопічну картину при тривалому застосуванні [10].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити зміни клінічних та ендоскопічних показників у хворих на НВК, в ході тривалого застосування біологічної терапії з використанням ведолізумабу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження було включено 38 пацієнтів, які лікувалися на базі КЗ «Ужгородська клінічна районна лікарня» з приводу активної фази НВК середнього або важкого ступеню протягом 2017 року. На момент включення в дослідження тривалість захворювання становила не менше шести місяців, а індекс активності патологічного процесу в досліджуваній групі становив від 6 до 12 включно. Віковий діапазон пацієнтів складав від 18 до 75 років. Джерелом даних були історії хвороби, амбулаторні картки та дані анамнезу пацієнтів. Дослідження тривало 52 тижні. Вивчалися клінічні та ендоскопічні дані пацієнтів, оскільки у діагностиці НВК провідну роль відіграє ендоскопічне дослідження кишківника, яке дозволяє не тільки верифікувати діагноз, але й встановити протяжність ураження та активність запального процесу. Для оцінки активності захворювання використовувалась шкала Мейо (табл. I) [11]. Критеріями виключення були: інфекційний коліт, важкий виразковий коліт (активність патологічного процесу ≥ 10), дані в анамнезі про токсичний мегаколон, наявність важких уражень інших органів та систем. Дослідну групу склали 23 хворі на НВК, які отримували інфузії ведолізумабу в початковій дозі 300 мг на 0-,й 2-й та 6-й тижень з наступною підтримуючою терапією в дозі 300 мг кожні 8 тижнів. Контрольну групу становили 15 хворих на НВК, які були репрезентативними за віком, статтю та місцем проживання та з метою лікування отримували терапію препаратами 5-АСК. Протягом всього дослідження пацієнтам заборонялося приймати будь-які інші лікарські препарати для лікування виразкового коліту, антибіотики, прокінетики та засоби, що впливають на перистальтику. Якщо перераховані препарати були з тих чи інших причин необхідні пацієнту він виключався з дослідження.

Для статистичної обробки отриманих показників використовували пакет прикладних програм Statistica 8.0 (StatSoft, США). Перевірка на нормальність розподілу показників проводилася за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. При порівнянні показників між дослідною та контрольною групами використовували тест U Манн-Вітні, а для оцінки динаміки всередині груп – парний критерій Вілкоксона. Для порівняння бінарних ознак використовували точний двосторонній тест Фішера. Дані представлені у вигляді $M \pm m$. Вірогідними вважалися результати з $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На момент включення в дослідження за локалізацією запального процесу проктоїдит було діагностовано у 6 (26,1%) пацієнтів, лівосторонній коліт – у 9 (39,1%) пацієнтів, правосторонній коліт – у 6 (26,1%) та тотальний коліт у 2 (8,7%) пацієнтів. У пацієнтів контрольної групи проктоїдит було діагностовано у 3 (20,0%) пацієнтів, лівосторонній коліт – у 6 (40,0%) пацієнтів, правосторонній коліт – у 4 (26,7%) та тотальний коліт у 1 (6,7%) пацієнтів.

На початку дослідження статистично вірогідної різниці досліджуваних показників між дослідною та кон-

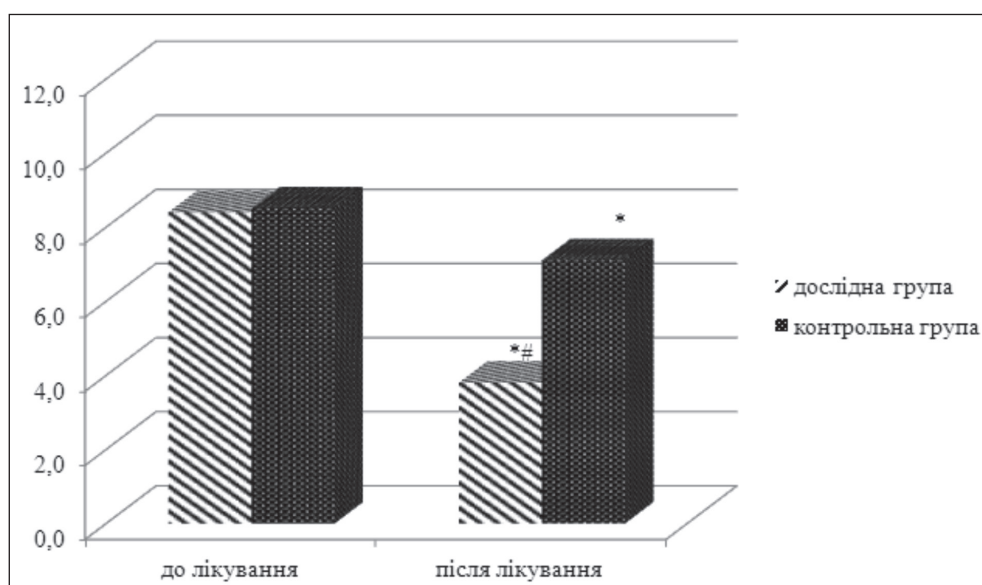
Таблиця 1. Оцінка активності виразкового коліту за шкалою Мейо

Критерій	0	1	2	3
Частота випорожнень	Норма	1-2 рази/добу > норми	3-4 рази/добу > норми	5 разів/добу > норми
Кровотеча з прямої кишки	Немає	Прожилки крові	Очевидна кров	Переважно кров
Стан слизової оболонки	Норма	Легка рихлість	Помірна рихлість	Спонтанна кровотеча, ексудація
Оцінка лікаря	Норма	Слабка	Помірна	Тяжка

Примітка:

Загальний індекс активності хвороби (сума всіх критеріїв шкали):

2 – ремісія, 3-5 – легка активність, 6-10 – помірна активність, 11-12 – виражена активність.



* - різниця статистично вірогідна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

- різниця статистично вірогідна при порівнянні показників у дослідній та контрольній групах.

Рис. 1. Динаміка показників активності НВК за шкалою Мейо, бали.

трольною групами пацієнтів не було. У досліджуваній групі було 10 (43,5%) пацієнтів з НВК важкого ступеню та 13 (56,5%) пацієнтів з НВК середнього ступеня важкості, в контрольній групі – 6 (40%) пацієнтів з важким та 9 (60%) пацієнтів з помірним ступенем важкості. При порівнянні показників активності НВК за шкалою Мейо на початку лікування у пацієнтів дослідної та контрольної груп статистично вірогідної різниці між ними виявлено не було ($8,4 \pm 0,2$ та $8,5 \pm 0,3$ балу відповідно).

Первинний критерій ефективності лікування – це клінічна відповідь, яка розцінюється як зниження активності захворювання за шкалою Мейо на 3 бали, із припиненням або залишковими проявами ректальної кровотечі. Через 6 тижнів після початку лікування клінічна відповідь спостерігалась у 16 (69,6%) пацієнтів досліджуваної групи та у 5 (33,3%) хворих групи порівняння ($p < 0,05$).

Загоєння слизової оболонки кишківника, що було визначено вторинною кінцевою точкою дослідження, мало місце у 13 (56,5%) хворих, які отримували ведолізумаб та у 3 (20,0%) пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$).

Для підтримання ремісії пацієнти дослідної групи отримували ведолізумаб кожні 8 тижнів

На 52-му тижні клінічна відповідь спостерігалась у всіх пацієнтів досліджуваної групи та у 9 (60,0%) хворих контрольної групи. Стану ремісії за шкалою Мейо у 2 бали досягло 13 (56,5%) пацієнтів, легкий перебіг мав місце у 9 (39,1%), середнього ступеню важкості – у 1 (4,3) пацієнта. Дані показники в контрольній групі були дещо нижчими. Так, в цій групі досягли ремісії 3 (20,0%) пацієнти, легкого ступеню важкості – 4 (26,7%), середнього ступеню – 6 (40,0%), та 1 (6,7%) пацієнт мав помірну активність процесу.

Загоєння слизової оболонки на фоні лікування ведолізумабом на 52-му тижні спостерігалось у 22 (95,6%) пацієнтів, тоді як у контрольній групі цей показник становив 7 (50,0%) хворих ($p < 0,05$). Окрім того, пацієнти, що приймали ведолізумаб відмічали суб'єктивне покращення загального стану.

Після проведеного лікування показники активності знизилися в обох групах (до $3,8 \pm 0,2$ та $7,1 \pm 0,2$ у дослідній та контрольній групах відповідно, $p < 0,05$) (рис.1). Проте, у пацієнтів, що приймали ведолізумаб, покращення перебігу захворювання носило більш виражений характер та було статистично вірогідним.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів, які отримували ведолізумаб, через 52 тижні від початку лікування спостерігалось значне покращення клінічних та ендоскопічних показників в порівнянні з контрольною групою, які отримували в якості основної терапії препарати 5-АСК. При цьому, спостерігалось також значне покращення клінічного стану хворих в досліджуваній групі. Таким чином, можна зробити висновок про доцільність та безпечність призначення ведолізумабу для індукції та підтримання ремісії у хворих з середнім та важким ступенем НБК. При цьому слід зазначити, що необхідні подальші дослідження щодо можливості тривалого застосування ведолізумабу у пацієнтів з НБК, з метою вивчення безпечності препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119–124.
2. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489–1499.
3. Rogler G, Vavricka S. Exposome in IBD: recent insights in environmental factors that influence the onset and course of IBD. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015;21(2):400–408.
4. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):431–440.
5. Waterman M, Knight J, Dinani A, et al. Predictors of Outcome in Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015;21(9):2097–2105.
6. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54 e42; quiz e30.
7. Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008;14(4):554–565.
8. Van der Valk ME, Manges MJ, Severs M, et al. Evolution of costs of inflammatory bowel disease over two years of follow-up. *PLoS One*. 2016;11(4):e0142481.
9. Brooklyn TN, Dunnill GS, Shetty A et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2006;55:505 – 509.
10. Felekis T., Katsanos K., Kitsanou M., Trakos N., Theopistos V., Christodoulou D. et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with IBD: a prospective single-center study. *IBD*. 2009;15:29–34.
11. Schroeder KW1, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987 Dec 24;317(26):1625–1629.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Антоніна Варваринець

вул. Панькевича, 66, 88000, Ужгород, Україна

тел.: 0991390881

e-mail: tonichka8387@gmail.com

Надіслано: 20.02.2018

Затверджено: 10.04.2018

SPECIAL FEATURES OF POPULATION MORBIDITY OF TRANSCARPATHIAN REGION AS THE MOUNTAINOUS TERRITORY OF UKRAINE AND THE PREVALENCE OF DISEASES IN THE REGION

SWOISTE CECHY CHOROBYWOCISCI POPULACYJNEJ OBWODU ZAKARPACKIEGO JAKO PRZYKŁADU GÓRZYSTEGO TERYTORIUM UKRAINY. ANALIZA WYSTĘPOWANIA CHORÓB W REGIONIE

Gennadiy O. Slabkiy, Svetlana V. Delehan-Kokaiko

UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The state of population health is the most important index of the nation well-being and the criterion for planning the health care system development.

The aim: To determine the special features of population morbidity and the diseases prevalence in Transcarpathian region.

Materials and methods: The following methods were applied in the course of the study: statistical, comparative and structural-and-logical analysis. The data of the branch statistical reporting were used.

Results: It is revealed that the general indices of population morbidity in Transcarpathian region and the prevalence of diseases is lower than the corresponding indices in Ukraine in the whole, however the morbidity indices have the tendency to growth, and the indices of the diseases prevalence show the tendency to reduction. Proved differences in the indices by the classes of diseases in Ukraine and Transcarpathian region are revealed.

Conclusions: The special features of population morbidity in Transcarpathian region and the diseases prevalence among the population were determined and they should be taken into account in the process of reforming the health care system in the region.

KEY WORDS: population, morbidity, prevalence, Transcarpathian region, special features.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 350-355

INTRODUCTION

The state of population health is among the most important indices of the nation's well-being that reflects its socio-economic, demographic, ecological and sanitary-hygienic situation and is one of the social indices of social progress, potential of economic growth and the State security and should occupy the leading position in the system of values of any civilized country [1, 2, 3].

Study of the trends in the incidence and prevalence of diseases among the population is one of the important components of strategic planning of the medical branch [4,5].

THE AIM

Aim: to study and analyze the special features of population morbidity in Transcarpathian region as mountainous territory and the prevalence of diseases in the region.

MATERIALS AND METHODS

The data of the branch statistical reporting for the period of the years 2014-2016 were used in the course of study. The

following methods were applied: statistical, comparative and structural-and-logical analysis.

RESULTS

At the beginning of research the indices of population morbidity in Ukraine and Transcarpathian region were studied and compared by the classes of diseases. The results obtained are shown in table I.

General indices of population morbidity in Transcarpathian region for the period of study are lower than the corresponding indices in Ukraine. In 2016 the population morbidity indices of Transcarpathian region are lower than the population morbidity indices of Ukraine by 3157.8 cases per 100 thousand of population that equals to 1.1 times.

Among 16 classes of diseases that were subjected to analysis population morbidity indices of Transcarpathian region in 6 (37.5%) classes are higher, and in 10 (62.5%) classes are lower than in general in Ukraine.

Proved differences in the indices of population morbidity of Transcarpathian region and Ukraine are identified in the following classes:

Table I. Population morbidity indices in Ukraine and Transcarpathian region by main classes of diseases (per 100 thousands of population) in the years 2014–2016

Class of diseases	2014		2015		2016	
	Ukraine	Transcarpathian region	Ukraine	Transcarpathian region	Ukraine	Transcarpathian region
All the diseases, including:	62 654.2	60 007.3	62 651.3	60 515.1	64 242.4	61 084.6
infectious and parasitic diseases	2 262.4	1 576.1	2 196.5	1 566.4	2 174.5	1 576.5
neoplasms	846.0	643.5	856.9	649.1	865.9	665.5
diseases of blood and hemopoetic organs and certain disorders involving the immune mechanism	417.2	747.1	415.6	719.0	410.2	736.2
diseases of endocrine system, nutritional and metabolic disorders	959.2	1 742.2	942.8	1 682.5	924.9	1 622.9
psychic and behavioral disorders	318.8	288.4	319.0	276.5	307.5	279.6
diseases of nervous system	1 518.1	1 492.2	1 526.7	1 505.4	1 520.2	1 472.0
diseases of eye and adnexa oculi	3 251.7	3 174.4	3 271.1	3 458.9	3 219.8	3 520.0
diseases of ear and mastoid process	2 370.8	1 831.4	2 369.4	1 890.5	2 364.3	1 873.6
diseases of circulatory system	4 381.8	4 681.0	4 312.6	4 782.9	4 287.1	4 855.3
diseases of respiratory system	27 594.0	26 188.5	27 741.1	27 167.0	29 540.9	27 592.3
diseases of digestive system	2 645.4	4 527.3	2 668.3	4 229.4	2 616.9	4 202.7
diseases of skin and subcutaneous tissue	3 659.6	2 903.5	3 663.2	2 878.9	3 671.9	2 938.8
diseases of osteomuscular system and connective tissue	2 907.6	2 315.5	2 912.8	2 270.9	2 913.1	2 346.6
diseases of urogenital system	4 093.1	2 587.4	4 161.2	2 435.1	4 134.3	2 380.0
congenital defects of development, deformations and chromosomal abnormalities	111.4	212.1	113.1	136.4	111.2	113.3
injuries, poisoning and other results of outer impact	4 015.8	3 840.9	3 970.8	3 770.8	4 004.2	3 881.4

- lower indices: diseases of urogenital system -1.7 times; some infectious and parasitic diseases -1.4 times; neoplasms and diseases of ear and mastoid process - 1.3 times;

- higher indices: diseases of blood and hemopoetic organs and certain disorders involving the immune mechanism – 1.8 times; diseases of the endocrine system, nutritional and metabolic disorders – 1.8 times; diseases of the digestive system – 1.6 times; diseases of the circulatory system is 1.1.

The analysis of the structure of population morbidity indices of Transcarpathian region and Ukraine (table II) revealed proved differences in the following classes of diseases: diseases of blood and hemopoetic organs and certain disorders involving the immune mechanism (2 times higher level), diseases of endocrine system, nutritional and metabolic disorders (1.9 in times higher level); diseases of the digestive system (1.7 times higher level); diseases of the urogenital system (1.6 times lower level); some infectious and parasitic diseases (1.3 times lower level).

Comparison and analysis of the indices of diseases prevalence among the whole population of Ukraine and Transcarpathian region were further conducted by main classes of diseases. The results obtained are shown in table III.

The higher indices of diseases prevalence among the population of Transcarpathian region in comparison to similar indices among the population of Ukraine were found by four (25.0%) classes of diseases, the lower ones were found by twelve (75.0%) classes of diseases.

The highest level of excess of prevalence indices among the population of Transcarpathian region over similar index in Ukraine was registered by the following classes of diseases: diseases of the endocrine system, nutritional and metabolic disorders (1.4 times); diseases of blood and hemopoetic organs and certain disorders involving the immune mechanism, congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities (1.3 times).

The highest level of excess of prevalence indices among the population of Ukraine over similar index in Transcarpathian

Table II. The structure of population morbidity indices in Ukraine and Transcarpathian region by main classes of diseases, 2014-2016,%

Class of diseases	2014		2015		2016	
	Transcarpathian region	Ukraine	Transcarpathian region	Ukraine	Transcarpathian region	Ukraine
All the diseases, including:	100	100	100	100	100	100
infectious and parasitic diseases	2.6	3.6	2.6	3.5	2.6	3.4
neoplasms	1.1	1.4	1.1	1.4	1.1	1.3
diseases of blood and hemopoetic organs and certain disorders involving the immune mechanism	1.2	0.7	1.9	0.7	1.2	0.6
diseases of endocrine system, nutritional and metabolic disorders	2.9	1.5	2.8	1.5	2.7	1.4
psychic and behavioral disorders	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
diseases of nervous system	2.5	2.4	2.5	2.4	2.4	2.4
diseases of eye and adnexa oculi	5.2	5.2	5.7	5.2	5.8	5.0
diseases of ear and mastoid process	3.1	3.8	3.1	3.8	3.1	3.7
diseases of circulatory system	7.8	7.0	7.9	6.9	7.9	6.7
diseases of respiratory system	43.6	44.0	44.9	44.3	45.2	46.0
diseases of digestive system	7.5	4.2	7.0	4.3	6.9	4.1
diseases of skin and subcutaneous tissue	4.9	5.8	4.8	5.8	4.8	5.7
diseases of osteomuscular system and connective tissue	3.9	4.6	3.8	4.7	3.8	4.5
diseases of urogenital system	4.3	6.5	4.1	6.6	3.9	6.4
congenital defects of development, deformations and chromosomal abnormalities	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
injuries, poisoning and other results of outer impact	6.4	6.4	6.2	6.3	6.4	6.2

region was registered by the following classes of diseases: diseases of the urogenital system (1.7 times), diseases of the osteomuscular system and connective tissue (1.6 times), certain infectious and parasitic diseases and neoplasms (1.4 times).

The analysis of the structure of the indices of diseases prevalence among the population of Transcarpathian region and Ukraine (table IY) revealed significant difference in the following classes of diseases: diseases of the osteomuscular system and connective tissue and urogenital system (1.5 times lower level); diseases of the endocrine system, nutri-

tional and metabolic disorders (1.5 time higher level); diseases of blood and hemopoetic organs and certain disorders involving the immune mechanism (1.4 times higher level).

CONCLUSIONS

There were determined the special features of population morbidity of Transcarpathian region as the mountainous territory of Ukraine and the prevalence of diseases that include the following.

Table III. Indices of prevalence among population in Ukraine and in Transcarpathian region by main classes of diseases (per 100 thousands of population), 2014-2016

Class of diseases	2014		2015		2016	
	Ukraine	Transcarpathian region	Ukraine	Transcarpathian region	Ukraine	Transcarpathian region
All the diseases, including:	170 128.0	159 324.8	171 096.7	158 506.1	172 692.9	157 577.1
infectious and parasitic diseases	3 427.3	2 599.6	3 347.6	2 530.0	3 319.9	2 435.6
neoplasms	3 965.2	2 872.1	4 085.8	2 937.0	4 121.1	3 027.7
diseases of blood and hemopoetic organs and certain disorders involving the immune mechanism	1 588.6	2 056.4	1 578.4	2 054.0	1 569.3	2 057.6
diseases of endocrine system, nutritional and metabolic disorders	8 342.3	11 656.8	8 497.3	11 736.7	8 569.3	11 864.8
psychic and behavioral disorders	3 996.4	4 202.8	3 989.9	4 204.4	3 972.4	4 173.4
diseases of nervous system	4 632.2	3 736.4	4 667.3	3 789.8	4 670.3	3 762.3
diseases of eye and adnexa oculi	8 372.7	6 187.4	8 374.7	6 508.3	8 262.2	6 561.5
diseases of ear and mastoid process	3 120.1	2 396.3	3 130.9	2 476.5	3 134.3	2 418.8
diseases of circulatory system	52 718.8	52 570.8	52 956.9	5 1381.9	52 970.4	51 013.2
diseases of respiratory system	33 696.5	3 119.1	33 952.9	3 2496.0	35 709.3	32 853.8
diseases of digestive system	16 890.0	17 54.0	16 998.1	16 714.5	16 825.5	16 002.6
diseases of skin and subcutaneous tissue	4 427.6	3 799.6	4 452.1	3 700.3	4 513.3	3 712.8
diseases of osteomuscular system and connective tissue	9 201.1	6 179.8	9 301.8	5 981.4	9 313.2	5 848.5
diseases of urogenital system	9 282.1	5 986.5	9 382.3	5 768.5	9 370.0	5 617.6
congenital defects of development, deformations and chromosomal abnormalities	657.5	842.3	679.2	872.3	691.0	873.3
injuries, poisoning and other results of outer impact	4 276.0	4 050.7	4 240.8	4 006.3	4 266.3	4 149.8

General indices of population morbidity in Transcarpathian region are lower than the corresponding indices in Ukraine in the whole but they have the tendency to growth. Lower indices of population morbidity in Transcarpathian region than in the whole in Ukraine are registered for the diseases of the urogenital system by 1.7 times, some infectious and parasitic diseases by 1.4 times; neoplasms and diseases of the ear and mastoid process by 1.3 times and higher indices are registered for disease of blood and hemopoetic organs and certain disorders involving the immune mechanism – 1.8 times; diseases of the endocrine system, nutritional and metabolic disorders – 1.8 times; diseases of the digestive system – 1.6 times; diseases of the circulatory system - 1.1 times.

General indices of diseases prevalence among the population of Transcarpathian region show the tendency to reduction, while in Ukraine in the whole these indices have the tendency to growth. The highest level of excess of prevalence indices among the population of Transcarpathian region over similar index in Ukraine was registered for classes of the endocrine system diseases, nutritional and metabolic disorders (1.4 times) and the diseases of blood and hemopoetic organs and certain disorders involving the immune mechanism and are congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities (1.3 times). The highest level of excess of prevalence indices among the population of Ukraine over similar index in Transcarpathian region was registered for classes of urogenital sys-

Table IV. The structure of prevalence indices among the whole population of Ukraine and Transcarpathian region by main classes of diseases, 2014-2016, %

Class of disease	2014		2015		2016	
	Transcarpathian region	Ukraine	Transcarpathian region	Ukraine	Transcarpathian region	Ukraine
All the diseases, including:	100	100	100	100	100	100
infectious and parasitic diseases	1.6	2.0	1.6	2.0	1.5	1.9
neoplasms	1.8	2.3	1.9	2.4	1.9	2.4
diseases of blood and hemopoetic organs and certain disorders involving the immune mechanism	1.3	0.9	1.3	0.9	1.3	0.9
diseases of endocrine system, nutritional and metabolic disorders	7.3	4.9	7.4	5.0	7.5	5.0
psychic and behavioral disorders	2.6	2.4	2.7	2.3	2.6	2.3
diseases of nervous system	2.3	2.7	2.4	2.7	2.4	2.7
diseases of eye and adnexa oculi	3.9	4.9	4.1	4.9	4.2	4.8
diseases of ear and mastoid process	1.5	1.8	1.6	1.8	1.5	1.8
diseases of circulatory system	33.0	31.0	32.4	31.0	32.4	30.7
diseases of respiratory system	19.6	19.8	20.5	19.8	20.8	20.7
diseases of digestive system	11.0	9.9	10.5	9.9	10.2	9.7
diseases of skin and subcutaneous tissue	2.4	2.6	2.3	2.6	2.4	2.6
diseases of osteomuscular system and connective tissue	3.9	5.4	3.8	5.4	3.7	5.4
diseases of urogenital system	3.8	5.5	3.6	5.5	3.6	5.4
congenital defects of development, deformations and chromosomal abnormalities	0.5	0.4	0.6	0.4	0.6	0.4
injuries, poisoning and other results of outer impact	2.5	2.5	2.5	2.5	2.6	2.5

tem diseases (1.7 times), diseases of the osteomuscular system and connective tissue (1.6 times) and certain infectious and parasitic diseases and the class of neoplasms (1.4 times).

REFERENCES

1. Dudnyk S.V., Dudina O. O., Gaborets S.R., Slabkiy G. O. Zahal'na kharakterystyka stanu zdorovya naselennya Ukrayiny [General characteristic of population health in Ukraine], Regional health care systems in Ukraine 2014: monografiy. – Kyiv, 2015; Ch. I.; 6–26.
2. Health 2020. Main European politics and strategies for the XXI century [Zdorovya 2020. Osnovy evropeiskoyi polityky ta stratehiya dl'a XXI st.], WHO, Regional Office for Europe, Copenhagen, 2013; 224 p.
3. Healthcare systems – health – wealth: European WHO ministry conference on healthcare systems [Sistemy zdravookhraneniya – zdorovye – blagosostoyaniye: Evropeiskaya ministerskaya konferentsiya VOZ po sistemam zdravookhraneniya], Tallinn, Estonia, June 25–27 2008; report Copenhagen, WHO, 2009; [Electronic document]: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/78951/E92150R.pdf; Title from the screen.

4. Kovalchuk L.Ya., Lazoryshynets V.V., Lisnevska N.O. Healthcare in Ukraine: state, problems, projects: specialized edition [Okhorona zdorovya Ukrainy: stan, problemy, perspektyvy: spetsializovane vydannya], Kyiv, 2014; 608 p.
5. Reforms in healthcare system: Vinnytsya, Donetsk, Dnipropetrovsk, Odessa, Poltava regions, Kyiv. Results, problems, ways of decision. [Reformuvannya haluzi okhorony zdorovya: Vinnytsya, Donetsk, Dnipropetrovsk, Odessa, Poltava regions, Kyiv. Rezultaty, problemy, shlyakhy vyrishennya], Kyiv, 2014; 207 p.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**Gennadiy O. Slabkiy**

Narodna sq., 3, Uzhhorod, 88000, Ukraine

tel.: +38 050 1711648.

e-mail: G.Slabkiy@ukr.net

Received: 20.02.2018**Accepted:** 10.04.2018

INDSCATORS OF BLOOD LIPID PROFILE, ACUTE PHASE REACTIONS AND URIC ACID IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

PROFIL LIPIDOWY, MARKERY REAKCJI OSTREJ FAZY ORAZ KWAS MOCZOWY U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM I WSPÓŁWYSTĘPUJĄCĄ DYSPLAZJĄ TKANKI ŁACZNEJ

Yevheniya H. Zaremba, Nataliya O. Rak, Olha V. Zaremba, Olena V. Zaremba-Fedchyshyn, Marianna M. Virna, Liliya O. Odnorih

DEPARTMENT OF FPE FAMILY MEDICINE, DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Changes in the cardiovascular system can be divided into 2 groups due to the connective tissue dysplasia (CTD) and changes in the circulatory system, caused by pathological processes that arose on the basis of the connective structures failure. One of the risk factors of arterial hypertension (AH) remaining insufficiently studied is collagen pathology – nondifferentiated connective tissue dysplasia (NCTD).

The presence of connective tissue in all organs and systems, the common origin of smooth muscles, blood and lymph from mesenchyma leads to dysplastic changes in any organ and system. NCTD is morphologically characterized by changes in collagen, elastic fibrils, glycoproteins, proteoglycans and fibroblasts, which are based on hereditary mutations of genes encoding the synthesis and spatial organization of collagen, structural proteins and protein-hydrocarbon complexes, enzymes and cofactors to them.

The aim was to study external and internal phenotypic signs of CTD, indicators of blood lipid spectrum, acute phase reactions and uric acid in patients with hypertension associated with CTD.

Materials and methods: The study implied examination of 52 patients (19 women and 33 men) with AH of the 2-nd stage from 1-st to 3-rd degrees and CTD manifestations, which were on inpatient treatment in the cardiology department of the Lviv City Communal Clinical Emergency Hospital. The average age of patients was 61.14 ± 2.58 years. Patients were divided into 3 groups depending on the degree of hypertension. The first group ($n = 5$) included patients with AH of the 1-st degree, the second ($n = 28$) – with AH of the 2-nd degree, the third ($n = 19$) – with AH of the 3-rd degree. The control group consisted of 25 practically healthy persons.

Patients underwent checkup, palpation, percussion, auscultation, laboratory examinations (blood lipid spectrum, CRP, serumukoid content and uric acid), instrumental studies (ECG, echocardiography, DBPM, ultrasound examination of the internal organs and lower limbs vessels, ultrasound examination of the sleep and vertebral arteries, X-ray examination of the bone and articular system), consultation of an ophthalmologist, a neuropathologist, a traumatologist and a dentist.

Results: In a comparative analysis between the control group and patients with stage II hypertension of 1-3 grades, in 84.6% cases external and internal CTD signs were observed, and in 15.4% cases there were no manifestations. In applying the diagnostic criteria for assessing signs of CTD and stigmata of dysembryogenesis, different numbers of points were defined depending on the severity of the AH. The highest quantity of points was found in patients of the 3-rd group (30.8 ± 0.81), which indicates a significant presence of external signs of CTD in comparison with the 1-st and 2-nd groups of patients (25.2 ± 1.38 and 26.7 ± 0.72), respectively.

Conclusions: The external and internal phenotypic signs of CTD of medium and severe expressiveness degree were revealed, however, most commonly they were observed in patients with hypertension of grade 3. The presence of positive correlations between the levels of TC, HDL-C, LDL-C, AC, UA and TG indicates its direct role in the pathogenesis of hypertension, and the combination with CTD complicates the underlined pathology. Screening of the studied indicators can improve the prognosis of the course and development of cardiovascular complications.

KEY WORDS: arterial hypertension, connective tissue dysplasia, methods of examination.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 356-360

INTRODUCTION

Major medical and social problems in Ukraine are associated with an increase in the incidence and prevalence of atherosclerosis. Arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD) lead to primary disability, high mortality among working-age people and a decrease in the life expectancy of the population. Currently

it has been established that the prevalence of circulatory system diseases (CSD) is largely due to the high level of risk factors such as smoking, hypertension, obesity, hypercholesterolemia, uric acid level, etc. In 2016, the number of patients with CSD was 22 303 564 people, 10 421 402 of which were diagnosed with AH with 4 573 718 of them working (43.9% of adults) [1, 2].

One of the risk factors for cardiovascular disease (CVD) is dyslipidemia. According to the Framingham Study, hypercholesterolemia is observed in more than 40% of people with elevated blood pressure (BP), one in four has low high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and almost one in five – hypertriglycerolemia [3]. The next factor for CVD is an elevated level of C-reactive protein (CRP) and seromucoid, which can be used to improve the stratification of cardiovascular risk. CRP is a marker of negative changes in the lipid spectrum of the blood, its increase is accompanied by the elevation of total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) levels, while the reduction of the systemic inflammatory process is associated with improved systolic function of the left ventricle and increased ejection fraction [4]. According to Lin C.L., Chen M.C. et al. (2015) uric acid (UA) itself is not a predictor of CVD, however with the development of chronic inflammation, causes endothelial dysfunction, fibrotic changes and remodeling of the blood vessels and the heart [5]. In recent years, their relationship has been widely considered, due to new data on the pathogenesis of hypertension: elevation of the UA stimulates the renin-angiotensin system, increases the tone of the renal vessels, disrupts the function of the endothelium, enhances adhesion and aggregation of platelets, affects lipid metabolism.

Changes in the cardiovascular system can be conventionally divided into 2 groups, due to CTD and changes in the organs of circulation, caused by pathological processes that arose on the basis of failure of the binding structures. One of the risk factors of arterial hypertension (AH) remaining insufficiently studied is collagen pathology – nondifferentiated connective tissue dysplasia (NCTD).

The presence of connective tissue in all organs and systems, the common origin of smooth muscles, blood and lymph from mesenchyma leads to dysplastic changes in any organ and system. NCTD is morphologically characterized by changes in collagen, elastic fibrils, glycoproteins, proteoglycans and fibroblasts, which are based on hereditary mutations of genes encoding the synthesis and spatial organization of collagen, structural proteins and protein-hydrocarbon complexes, enzymes and cofactors to them. [8, 9].

The basis of NCTD diagnosis are external and internal phenotypic manifestations, the detecting difficulties of which are associated with the lack of knowledge of signs and clinical manifestations of CTD [10]. NCTD research was carried out in relation to diagnostic methods, detection of biochemical markers, morphological substantiation of cardiovascular manifestations, and the use of metabolic therapy, nevertheless, the relationship of hypertension with NCTD and changes in blood lipid profile, levels of acute phase indices, uric acid and their effects on the course and prognosis the studied pathology remains obscure [11].

THE AIM

To investigate external and internal phenotypic signs of CTD, blood lipid spectrum indicators, acute phase reactions and uric acid in patients with hypertension associated with CTD.

MATERIALS AND METHODS

The study implied examination of 52 patients (19 women and 33 men) with AH of the 2-nd stage from 1-st to 3-rd degrees and CTD manifestations, which were on inpatient treatment in the cardiology department of the Lviv City Communal Clinical Emergency Hospital. The average age of patients was 61.14 ± 2.58 years. Patients were divided into 3 groups depending on the degree of hypertension. The first group ($n = 5$) included patients with AH of the 1-st degree, the second ($n = 28$) – with AH of the 2-nd degree, to the third ($n = 19$) – with AH of the 3-rd degree.

The control group consisted of 25 practically healthy persons.

Randomization of patients with hypertension was conducted in the order of admission to the hospital. The survey did not include patients with symptomatic hypertension, severe heart failure (III-IV FC according to NYHA), liver and kidney failure, cancer, autoimmune and infectious diseases.

The control group consisted of 25 practically healthy persons.

Patients underwent checkup, palpation, percussion, auscultation, laboratory examinations (blood lipid spectrum, CRP, serumukoid content and uric acid), instrumental studies (ECG, echocardiography, DBPM, ultrasound examination of the internal organs and lower limbs vessels, ultrasound examination of the sleep and vertebral arteries, X-ray examination of the bone and articular system), consultation of an ophthalmologist, a neuropathologist, a traumatologist and a dentist.

Detection of external signs of CTD in patients with hypertension was carried out using anthropometric methods of investigation (assessment of body structure, skin condition, muscle, Kettle index, dolichostenomelia detection, flatfoot, deformities of the spine and chest, hypermobility of the joints). The results were evaluated using a table of diagnostic coefficients of CTD signs and small developmental anomalies (according to Yakovlev V.M. et al., 2008). When reaching the diagnostic threshold of 21 points, the conclusion about the presence of CTD was formulated. To determine the degree of severity of CTD, the tables of the importance of clinical markers (Kadurina T.M., Abbakumova L.N., 2008) were used. The degree of severity of CTD in each patient was established according to the sum of points: a slight degree of CTD - the sum of scores < 20 , the middle – 21-40, the heavy – 41 and more.

TC and HDL-C were determined by the A.N. Klimov and N.G. Nikulchev (1984) method. The level of LDL-C was calculated using the Friedwald formula: $LDL-C = TC - HDL-C - TG / 2.2$; AC was calculated by the formula A.N. Klimov (1984): $AC = TC - HDL-C / HDL-C$. Determination of blood lipid profile indexes was carried out by enzymatic method on a spectrophotometer FP-900 (Finland) using «Human» reagents. For the determination of CRP and serumukoid content latex turbidimetric method of investigation was used. Definition of UA was carried out by colorimetric enzymatic method on the Go-bas 6000 analyzer using the Roche Diagnostics test system (Switzerland).

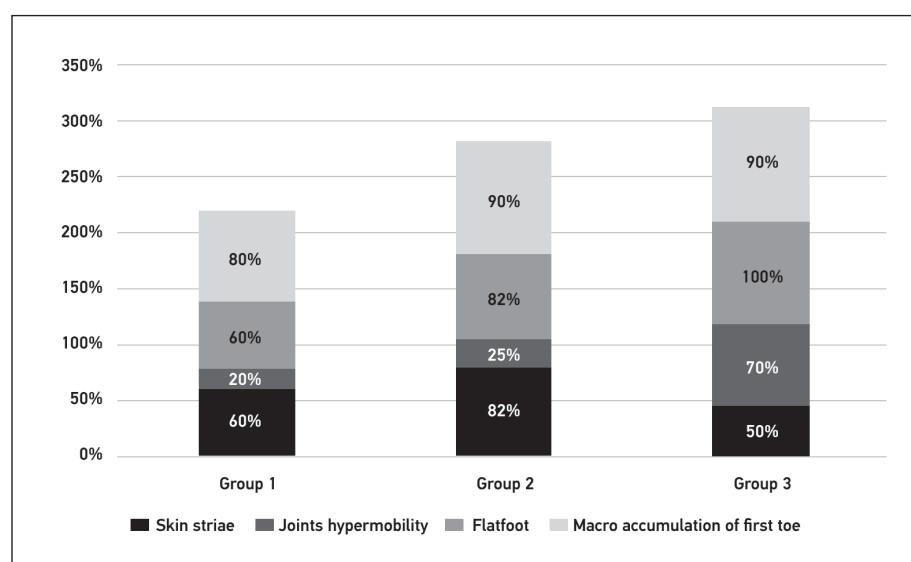


Fig. 1. External phenotypic signs of connective tissue dysplasia in patients with arterial hypertension

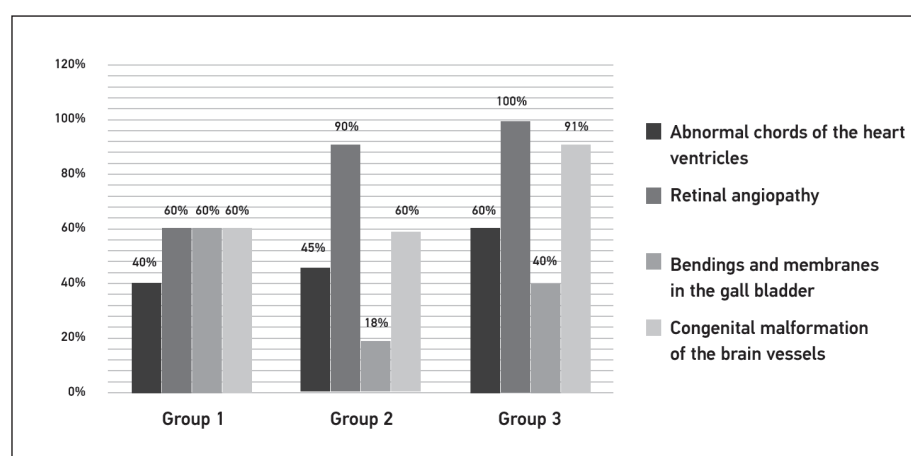


Fig. 2. Internal signs of connective tissue dysplasia in patients with arterial hypertension

In order to obtain results of blood pressure measurements during the day, daily monitoring of blood pressure measurement using oscillometric method ABPM 50 (NEA-CO, London) was used. Registration of indicators of blood pressure was carried out every 15 minutes. in the active period of a day (daytime) and every 30 min. in the passive period (night). Target average of daily blood pressure levels was less than 130/85 mm Hg. (daytime – less than 140/80 mm Hg, at night – less than 120/80 mm Hg) and / or reduction of SBP / DBP by 10/5 mm Hg. and more [12].

Statistical processing of the results was performed using Microsoft Office Excel 2007 and «Statistica 10.0». Normal data is presented in the form of mean and standard deviation of $M \pm m$, M is the mean value, m is the standard deviation. The probability of the difference between the groups in quantitative terms was estimated using the Student's t-criterion. The difference in the figures was considered significant at $p < 0.05$. To find out the correlations between the studied parameters, the methods of correlation analysis for parametric and nonparametric distribution types – the Pearson and Spirman criteria respectively. Reliable correlations were considered at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

As a result of the study, in patients with stage II hypertension of 1-3 degrees, NCTDs of varying grades of severity were diagnosed. In the 1-st group (AH of the 1-st degree) in all patients ($n = 5$) a CTD of medium severity was found. In the 2-nd group of patients (AH of the 2-nd degree), the CTD of moderate severity was detected in 20 (72%), severe – in 8 patients (28%). In the 3-rd group of patients (AH of 3-rd degree) CTD of moderate severity was found in 8 (42.1%), severe – in 11 (57.9%) persons.

In a comparative analysis between the control group and patients with stage II hypertension of 1-3 degrees, in 84.6% cases external and internal CTD signs were observed, and in 15.4% cases there were no manifestations. In applying the diagnostic criteria for assessing signs of CTD and stigmata of dysebyrogenesis, different numbers of points were defined depending on the severity of the AH. The highest quantity of points was found in patients of the 3-rd group (30.8 ± 0.81), which indicates a significant presence of external signs of CTD in comparison with the 1-st and 2-nd groups of patients (25.2 ± 1.38 and 26.7 ± 0.72), respectively.

Table I. The mean of points according to the diagnostic coefficients tables of connective tissue dysplasia signs and small developmental abnormalities in patients with arterial hypertension

Indicator	Group 1	Group 2	Group 3	p 1-2	p 1-3	p 2-3
The mean of points	25,2±1,38	26,7±0,72	30,8±0,81	>0,05	<0,005	<0,001

Table II. Indicators of blood lipid spectrum, acute phase reactions and uric acid in patients with arterial hypertension combined with connective tissue dysplasia

Indicators	Group 1 (n=5)	Group 2 (n=28)	Group 3 (n=19)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
TC, mmol / l	4,24±0,25	5,32±0,34	6,55±0,43	<0,05	<0,01	<0,05
HDL-C, mmol / l	1,39±0,04	1,2±0,08	1,34±0,13	>0,05	>0,05	>0,05
LDL-C, mmol / l	3,13±0,44	3,36±0,39	4,20±0,20	>0,05	<0,05	<0,05
VLDL-C, mmol / l	0,47±0,04	0,83±0,13	0,89±0,19	>0,05	>0,05	>0,05
TG, mmol / l	1,23±0,12	1,65±0,26	2,28±0,57	>0,05	>0,05	>0,05
AC	2,65±0,28	3,70±0,27	4,86±0,48	<0,05	<0,01	<0,05
CRP, mg / l	7,80±1,71	15,40±4,98	20,43±4,20	>0,05	<0,05	>0,05
Seromucoid, cond. units	0,15±0,01	0,21±0,03	1,95±1,4	>0,05	>0,05	>0,05
Uric acid, μmol / l	240,00±20,73	348,87±28,68	359,76±24,11	<0,05	<0,01	>0,05

When external phenotypic signs were detected in patients with hypertension, the most common manifestations of CTD were skin striae, which accounted in the 1-st group for 60%, in the 2-nd – for 81.8%, and the 3-rd – for 50% of patients, the hypermobility of the joints of mild degree was observed in the 1-st group in 20%, 2-nd – in 25%, 3-rd – in 70% of patients. The pathology of the spine in the form of scoliosis of mild degree was observed in all patients of three clinical groups. The other most common external signs of CTD were: flatfoot, accounted in the 1-st group of patients for 60%, in the 2-nd – for 81.8%, in the 3-rd – for all patients (n = 19). The appearance of patients with hypertension was supplemented with stigmas of dysembriogenesis, among which the macroaccumulation of the first toe in the 1-st group was observed in 80%, in the 2-nd – in all patients (n = 28), and in the 3-rd – in 90% (Figure 1).

Among the internal signs of NCTD in patients with hypertension, the abnormal chords in the ventricles of the heart (HVAC) were most often observed, which in the 1-st group of patients accounted for 40%, in the 2-nd – for 45.5%, in the 3-rd – for 60%, what indicates the inferiority of the connective tissue of the heart. Eye pathology in the form of angiopathy of the retina was found in the 1-st group in 60%, in the 2-nd – 90%, 3-rd – in all patients (n = 19), abnormalities of the gall bladder (bendings, membranes) in the 1-st group were diagnosed in 60%, in the 2-nd – in 18.2 %, in the 3-rd – in 40% of patients. Congenital malformation of the cerebral vessels was observed in the 1-st and 2-nd groups, in 60% of cases, in the 3-rd – 90.9% of patients (Figure2).

When applying the diagnostic criteria for assessing the signs of CTD and stigmata of dysembriogenesis a different number of points is determined depending on the AH severity grade (Table I).

The highest number of points was found in patients of the 3-rd group (30.8 ± 0.81), which indicates a significant presence of external signs of CTD in comparison with the 1-st (p<0.005) and the 2-nd (p<0.001) groups of patients (25.2 ± 1.38 and 26.7 ± 0.72), respectively.

It was established that in groups of patients with hypertension associated with CTD, marked increase of TC in the 2-nd group of patients was noted by 20.3% (p <0.05) compared with the 1-st group and by 18.8% (p <0.05) in the 3-rd group compared with the 2-nd group of patients. There is an increase in LDL-C in the 3-rd group of patients by 25.5% (p <0.05) when compared with group 1 and by 20% (p <0.05) when compared with group 2. In patients with hypertension of 3-rd degree, the level of AC in 23.9% (p <0.05) higher than in the cases 2-nd degree hypertension and by 45.5% (p <0.01) is higher compared with the group of patients with hypertension of the 1-st degree of severity. A significant increase in CRP in the 3-rd group of patients (p <0.05) was detected by 61.8% when compared with the 1-st group of patients. The level of UA was elevated by 31.2% (p <0.05) when compared with the 1-st and 2-nd groups of patients and by 33.3% (p <0.01) when compared to the 1-st and 3-rd groups, which is considered a zone of increased risk of cardiovascular complications (Table II).

The level of HDL-C in the 1st group of patients was 1.4 ± 0.04, which is 13.7% higher than in the 2-nd group of patients, where the index was 1.2 ± 0.08 and 3.6% higher than in the 3-rd group of patients (1.3 ± 0.13).

In the correlation analysis it was established in the 1-st group of patients there was a strong feedback between TC and TG (r = -0.90, p<0.05), HDL-C (r = -0.67, p<0.05) and correlation of mild intensity in the 1-st and 2-nd groups of patients between TC and AC (r = 0.25, p<0.05).

In patients with hypertension of the 2-nd degree, direct correlation links between TC and LDL-C ($r = 0.94$, $p < 0.05$), AC ($r = 0.25$, $p < 0.05$) were established. The feedback of the mild intensity between the TC and UA ($r = -0.13$, $p < 0.05$), TG ($r = -0.19$, $p < 0.05$) was revealed.

In the analysis of correlation links in patients with hypertension of the 3-rd degree, direct links were established between TC and LDL-C ($r = 0.60$, $p < 0.05$), AC ($r = 0.52$, $p < 0.05$), UA ($r = 0.40$, $p < 0.05$), TG ($r = 0.41$, $p < 0.05$). The presence of direct correlations can be considered as one of the risk factors for the development of cardiovascular complications.

CONCLUSIONS

1. In the comparative analysis between the control group and patients with stage II hypertension of 1-3 grades in 84.6% of cases a number of external and internal CTDs were observed, and 15.4% had no manifestations.
2. It was noted that the external and internal phenotypic signs of the CTD of moderate and severe expressiveness was most commonly observed in patients with hypertension of grade 3.
3. The presence of positive correlations between the levels of TC, HDL-C, LDL-C, AC, UA and TG indicates its direct role in the pathogenesis of hypertension, and the combination with CTD complicates the underlined pathology. Screening of the studied indicators can improve the prognosis of the course and development of cardiovascular complications.

REFERENCES

1. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy: Demografichna ta sotsialna statystyka / Okhorona zdorov'ia. Zakhvoriuvaniest naselennia (za danymi Ministerstva okhorony zdorov'ia): <http://www.ukrstat.gov.ua/>. 2017.
2. Kovalenko V.M., Kornatskyi V.M. Problema zdorov'ia i tryvalosti zhyttia v suchasnykh umovakh. Kyiv; 2017, p. 299.
3. Syvolap V.V. Vizir-Tronova O.V. Dyslipidemiia i arterialna hipertenzia: kardiovaskuliarni aspekty. Materialy XVI Natsionalnoho konhressu kardiologiv Ukrainy. Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal. 2017; 1:66.

4. Amelina T.M., Hinhuliak O.M. Dynamika rinvnia S-reaktyvnoho bilka krovii ta stan koronarnoho i funktsionalnoho rezervu u khvorykh na stabilnu stenokardiiu. Materialy XVI Natsionalnoho konhressu kardiologiv Ukrainy. Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal. 2017; 1:74.
5. Kondratiuk V.Y., Y.P. Synytsia, Deryzemlia I.O. Rol sechovoi kysloty v porushenni diastolichnoi funktsii sertsia. Materialy XVI Natsionalnoho konhressu kardiologiv Ukrainy. Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal. 2017; 1:158.
6. Koval S.M., Bozhko V.V., Penkova M.Y. Hiperurikemiia ta sumarnyi ryzyk uskladnen u patsiiientiv z hipertoniichnoiu khvoroboiu (za danymi klinichnoho doslidzhennia). Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal. 2014;42-48.
7. Zaremba Y.K., Rak N.O., Hryb N.V. Zv'iazok mizh nedyferentsiirovanoiu dysplaziiu spoluchnoi tkanyny ta arterialnoiu hipertenziiu. Zdorov'ia i suspilstvo. 2017; 1(2):139-140.
8. Nechaeva H.Y., Yakovlev V.M., Konev V.P. Dysplaziiia soedynitelnoi tkany: osnovnye klynicheskyye sindromy, formulyrovka dyahnoza, lechenye. Lechashchyy vrach. 2008; 2:22-25.
9. Kadurny T.Y. Nasledstvennye kollagenopatyy: klynika, dyahnostyka, lechenye, dyspanseryzatsiya. SPb: Nevskiy dyalekt; 2000, p. 271.
10. Dotsenko N.Y. Kardiolohicheskye aspekty dysplaziiy soedynitelnoi tkany u vzroslykh. Zaporizhzhia; 2012, p. 96.
11. Dotsenko N.Y., Herasymenko L.V., Boev S.S. et al. Proiavlennia neklassyfytsirovannoi dysplaziiy soedynitelnoi tkany v zavysymosti ot vozrasta. Prohnoz. Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal. 2012; 1: 19-23.
12. Viunitska L.V., Lunova H.H. C-reaktyvnyi bilok u laboratornii dyahnostytsi ta otsyntsi ryzyku ateroskleroza. Zb. nauk prats spivrob. NMAPO im. P.L. Shupyka. 2014; 23:522-528.
13. Zaremba Y.K., Rak N.O., Shevchun-Pudlyk O.M. Nedyferentsiirovana dysplaziiia spoluchnoi tkanyny, yak odna z proiaviv rozvytku arterialnoi hipertenzii. Zbirnyk prats naukovy-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu «Pervynna medychna dopomoha: krashchi praktyky simeinoi medytyny». 2017; 27-29.
14. Zaremba Y.K., Rak N.O., Zaremba-Fedchyshyn O.V. et al. Osoblyvosti perebihu arterialnoi hipertenzii poiednanoi z dysplaziiu spoluchnoi tkanyny v praktytsi simeinoho likaria. Zdorov'ia suspilstva. 2017; 3(6):20-27.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Nataliya O. Rak

Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Department of FPE Family Medicine
69 Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine
tel.: +38 (068) 010-90-29
e-mail.: rnolegiva@gmail.com

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

ОБГРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, УСКЛАДНЕНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

SUBSTANTIATION OF COMPLEX INTENSIVE TREATMENT OF HEPATIC FAILURE, COMPLICATED BY ENCEPHALOPATHY

Михайло М. Івачевський¹, Віталіна В. Івачевська²

¹ КАФЕДРА ОНКОЛОГІЇ, МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ, УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

² КАФЕДРА ТЕРАПІЇ ТА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ, ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ ПІДГОТОВКИ, УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

Mikhailo M. Ivachevsky¹, Vitalina V. Ivachevska²

¹ DEPARTMENT OF ONCOLOGY, FACULTY OF MEDICINE, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

² DEPARTMENT OF THERAPY AND FAMILY MEDICINE, FACULTY OF POSTGRADUATE EDUCATION AND PRE-UNIVERSITY TRAINING, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Робота присвячена оптимізації комплексної інтенсивної терапії печінкової недостатності, ускладненої енцефалопатією.

Мета: Підвищення ефективності лікування у пацієнтів з печінковою недостатністю, ускладненою енцефалопатією.

Матеріали та методи: В роботі вивчено та проаналізовано результати комплексного обстеження та лікування 73 пацієнтів із печінковою недостатністю. До дослідження включали пацієнтів, яких госпіталізували з явищами печінкової енцефалопатії, яка розвивалася на фоні печінкової недостатності, цирозу печінки зокрема.

Результати: Хворі з печінковою недостатністю складають одну з найважливіших груп щодо лікування й профілактики розвитку декомпенсації захворювання. Проведення пацієнтам екстракорпоральних методів детоксикації сприяє покращенню клінічної симптоматики, зменшенню загальної інтоксикації організму. До того ж зменшується вираженість проявів ПЕ і виникає можливість продовжити та покращити якість життя пацієнтів для вирішення подальшої тактики лікування, підготовки до хірургічних втручань, а також до трансплантації печінки. З усіх трьох використаних методик детоксикації найбільш ефективною в лікуванні хворих на ЦП в стадії суб- та декомпенсації є методика плазмасорбції з альбуміном.

Висновки: Серед використаних методик екстракорпоральної детоксикації встановлено, що мембранний плазмаферез не зменшує прояви печінкової енцефалопатії на відміну від гемосорбції та плазмасорбції з альбуміном, підвищує рівень гама-глобуліну, як і при гемосорбції, не впливає на печінкові трансамінази, які зменшуються при проведенні гемосорбції та плазмасорбції з альбуміном. Підвищується рівень IgG та циркулюючих імунних комплексів, що характерно для усіх використаних методик, і зменшується лейкоцитарний індекс інтоксикації. При цьому жодна з використаних методик екстракорпоральної детоксикації не привели до зміни маси функціонуючих гепатоцитів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: екстракорпоральні методи лікування, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, гемосорбція, мембранний плазмаферез, плазмасорбція з альбуміном.

ABSTRACT

Introduction: Thesis is devoted to the optimization of complex intensive therapy of hepatic insufficiency, complicated by encephalopathy.

The aim: Optimization of treatment efficacy in patients with hepatic insufficiency complicated by encephalopathy.

Materials and methods: The results of complex examination and treatment of 73 patients with hepatic insufficiency have been studied and analyzed in this work. The study included patients who had been hospitalized with liver encephalopathy, which developed on the background of hepatic failure, cirrhosis of the liver in particular.

Results: Patients with hepatic insufficiency are one of the most difficult groups in the treatment and prevention of the progress of the disease. Extracorporeal methods of detoxification improve clinical symptoms, reducing the overall intoxication of the body. In addition, the severity of the manifestations of hepatic encephalopathy decreases and there is an opportunity to continue and improve the quality of life of patients. Plasma sorption with albumin is most effective treatment of patients with sub- and decompensated cirrhosis.

Conclusions: It has been established that membrane plasmapheresis does not reduce liver encephalopathy, in contrast to hemosorption and plasma sorption with albumin, increases the gamma-globulin level, does not affect hepatic transaminases. All used techniques increase the level of IgG and circulating immune complexes and reduce the leukocyte index of intoxication. At the same time, none of the used methods of extracorporeal detoxification did not lead to changes in the mass of functioning hepatocytes.

KEY WORDS: extracorporeal methods of treatment, hepatic failure, hepatic encephalopathy, hemosorption, membrane plasmapheresis, plasma-sorption with albumin.

ВСТУП

З кожним десятиріччям частота циротичних уражень печінки істотно зростає. В СНД цироз печінки зустрічається у 1-4% населення. Цироз більшою мірою зачіпає чоловіків і жінок у розквіті працездатного віку (35 – 64 роки), зокрема представників етнічних меншин, таких як американські індіанці і латиноамериканці. До чинників ризику цього захворювання відносяться низький соціально-економічний статус, вживання алкоголю, гепатит, наркоманія, екологічні й промислові токсини і генетична схильність [1].

Гостра печінкова дисфункція – це клініко-лабораторний синдром, що розвивається як ускладнення багатьох захворювань та патологічних процесів, в основі якого лежать некробіотичні зміни гепатоцитів та генералізоване ураження усіх основних функцій печінки [2]. В розвитку гострої печінкової недостатності одне із провідних місць посідає гіпоксія печінкових клітин, яка в першу чергу залежить від місцевих порушень кровообігу і зниження кисневої ємності притікаючої до крові печінки [3].

Портосистемна або печінкова енцефалопатія – це симптомокомплекс порушень ЦНС, що виникає при печінковій недостатності [4, 5].

Виникає портосистемна або печінкова енцефалопатія внаслідок гострого метаболічного стресу (наприклад, при кровотечі з варикозних вен, інфекціях, порушеннях електролітного обміну) в пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки і портосистемними шунтами. Клінічно проявляється зворотними розладами свідомості і когнітивних функцій, сонливістю, монотонною мовою, тремором, дискоординацією рухів [6].

Виникнення печінкової енцефалопатії при печінковій недостатності пов'язане з порушеннями кислотно-основної рівноваги і електролітного складу крові (дихальний і метаболічний алкалоз, гіпокаліємія, метаболічний ацидоз, гіпонатріємія, гіпохлоремія, азотемія). Крім того, у пацієнтів із печінковою недостатністю є порушення гомеостазу і гемодинаміки: гіпо- і гіпертермія, гіпоксія, бактеріємія, гіповолемія, дегідратація, портальна гіпертензія і колатеральний кровотік, змінений онкотичний і гідростатичний тиск. А механізм ураження тканини головного мозку пов'язаний з порушенням функції астроцитів, якими представлено приблизно 30% клітинного складу головного мозку [7, 8].

Важливе значення має порушення функції астроцитів, які відіграють ключову роль у регуляції проникності гематоенцефалічного бар'єру, в підтримці електролітного балансу, в забезпеченні транспорту нейротрансмітерів до нейронів головного мозку, в руйнуванні токсичних речовин (зокрема аміаку).

При хронічному ураженні печінки аміак, поступаючи в головний мозок, призводить до порушення функціонування астроцитів, викликаючи в них морфологічні зміни. В результаті цього при печінковій недостатності виникає набряк головного мозку, підвищується внутрішньочерепний тиск [9].

Досліджень у напрямку використання екстракорпоральних методів детоксикації при захворюваннях печінки проведено вкрай мало, хоча важливість цього питання очевидна.

Велика поширеність ЦП, прогредієнтний перебіг захворювання, недостатня ефективність сучасних методів лікування, розвиток важких інвалідизуючих ускладнень визначають високу медичну і соціально-економічну значущість вивчення ЦП та методів його лікування. Досягнуто помітних успіхів у діагностиці та лікуванні ЦП, однак ще багато питань залишаються без відповіді.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Підвищення ефективності лікування у пацієнтів з печінковою недостатністю, ускладненою енцефалопатією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботі вивчено та проаналізовано результати комплексного обстеження та лікування 73 пацієнтів із печінковою недостатністю. До дослідження включали пацієнтів, яких госпіталізували з явищами печінкової енцефалопатії, яка розвивалася на фоні печінкової недостатності, цирозу печінки зокрема.

Усім пацієнтам проводився один сеанс екстракорпоральної детоксикації тим чи іншим методом, після проведених процедур хворі були поділені на три групи, залежно від того, яким методом проводилась детоксикація. До I-ї групи увійшло 19 пацієнтів, яким проводився мембранний плазмаферез, до II-ї групи – 26 пацієнтів, яким проводилась гемосорбція, до III-ї групи – 28 пацієнтів, яким проводили плазмасорбцію з альбуміном. Отримані клініко-лабораторні результати порівнювались через 24 та 48 год. після проведення екстракорпоральної детоксикації.

Кожна з трьох груп включала хворих тільки на цироз печінки в стадії суб- та декомпенсації.

Статистичну обробку результатів дослідження було виконано за допомогою електронних таблиць Excel for Windows-2003, яка входить у пакет програм Microsoft Office 2003, та програми «STATISTICA 8.0». Статистичний аналіз матеріалів, зведення результатів та узагальнення висновків виконані методом варіаційної статистики з урахуванням середніх величин (мода, медіана, середнє арифметичне) і середньої похибки ($M \pm m$), з оцінюванням достовірності значень за t-критерієм Стьюдента, а також із визначенням коефіцієнта кореляції за допомогою парного методу Пірсона для виявлення зв'язків між отриманими показниками. За мінімальний поріг вірогідності приймали значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В першій групі досліджено 11 пацієнтів, які були віднесені до класу «В» (субкомпенсований), та 8 пацієнтів

Таблиця І. Результати статичної радіоізотопної скінтіграфії та ^{13}C -метацитинового тесту після проведення процедур ЕКД

Методика	Клас за Child-Pugh	Клас «В» до ЕКД	Клас «С» до ЕКД	Клас «В» після ЕКД	Клас «С» після ЕКД
Радіоізотопна скінтіграфія:					
ЗФАП %		48±3.1%	19±2.4%	46±2.9	20±3.1
Форма печінки		Гіпертрофія	Атрофія	Гіпертрофія	Атрофія
Форма селезінки		Спленомегалія	Спленомегалія	Спленомегалія	Спленомегалія
^{13}C -метацитиновий тест		9.2±1.2	1.85±0.7	9.4±0.8	1.7±0.6
МФГ %		(20-50)	(>20)	(20-50)	(>20)

– до класу «С» (декомпенсований). У другій групі з 26 пацієнтів до класу «В» увійшло 15 хворих та до класу «С» – 11 хворих. Із 28 пацієнтів третьої групи 18 відносились до класу «В» та 10 – до класу «С».

Із вищевказаних даних випливає, що більшість досліджуваних нами хворих за важкістю були віднесені до класу «В» по Child-Pugh, а саме – близько 60%. До класу «С» увійшло 29 пацієнтів, що відповідає 40% досліджуваних хворих.

У пацієнтів, яким проводились сеанси мембранного плазмаферезу та плазмосорбції з альбуміном, рівень гемоглобіну та тромбоцитів майже не змінювався через 24 та 48 год. після процедури, а у пацієнтів, яким проводилась гемосорбція, спостерігалася чітка тенденція до зниження гемоглобіну на 13% та тромбоцитів на 10% ($p < 0,05$).

Після проведення процедур екстракорпоральної гемокорекції відбувається зниження показників фракцій білірубину. Після закінчення процедури мембранного плазмаферезу відбувається різке зниження білірубину з поступовим поверненням вихідних показників через 48 год. Значного зменшення зазнав непрямий білірубін у пацієнтів після проведення гемосорбції, проте ефект був тимчасовий. Показники білірубину в пацієнтів, яким проводилась плазмосорбція з альбуміном, зменшувались через 24 год. ($p < 0,05$) після закінчення процедури та не збільшувались через 48 год.

Рівень печінкових трансамінз зазнав поступового зниження через 48 год. у хворих, яким проводилась плазмосорбція з альбуміном та гемосорбція (більше АлТ), у пацієнтів, яким проводився сеанс мембранного плазмаферезу, коливань показників АлТ та АсТ майже не було. Значного зниження зазнав рівень альбуміну через 48 год. у пацієнтів, яким проводилась гемосорбція – 25% ($p < 0,05$). У пацієнтів, яким проводився мембранний плазмаферез, зниження альбуміну спостерігається максимально через 24 год. після закінчення процедури. А в пацієнтів із класом «В» та «С», яким проводилась плазмосорбція з альбуміном, рівень альбуміну зріс через 48 год. на 15% та 25% відповідно ($p < 0,05$). У хворих, яким проводився мембранний плазмаферез, відзначено зростання рівня гама-глобуліну. Коливання показників азотемії у хворих усіх груп було незначним. У пацієнтів усіх трьох груп, яким проводився мембранний плазмаферез, гемосорбція та плазмосорбція

з альбуміном, відзначено зростання показника IgG та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Показник протромбінового індексу зазнав зниження у пацієнтів, яким проводився мембранний плазмаферез та гемосорбція. Після закінчення процедури плазмосорбції з альбуміном протромбіновий індекс майже не змінювався. Зниження показників індексу інтоксикації простежується після проведення всіх методів екстракорпоральної детоксикації, але більшою мірою в тих пацієнтів, яким проводилась плазмосорбція з альбуміном ($p < 0,05$).

Сеанси мембранного плазмаферезу негативно впливали на перебіг печінкової енцефалопатії. З різким зниженням білірубину спостерігається паралельне поглиблення рівня печінкової енцефалопатії в даних пацієнтів. Процедура гемосорбції майже не впливає на рівень печінкової енцефалопатії. Зменшення печінкової енцефалопатії відзначено в пацієнтів у стадії декомпенсації через 24 год. та поступовим її поглибленням до вихідних значень через 48 год. У пацієнтів, яким проводилась плазмосорбція з альбуміном, рівень печінкової енцефалопатії зменшувався в пацієнтів у стадії суб- та декомпенсації через 24 та 48 год. після проведення процедури ($p < 0,05$), відзначено тривалий ефект порівняно з ефектом після проведення сеансу гемосорбції.

Пацієнти всіх груп перебували під спостереженням від 7 до 10 діб після проведення процедури екстракорпоральної детоксикації. При цьому проводилась елімінація токсинів середніх та великих розмірів.

Загальна летальність серед досліджуваних пацієнтів склала в цей проміжок часу 13,6% (10 пацієнтів). Зокрема, летальність у пацієнтів із І-ї групи, яким проводився мембранний плазмаферез, становила 26,3% (5 пацієнтів). Смертність у пацієнтів із класом В була 10,5% (2 пацієнти), а із класом С – 15,7% (3 пацієнти). Серед осіб другої групи, яким проводилась гемосорбція, летальність становила 11,5% (3 пацієнти). У хворих із класом В смертність склала 7,6% (2 хворі), а у пацієнтів із класом С – 3,8% (1 хворий). У хворих, яким проводилась плазмосорбція з альбуміном, летальність склала 7,1% (2 пацієнти). Серед них у хворих із класом «В» та класом «С» смертність була однакова – 3,5%, померло по одному хворому. Якщо порівнювати смертність за класом важкості пацієнтів усіх груп, то простежується переважання останньої у хворих із класом «С» – 20,6% (6 пацієнтів), а серед хворих із

Таблиця II. Вплив екстракорпоральних методів детоксикації на окремі показники гомеостазу та токсемії у хворих на ЦП

Показники гомеостазу	Метод ЕКД	Мембранний плазмаферез	Гемосорбція	Плазмасорбція з альбуміном
Печінкова енцефалопатія		↑	↓	↓↓
Білірубін		↓↓	↓↓	↓↓
Непрямий		↓↓	—	↓
Прямий		↓↓		
Альбумін		↑	↑	↑
Гама-глобулін		↑	↑	—
АлТ		—	↓↓	↓↓
АсТ		—	↓	↓
IgG		↑	↑↑	↑↑
ЦІК		↑	↑↑	↑↑
Сечовина		—	—	↓
Креатинін		—	↓	↓
Гемоглобін		—	↓	—
Тромбоцити		—	—	—
Лейкоцитарний індекс інтоксикації		↓	—	↓
Токсини				
Більше 200 нм		↓↓	—	↓↓
10-200 нм		—	↓	↓
До 10 нм		—	—	—

класом «В» смертність склала лише 9% (4 пацієнти). Серед основних причин смертності в даних пацієнтів були шлунково-кишкові кровотечі – 5 пацієнтів, серцева недостатність – 2 пацієнти, токсичний гепатит – 2 пацієнти, гепато-ренальний синдром – 1 пацієнт.

Результати статичної радіоізотопної скінтіграфії та ¹³С-метацитинового тесту після проведення процедур екстракорпоральної детоксикації наведені в таблиці I.

В пацієнтів у стадії субкомпенсації та декомпенсації після проведення процедур екстракорпоральної детоксикації не відбувається підвищення маси функціонуючих гепатоцитів. Про що свідчать результати статичної радіоізотопної скінтіграфії: до ЕКД ЗФАП складала 48%, а після проведення процедур ЕКД 46% для пацієнтів із класом «В», в пацієнтів із класом «С» ЗФАП до проведення ЕКД була 19%, а після 20%.

Результати ¹³С-метацитинового тесту вказали, що МФГ до процедури у пацієнтів із класом «В» становила 20-50%, після проведення процедур ЕКД залишилась в цих же межах. Таж картина була і в пацієнтів із класом «С».

Тому ми з впевненістю робимо висновок, використанні нами методи екстракорпоральної детоксикації не впливають на масу функціонуючих гепатоцитів. І їх використання з метою патогенетичного лікування застосовувати недоцільно.

Вплив окремих методів екстракорпоральної детоксикації на окремі показники гомеостазу при цирозі печінки в стадії суб- та декомпенсації представлено в схемі-таблиці (табл. II).

З даної таблиці видно, що використання мембранного плазмаферезу в пацієнтів із печінковою недостатністю призводить до поглиблення печінкової енцефалопатії. Процедура гемосорбції певною мірою позитивно впливає на зменшення проявів ПЕ, але довготриваліший ефект зниження печінкової енцефалопатії має плазмасорбція з альбуміном.

Щодо білірубину, то після проведення сеансів мембранного плазмаферезу знижується як непрямий, так і пряма фракція білірубину. Процедура гемосорбції переважно знижує непрямий білірубін, через властивості гемосорбента. А плазмасорбція з альбуміном знижує теж всі фракції білірубину, переважно непрямую фракцію, але на відміну від сеансів мембранного плазмаферезу зниження показників білірубину відбувається поступово, без значних змін осмолярності ОЦП.

Відзначено також, що сеанси гемосорбції та мембранного плазмаферезу знижують рівень альбуміну крові, а при проведенні плазмасорбції з альбуміном рівень альбуміну не знижується. Це можна пояснити особливістю проведення плазмасорбції з насиченням сорбента людським альбуміном. Спостерігається підвищення гама-глобуліну в пацієнтів, яким проводились сеанси мембранного плазмаферезу та гемосорбції.

Зниження печінкових трансаміназ більшою мірою АлТ відзначено у хворих, яким проводились сеанси гемосорбції та плазмасорбції з альбуміном. Проведення мембранного плазмаферезу не впливає на підвищений рівень печінкових трансаміназ у хворих із цирозом печінки.

Також виявлено, що процедури екстракорпоральної гемокорекції підвищують рівень IgG та циркулюючих імунних комплексів.

На рівень азотемії дані методи майже не впливають, тож використовувати їх у пацієнтів із проявами ниркової недостатності, на нашу думку, недоцільно.

Позитивною рисою мембранного плазмаферезу та плазмосорбції з альбуміном є те, що вони не впливають на рівень тромбоцитів та гемоглобіну, на противагу гемосорбції яка знижує рівень гемоглобіну.

Так само, у пацієнтів, яким проводилась плазмосорбція з альбуміном та мембранний плазмаферез суттєво зменшувалась кількість токсинів середніх, великих розмірів та лейкоцитарний індекс інтоксикації.

Проведені дослідження дозволяють зробити висновок про те, що хворі з печінковою недостатністю складають одну з найважчих груп щодо лікування й профілактики розвитку декомпенсації захворювання. Проведення пацієнтам екстракорпоральних методів детоксикації сприяє покращенню клінічної симптоматики, зменшенню загальної інтоксикації організму. До того ж зменшується вираженість проявів ПЕ і виникає можливість продовжити та покращити якість життя пацієнтів для вирішення подальшої тактики лікування, підготовки до хірургічних втручань, а також до трансплантації печінки. З усіх трьох використаних методик детоксикації найбільш ефективною в лікуванні хворих на ЦП в стадії суб- та декомпенсації є методика плазмосорбції з альбуміном.

ВИСНОВКИ

Серед використаних методик екстракорпоральної детоксикації встановлено, що мембранний плазмаферез не зменшує прояви печінкової енцефалопатії на відміну від гемосорбції та плазмосорбції з альбуміном, підвищує рівень гама-глобуліну, як і при гемосорбції, не впливає на печінкові трансамінази, які зменшуються при проведенні гемосорбції та плазмосорбції з альбуміном. Підвищується рівень IgG та циркулюючих імунних комплексів, що характерно для усіх

використаних методик, і зменшується лейкоцитарний індекс інтоксикації. При цьому жодна з використаних методик екстракорпоральної детоксикації не привели до зміни маси функціонуючих гепатоцитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. S. A. Beliaky, A. N. Bobrov, S. V. Plusyn. The level of alcohol consumption by the population and mortality due to cirrhosis of the liver. How are they connected?. Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology. 2009;5:3 – 9.
2. Pidhirnyi Y.M. Plasmapheresis in complex intensive care of acute liver dysfunction: myths and reality. Pain, anesthesia and intensive care. 2007;4:1523.
3. Bondar M.V. Modern aspects of intensive therapy of hepatic encephalopathy from the point of view of evidence-based medicine. Medicine of urgent states. 2012;6:14-19
4. Y.V. Dumanskyi, N.V. Kabanova, N.A. Syneupov et al. Symposium «Acute Liver Failure». Medicine of urgent states. 2012;6:85-93
5. J. Wiegand, M. Kühne, P. Pradat, J. Mössner. Different patterns of decompensation in patients with alcoholic vs. non-alcoholic liver cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2012; 35(12):1443–1450.
6. V.I. Rusyn, B.M. Patskan, K.Ie. Rumiantsev. Intra-abdominal pressure: from defining standards to effective treatment. Hospital Surgery. 2006;2:27 – 31.
7. Ylchenko L. Y. Hepatic encephalopathy. Sat Works: Selected Heads of Clinical Gastroenterology. M.: Anacharsis, 2005. 209-218 s
8. K. Rifai, A. Das, J. Rosenau. Changes in plasma amino acids during extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and adsorption. Artif Organs. 2010;34(2):166–170.
9. Kotenko O.H. Portosystemic encephalopathy and splenic hemodynamics in cirrhosis of the liver. Clin. surgery. 1999;2:16–19.

Дана робота є фрагментом науково-дослідних держбюджетних тем: № 784 “Екзо-і ендоекологічні чинники уражень печінки та підшлункової залози в Закарпатському регіоні України, шляхи оптимізації їх лікування” (номер державної реєстрації – 0111U001662) та № 829 “Механізми оптимізації діагностики та лікування захворювань гепатопанкреатобіліарної зони залежно від впливу екзо- та ендоекологічних факторів довкілля” (номер державної реєстрації – 0113U002361).

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Михайло М. Івачевський

Кафедра онкології, медичний факультет,
Ужгородський Національний Університет
вул. Грушева 34, Ужгород, 88000, Україна
e-mail: ivmi@email.ua

Надіслано: 20.02.2018

Затверджено: 10.04.2018

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ ТІЛА З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ГЕМОДИНАМІКИ

THE CORRELATION BETWEEN BODY COMPOSITION AND THE FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN YOUNG MEN IN DEPENDENCE ON THE HEMODYNAMICS TYPES

Маріанна І. Немеш, Оксана П. Кентеш, Ольга С. Паламарчук, Ольга Є. Костенчак, Володимир П. Фекета
КАФЕДРА ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ МЕДИЧНИХ ДИСЦИПЛІН, МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ №2, УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

Marianna I. Nemesh, Oksana P. Kentesh, Olga S. Palamarchuk, Olga E. Kostenchak, Volodymyr P. Feketa
DEPARTMENT OF BASIC MEDICAL SCIENCES, MEDICAL FACULTY № 2, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Проблема надмірної ваги та методів оцінки антропоморфологічного стану організму є актуальною в сучасній профілактичній медицині. З огляду на останні дослідження, об'єктивність оцінювання фізичного стану людини за допомогою індексу маси тіла справедливо піддається сумніву. В той же час, широко використовується визначення компонентного складу тіла.

Мета: Встановити чи існує зв'язок між показниками компонентного складу тіла та функціональним станом серцево-судинної системи.

Матеріали і методи: В дослідженні взяло участь 48 студентів чоловічої статі віком від 18–25 років. Вимірювання маси тіла, ІМТ та показників компонентного складу проводилося з використанням аналізатору складу тіла Tanita BC-601. Функціональний стан серцево-судинної системи оцінювався за допомогою грудної реографії з використанням реографічного комплексу «РЕОКОМ». Результати були статистично опрацьовані за допомогою програми Minitab 17.

Результати: Статистично значиму відмінність було знайдено між показниками СІ, ЗПО, ІРЛШ, УО, УІ, ППО, РЛШ, ПЛШ в групах обстежених з еукінетичним та гіперкінетичним типами. При оцінці результатів кореляційного аналізу було встановлено, що в I-й групі ІМТ, ВЗЖ, ВВЖ та ВБМ мали статистично значимий кореляційний зв'язок з ХОКом, РЛШ, ЧСС. В II-й групі статистично достовірний кореляційний зв'язок був знайдений між ВЗЖ, ВВЖ та ВБМ з СІ та ППО.

Висновки: В результаті проведеного дослідження було встановлено, що показники компонентного складу тіла, на відміну від ІМТ, дають більш детальну інформацію щодо фізичного стану тіла людини. Наявність статистично значимого кореляційного зв'язку між показниками компонентного складу тіла та гемодинаміки, дає можливість припустити, що тип гемодинаміки в значній мірі залежить від співвідношення м'язової та жирової тканини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Компонентний склад тіла; типи гемодинаміки; функціональний стан серцево-судинної системи.

ABSTRACT

Introduction: The problem with overweight and the methods of antropomorphology analysis of the human body is actual in preventive medicine. The latest researches have shown doubt about the objectivity of the BMI for analysis the physical condition. As a result, scientists have presented new methods to analyse the human body.

The aim: To find the correlation between the indices of body composition and functional condition of the cardiovascular system.

Materials and methods: The subject of this study were 48 young men with age from 18 to 25. The weight, BMI and the indices of body composition were measured by body-analizator Tanita BC-601. The function of cardiovascular system was measured by using medical device 'REOKOM'. The data was analyzed by using statistical program Minitab 17.

Results: The results show that there was the significant difference between two groups among indices as cardiac index, stroke volume etc. The BMI, FM, VFC, FFM had shown the significant correlation with cardiac output in the first group. According to this, there was found significant correlation between FM, VFC, FFM and cardiac index in the second group.

Conclusions: The findings of this study suggests that BMI does not give us the full information about the physical condition in contrast to the indices of the body composition. The significant relationship between indices of body composition and hemodynamics allows us to assume, that the type of hemodynamics depends on body composition.

KEY WORDS: Body composition; types of hemodynamics; functional condition of the cardiovascular system.

ВСТУП

На сьогоднішній день сучасне суспільство стало «заручником» власних ідей боротьби з ожирінням та пропагандою здорового способу життя. Загальновідомим є факт, що люди з надмірною вагою або ожирінням мають більший ризик появи коморбідних станів [1]. Враховуючи те, що ожиріння є не лише проблемою здоров'я нації, а й економічно затратною для бюджету держави проблемою, у засобах масової інформації почала агресивно пропагандуватися ідея «ідеального тіла», що практично не містить жирової тканини [2]. Загальноживаним антропометричним показником, що відрізняє людей з нормальною та надмірною вагою чи ожирінням, є індекс маси тіла (ІМТ). За останні роки науковці почали допускати сумнів в об'єктивності нормативних значень ІМТ [3]. Адже за даними проведених досліджень було виявлено, що в певних випадках люди можуть мати однаковий ІМТ, але при цьому розподіл жирової та м'язової тканин буде відрізнятися [4]. До того ж за даними об'ємного огляду літератури, яким було охоплено більше ніж 350000 об'єктів з 26 досліджень, було виявлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між надмірною вагою і збільшенням тривалості життя в порівнянні із людьми з нормальною вагою [5].

Таким чином, проблема надмірної ваги ще залишається далекою від вирішення. Зважаючи на те, що ІМТ не може бути «золотим стандартом» в оцінці антропометричних показників людини, на сьогоднішній день значна увага приділяється визначенню компонентного складу тіла.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити зв'язок між показниками серцевої діяльності та показниками компонентного складу тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідженні взяли участь 48 здорових студентів чоловічої статі віком від 18-25 років, в яких не діагностовано гострі та хронічні захворювання. Чоловіки, залучені до даного дослідження, були ознайомлені із змістом процедур вимірів і давали згоду на їх проведення. При проведенні комплексних біологічних обстежень за участі студентів дотримувалися Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів медичних досліджень за участі людини в якості об'єкта досліджень [6].

Вимірювання маси тіла, а також визначення таких параметрів, як індекс маси тіла (ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), відсотковий вміст загального жиру (ВЗЖ, %), вміст вісцерального жиру (ВВЖ, од.) та вміст безжирової маси (ВБМ, %) проводилися з використанням біоелектричного імпедансного аналізатору TANITABC-601 (Японія). В нормі ВБМ для чоловіків віком від 16-39 років складає $> 70\%$, ВБМ $> 80\%$ - характерний для чоловіків, що займаються фізичними тренуваннями. ВЗЖ для чоловіків віком від 16-39 років в нормі становить – 8-18,9%,

ВЗЖ у межах 19-24,9% - трактується як надмірний вміст загального жиру, ВЗЖ $> 25\%$ - розцінюється як ожиріння. Показники вісцерального жиру в нормі знаходяться у межах 1-4 од., інтервал від 5-8 од. - вважається допустимим рівнем, 9 і більше одиниць – свідчить про ожиріння. Норма ІМТ становить від 18,5-25 $\text{кг}/\text{м}^2$. Показник нижче 18,5 $\text{кг}/\text{м}^2$ розцінюється, як дефіцит маси тіла, значення в межах від 25 до 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ – надмірна вага, більше 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ – ожиріння.

В якості показників серцевої діяльності були використані:

- частота серцевих скорочень (ЧСС, уд/хв) в нормі коливається в межах 60-90 уд/хв;
- хвилинний об'єм крові (ХОК, л/хв) в нормі становить від 5-8 л/хв;
- ударний об'єм (УО, мл) – нормативні значення 60-100 мл/хв;
- робота лівого шлуночка (РЛШ, $\text{кг}/\text{м}$) - 4-7 $\text{кг}/\text{м}$;
- потужність лівого шлуночка (ПЛШ, ват) в нормі складає 2,0-5,40 ват;
- серцевий індекс (СІ, $\text{л}/\text{хв}\cdot\text{м}^2$) – нормативні значення 2,2-3,7 $\text{л}/\text{хв}\cdot\text{м}^2$;
- ударний індекс (УІ, $\text{мл}/\text{м}^2$) - 33-47 $\text{мл}/\text{м}^2$;
- загальний периферичний опір (ЗПО, $\text{дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$) - 1100-1900 $\text{дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$;
- питомий периферичний опір (ППО, $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{м}^2/\text{см}^5$) – 1970-2390 $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{м}^2/\text{см}^5$;
- кінцевий діастолічний тиск лівого шлуночка (КДТЛШ, мм.рт.ст.) - в нормі складає 3-12 мм. рт. ст.
- індекс роботи лівого шлуночка (ІРЛШ, $\text{кг}\cdot\text{м}/\text{м}^2$) норма 2,5-5,0 $\text{кг}\cdot\text{м}/\text{м}^2$

Дані показники визначалися за допомогою грудної реографії по методу Кубічека, використовуючи реографічний комплекс «РЕОКОМ» (Національний аерокосмічний університет ім. М.Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут» м.Харків) (Рис.1).

Відповідно до загальноприйнятої методики у обстежених визначали тип центральної гемодинаміки: еукінетичний, гіперкінетичний та гіпокінетичний за нормативними значеннями СІ та ЗПО.

Результати були статистично опрацьовані за допомогою статистичної програми Minitab17 з використанням кореляційного аналізу та Т-тесту Стьюдента для двох незалежних вибірок [7].

РЕЗУЛЬТАТИ

Критерієм розподілу чоловіків за показниками компонентного складу та серцево-судинної діяльності був тип гемодинаміки. За даними огляду літератури, критеріями розподілу людей на типи гемодинаміки є СІ, ЗПО, а додатковим являється тиск наповнення лівого шлуночка [8]. В нашому дослідженні ми вирішили використати два вищевказані основні критерії, а в якості додаткового - скористатися ІРЛШ.

Таким чином, еукінетичному типу гемодинаміки відповідали значення СІ 2,2-3,7 $\text{л}/\text{хв}\cdot\text{м}^2$, ЗПО 1100-1900 $\text{дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$ та ІРЛШ 2,5-5,0 $\text{кг}\cdot\text{м}/\text{м}^2$ відповідно. Гіперкінетичному типу

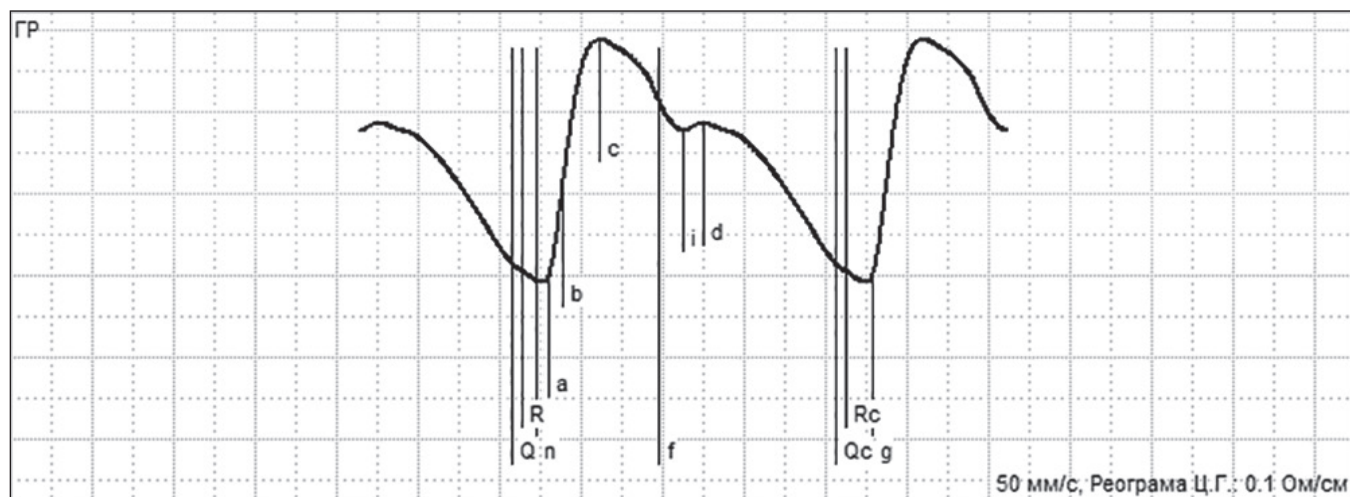


Рисунок 1. Крива грудної реографії

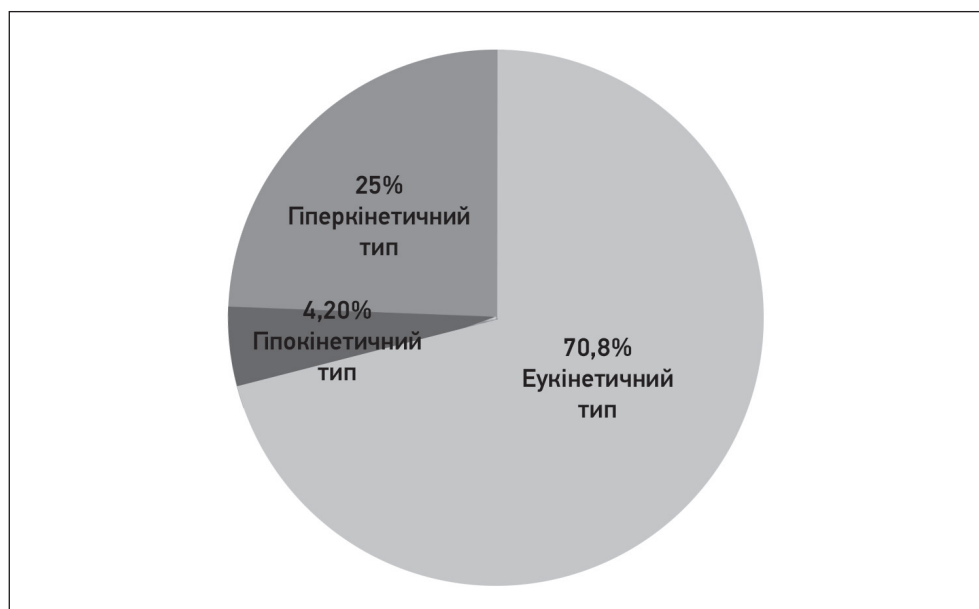


Рисунок 2. Розподіл чоловіків за типом гемодинаміки

гемодинаміки відповідали $CI > 3,7$ л/хв·м², ЗПО < 1100 дин·с/см⁵, ІРЛШ > 5,0 кг·м/м². В свою чергу, гіпокінетичному типу – $CI < 2,2$ л/хв·м², ЗПО > 1900 дин·с/см⁵ та ІРЛШ < 2,5 кг·м/м². В результаті такого поділу виявилось, що 34 чоловіків мали еукінетичний тип геодинаміки (70,8 %), 12- гіперкінетичний тип (25 %), та у 2-ох чоловіків спостерігався гіпокінетичний тип (4,2 %) (Рис. 2).

Наступною частиною нашого дослідження було встановлення відмінності між показниками компонентного складу тіла у чоловіків з еукінетичним та гіперкінетичним типами гемодинаміки, використовуючи Т-тест Стюдента для двох незалежних вибірок. (Табл.І)

В результаті проведеного статистичного аналізу виявилось, що статистично достовірної відмінності за показниками компонентного складу тіла не існує ($p > 0,05$). Але тенденцію до статистично значимих результатів між двома групами було знайдено за ВБМ ($p > 0,058$). Незважаючи на те, що середні величини ІМТ в двох групах відповідали показникам надмірної ваги,

середні значення показників компонентного складу тіла в першій групі відповідали віковим нормам. В другій групі середні величини ВЗЖ ($M = 19,98 \pm 5,84\%$) свідчили про надмірний вміст загального жиру, та допустимий рівень ВВЖ в організмі ($M = 4,58 \pm 2,50$ од.).

Наступним етапом дослідження було визначити відмінності між показниками гемодинаміки у вищевказаних групах чоловіків (Табл. ІІ).

За результатами статистичної обробки даних було виявлено статистично значиму відмінність між групами за показниками CI ($p < 0,001$), ЗПО ($p < 0,002$) та ІРЛШ ($p < 0,002$), ПЛШ ($p < 0,001$). До того ж статистично значимо відрізнялися такі показники гемодинаміки як УО ($p < 0,001$), УІ ($p < 0,001$), ХОК ($p < 0,002$) та ППО ($p < 0,002$) при порівнянні двох груп. Статистично значима відмінність між показниками САТ ($p > 0,322$) та КДТЛШ ($p > 0,714$) в І-й та ІІ-й групі не була знайдена.

Незважаючи на відсутність статистично значимої відмінності між показниками компонентного складу

Таблиця I. Відмінності показників компонентного складу тіла в I-й та II-й групах.

Показники компонентного складу тіла (М±m)	I група Еукінетичний тип (n=34)	II група Гіперкінетичний тип (n=12)	P<0,05
ІМТ, кг/м ²	25,48±3,82	27,34±3,80	0,161
ВЗЖ, %	16,94±5,65	19,98±5,84	0,135
ВВЖ, од.	3,56±2,60	4,58±2,50	0,242
ВБМ, %	79,10±5,38	74,54±7,00	0,058

Таблиця II. Відмінності між показниками гемодинаміки в I-й та II-й групах.

Показники гемодинаміки, (М±m)	I група Еукінетичний тип (n=34)	II група Гіперкінетичний тип (n=12)	P<0,05
СІ, л/хв·м ²	2,96±0,390	4,45±0,427	0,001
ЗПО, дин·с/см ⁵	1367±232	908±111	0,002
ІРЛШ, кг·м/м ²	3,79±0,682	5,87±0,591	0,002
ЧСС, уд/хв	72,94±9,87	81,0±12,1	0,055
САТ, мм.рт.ст.	99,41±9,21	101,91±6,84	0,332
УО, мл	75,2±12,6	105,2±20,9	0,001
УІ, мл/м ²	41,09±7,03	55,71±8,25	0,001
ХОК, л/хв	5,46±0,86	8,09±1,44	0,002
КДТЛШ, мм.рт.ст	11,23±1,46	11,06±1,24	0,714
ППО, дин·с·м ² /см ⁵	2497±387	1703±240	0,002
РЛШ, кг/м	7,01±1,48	11,03±1,53	0,001
ПЛШ, ват	4,01±0,854	5,85±1,09	0,002

тіла, на відміну від показників гемодинаміки в двох групах, ми вирішили з'ясувати чи існує кореляційний зв'язок між показниками компонентного складу тіла та гемодинаміки в кожній окремішій групі.

В результаті проведеного кореляційного аналізу було встановлено, що УІ корелював з ВЗЖ ($r=-0,3934$; $p<0,021$) та ВБМ ($r=0,3851$ $p<0,025$) у першій групі. Статистично достовірний кореляційний зв'язок в цій групі був знайдений також між ІМТ та ЗПО ($r=-0,3874$; $p<0,024$). Показник гемодинаміки РЛШ статистично достовірно корелював з ІМТ та усіма показниками компонентного складу тіла (ВЗЖ: $r=0,3643$, $p<0,034$; ВВЖ: $r=0,3991$, $p<0,019$; ВБМ: $r=-0,3635$, $p<0,034$; ІМТ: $r=0,5746$ $p<0,0001$) (Табл.III).

При аналізі кореляційних співвідношень в чоловіків з гіперкінетичним типом гемодинаміки (II група) було виявлено, що САТ має помірний позитивний кореляційний зв'язок з ІМТ ($r=0,6203$; $p<0,031$), ВЗЖ ($r=0,6998$, $p<0,011$), ВВЖ ($r=0,6659$, $p<0,018$) та обернено пропорційний зв'язок з ВБМ ($r=-0,6639$, $p<0,018$). Встановлено, що ППО має сильний кореляційний зв'язок з ІМТ ($r=0,6851$, $p<0,014$), ВЗЖ ($r=0,8035$, $p<0,002$), ВВЖ ($r=0,7810$, $p<0,003$) та ВБМ ($r=-0,7877$, $p<0,002$). За результатами статистичної обробки даних також було виявлено, що СІ мав помірний негативний кореляційний зв'язок з ВЗЖ ($r=-0,6457$; $p<0,023$) та ВВЖ ($r=-0,6322$; $p<0,027$), а з ВБМ був виявлений позитивний

кореляційний зв'язок ($r=0,6679$; $p<0,018$). Показник РЛШ мав статистично достовірну кореляцію тільки з ІМТ ($r=0,5746$; $p<0,024$) (Табл.IV).

ОБГОВОРЕННЯ

Не дивлячись на відсутність статистично значимої відмінності між ІМТ та компонентним складом тіла між двома групами, була виявлена статистично значима відмінність між їх показниками гемодинаміки (СІ, РЛШ, ІРЛШ, ПЛШ, УО, УІ, ЗПО, $p<0,05$). В даному випадку цікавим є той факт, що середні значення по групах ІМТ відповідали надмірній вазі ($M=25,48\pm3,82$ кг/м² - I група та $M=27,34\pm3,80$ кг/м² - II група), а ВВЖ – допустимим значенням ($M=3,56\pm2,60$ од. в I-й групі та $M=4,58\pm2,50$ од в II групі). Тенденцію до статистичної значимості мала відмінність між показником ВБМ двох груп ($p>0,058$), середні значення по групах були $M=79,10\pm5,38\%$ для I-ої групи та $M=74,54\pm7,00\%$ для II-ої відповідно. Середні значення ВЗЖ для першої групи відповідали нормативним значенням $M=16,94\pm5,65\%$, а в II-й групі ВЗЖ відповідав понаднормативним значенням $M=19,98\pm5,84\%$. Як бачимо, середні значення компонентного складу тіла відрізняються по групах, не дивлячись на те, що ІМТ відповідав надмірній вазі. Відсутність статистично значимих деяких результатів можна пояснити недостатньою кількістю обстежених та неоднорідністю вибірок по групах. Наявність відмінності

Таблиця III. Кореляційний зв'язок між показниками гемодинаміки та компонентного складу тіла в I-й групі.

Показники гемодинаміки, г	Показники компонентного складу тіла			
	ІМТ, кг/м ²	ВЗЖ, %	ВВЖ, од.	ВБМ, %
ЧСС, уд/хв	0,3922 p<0,022	0,5030 p<0,002	0,4900 p<0,003	-0,5009 p<0,003
САТ, мм.рт.ст.	0,1882 p>0,287	0,1147 p>0,518	0,0515 p>0,772	-0,1179 p>0,507
УО, мл	0,2172 p>0,217	-0,0640р p>0,719	0,0282 p>0,874	0,0604 p>0,734
УІ, мл/м ²	-0,2277 p>0,195	-0,3934 p<0,021	-0,3259 p>0,060	0,3851 p<0,025
ХОК, л/хв	0,5446 p<0,001	0,3614 p<0,036	0,4410 p<0,009	-0,3613 p<0,036
СІ, л/хв·м ²	0,1051 p>0,554	0,0067 p>0,970	0,0555 p>0,755	-0,0098 p>0,956
КДТЛШ, мм.рт.ст.	0,1820 p>0,303	-0,0963 p>0,588	-0,0829 p>0,641	0,1149 p>0,518
ЗПО, дин·с/см ⁵	-0,3874 p<0,024	-0,2812 p>0,107	-0,3751 p<0,029	0,2800 p>0,109
ППО, дин·с·м ² /см ⁵	0,0408 p>0,819	0,0501 p>0,778	-0,0271 p>0,879	-0,0475 p>0,790
РЛШ, кг/м	0,5746 p<0,001	0,3643 p<0,034	0,3991 p<0,019	-0,3635 p<0,035
ІРЛШ, кг·м/м ²	0,2434 p>0,165	0,1038 p>0,559	0,1058 p>0,552	-0,1057 p>0,552
ПЛШ, ват	0,2991 p>0,086	0,0729 p>0,682	0,1348 p>0,447	-0,0820 p>0,645

Таблиця IV. Кореляційний зв'язок між показниками гемодинаміки та компонентного складу тіла в II-й групі

Показники гемодинаміки, г	Показники компонентного складу тіла			
	ІМТ, кг/м ²	ВЗЖ, %	ВВЖ, од.	ВБМ, %
ЧСС, уд/хв	-0,5152 p>0,086	-0,5796 p<0,048	-0,5457 p>0,066	0,4729 p>0,120
САТ, мм.рт.ст.	0,6203 p<0,031	0,6998 p<0,011	0,6659 p<0,018	-0,6636 p<0,019
УО, мл	0,5944 p<0,042	0,4303 p>0,163	0,4656 p>0,127	-0,2256 p>0,481
УІ, мл/м ²	0,1161 p>0,719	0,1076 p>0,739	0,0882 p>0,785	0,0148 p>0,964
ХОК, л/хв	0,6156 p<0,033	0,5276 p>0,078	0,4034 p>0,193	-0,3491 p>0,266
СІ, л/хв·м ²	-0,5528 p>0,062	-0,6457 p<0,023	-0,6322 p<0,027	0,6679 p<0,018
КДТЛШ, мм.рт.ст.	0,3368 p>0,284	0,3161 p>0,317	0,1432 p>0,657	-0,4025 p>0,195
ЗПО, дин·с/см ⁵	-0,0179 p>0,956	0,3026 p>0,339	0,2308 p>0,470	-0,4775 p>0,116
ППО, дин·с·м ² /см ⁵	0,6851 p<0,014	0,8035 p<0,002	0,7810 p<0,003	-0,7877 p<0,002
РЛШ, кг/м	0,6801 p<0,015	0,4590 p>0,133	0,4992 p>0,099	-0,2660 p>0,403
ІРЛШ, кг·м/м ²	-0,0742 p>0,819	-0,1122 p>0,728	-0,1271 p>0,694	0,1552 p>0,630
ПЛШ, ват	0,6673 p<0,018	0,4758 p>0,118	0,5587 p>0,059	-0,2996 p>0,344

в показниках гемодинаміки дозволяє припустити, що співвідношення показників компонентного складу тіла впливають на функціональний стан серцево-судинної системи. Для підтвердження цієї гіпотези, ми провели кореляційний аналіз взаємозв'язків ВЗЖ, ВВЖ та ВБМ з показниками функціонального стану гемодинаміки. Наявність обернено пропорційного зв'язку між ВБМ та ЧСС у чоловіків І-ї групи, можна пояснити тим, що люди з добре розвинутою мускулатурою в результаті фізичних навантажень, мають посилений вплив парасимпатичного відділу автономної нервової системи, що врешті-решт зменшує ЧСС. Це, у свою чергу, здійснює позитивний вплив на насосну функцію серця за законом Франка-Старлінга. Аналогічний статистично вірогідний обернено пропорційний зв'язок був знайдений між РЛШ та ВБМ. Можна припустити, що добре тренована м'язова маса, а власне м'язи гомілок, реалізує нагнітальну функцію в якості «периферичних сердець» і тим самим нагнітальна функція серця стає менш енергозатратною [9]. Статистично вірогідний негативний кореляційний зв'язок між ЗПО та ІМТ в І-ї групі, на наш погляд, свідчить про те, що судинне русло створює менший опір для викиду крові в системне русло. Виходячи з даних результатів, можна припустити, що в групі з еукінетичним типом гемодинаміки ІМТ в деяких чоловіків був підвищений за рахунок ВБМ, в інших - за рахунок ВЗЖ та ВВЖ, значення яких коливалися у верхніх границях норми.

При оцінці результатів статистичної обробки даних у групі чоловіків з гіперкінетичним типом гемодинаміки, ІМТ яких також відповідав надмірній вазі, кореляційний зв'язок між показниками компонентного складу тіла та серцево-судинної системи відрізнявся від попереднього. Наприклад, САТ мав статистично значимий позитивний зв'язок з показниками ІМТ, ВЗЖ, ВВЖ, та негативний кореляційний зв'язок з ВБМ. Це свідчить на користь гіпотези про те, що надмірний ВЗЖ, недостатня фізична активність зумовлює зростання САТ, що може призвести в майбутньому до артеріальної гіпертензії. ППО та СІ є інтегральними показниками ЗПО та ХОКУ, які нівелюють вплив зовнішніх факторів під час визначення гемодинамічних показників та дають більш об'єктивну інформацію щодо функціонування серця та судин. Наявність в ІІ-ї групі статистично достовірного негативного кореляційного зв'язку між СІ та ВЗЖ, ВВЖ та позитивного зв'язку з ВБМ свідчить про те, що в даних чоловіків ІМТ був, в основному, підвищений за рахунок ВЗЖ та ВВЖ. Наше припущення про підвищення ІМТ, також підтверджується наявністю позитивного кореляційного зв'язку між ППО та ВЗЖ, ВВЖ, а також негативного кореляційного зв'язку між ППО та ВБМ. На наш погляд, наявність зв'язку між цими показниками гемодинаміки і складу тіла в ІІ групі, пояснюється тим, що серце повинно виштовхнути з більшою силою кров в судинне русло, а судинне русло намагається тим самим попередити підвищення тиску зниженням опору судин. Іншими словами, в даних чоловіків формуються адаптаційно-компенсаторні механізми для попередження підвищення систолічного артеріального тиску.

ВИСНОВКИ

1. Показники компонентного складу тіла, на відміну від ІМТ, дають більш детальну інформацію щодо фізичного стану тіла людини.
2. Наявність статистично значимого кореляційного зв'язку між показниками компонентного складу тіла та гемодинаміки, дають можливість припустити, що тип гемодинаміки людини в значній мірі залежить від співвідношення м'язової та жирової тканини.
3. Дані про склад тіла з врахуванням показників функціонального стану серцево-судинної системи дозволяють виробити оптимальний підхід до індивідуального плану фізичних навантажень та харчування.

ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization. 2000; 894.
2. Thomas EL, Bell JD. Body Fat: our own Janus. Physiology News. 2014; 96: 24-27.
3. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. Obesity reviews. 2001; 2 (3.): 141-147.
4. Thomas EL, Parkinson JR, Frost GS et al. The missing risk: MRI and MRS phenotyping of abdominal adiposity and ectopic fat. Obesity. 2012; 20. (1): 76-87.
5. Bacon L, Aphramor L. Weight science: evaluating the evidence for a paradigm shift. Nutrition journal. 2011; 10. (1): 9.
6. Vsesvitnia medychna asotsiatsiia. Helsinska deklaratsiia Vsesvitnoi medychnoi asotsiatsai «Etychni pryntsyipy medychnykh doslidzhen za uchastii liudyny u yakosti ob'iekta doslidzhennia»ю 1964. doi: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_005
7. Glanc SA. Svravnenie dvuh grupp kriteriyi Styudenta. In: Glanc SA Mediko-biologicheskaya statistica. Moskva: Practica; 1999, s. 82-117.
8. Honcharuk MD. K metodyke opredeleniya typov tsentralnoi hemodynamiky. Naukovi pratsi. 2014; 238 (226): 40-44.
9. Arynchny NY. Peryferycheskye «serdtsa» cheloveka. Nauka y. 1998; 2: 65-9

Робота є продовженням попередніх досліджень, які проводилися в рамках науково – дослідної програми “Корекція функціонального стану автономної нервової системи у хворих з вегетативними дисфункціями за допомогою діафрагмального дихання в режимі біологічного зворотного зв'язку” (№ державної реєстрації 0115U005223) термін виконання з 2015 по 2018 роки.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Маріанна Немеш

вул.Тормашська, 44, 88000, Ужгород, Україна

тел.: +380505598168

e-mail: marianneimesh@gmail.com

Надіслано: 20.02.2018

Затверджено: 10.04.2018

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГАСТРОЦЕРЕБРАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У ДОНОШЕНИХ ТА НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF FUNCTIONAL GASTROCEREBRAL DISORDERS IN DONORS AND PREMATURE INFANTS

Людмила В. Ігнатко, Андріяна О. Янковська, Габрієла Г. Кавуля, Олена В. Дебрецені, Крістіан О. Дебрецені, Наталія М. Гема-Багіна, Агнета В. Ленченко

ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ ПІДГОТОВКИ, УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

Luydmila V. Ignatko, Andriiana O. Yankovska, Gabriela G. Kavulya, Olena V. Debretseni, Kristian O. Debretseni, Nataliia M. Hema-Bahyna, Agneta V. Lenchenko

FACULTY OF POSTGRADUATE EDUCATION AND PRE-UNIVERSITY TRAINING, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: У структурі захворювань органів травлення у дітей раннього віку одне з провідних місць займають функціональні гастроцеребральні розлади (ФГЦР), які займають 75% в патології органів травлення у дітей цього віку. Функціональні гастроінтестинальні розлади супроводжуються різноманітною комбінацією персистуючих або рецидивуючих гастроінтестинальних симптомів без структурних або біохімічних порушень. Вони можуть супроводжувати нормальний розвиток дитини і залежати від розладів органа на тлі вегетативних дисфункцій, психоемоційних та гуморальних факторів.

Мета: Метою роботи було проаналізувати частоту функціональних гастроцеребральних розладів у доношених і недоношених дітей раннього віку в залежності від віку та типу вигодовування.

Матеріали та методи: На базі відділення молодшого дитинства Виноградівської РЛ нами було відібрано і обстежено 100 дітей. Діти поділені на групи за ступенем доношеності: перша група – 59 доношених дітей, друга – 41 недоношена дитина. Проводився аналіз та статистична обробка даних з використанням параметричного критерію Стьюдента, визначили вірогідність різниці P.

Результати: В результаті дослідження виявлено, що функціональні гастроінтестинальні розлади достовірно частіше зустрічалися серед недоношених дітей ($t=2,09$; $p<0,05$) і, частіше, у вигляді колик (29,27%). У доношених дітей частіше спостерігались закрепи (23,73%). У доношених дітей ФГЦР достовірно частіше зустрічалися у 3-х та 4-х місячному віці (30,3% та 33,3% відповідно), а серед недоношених - у 6 місячному віці (38,71%) ($p<0,05$).

Висновки: Тип вигодовування впливає на час та характер виникнення ФГЦР незалежно від ступеню доношеності дітей.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: функціональні гастроцеребральні розлади, доношені та недоношені діти.

ABSTRACT

Introduction: Functional gastrocerebral disorders (FGCD) occupy one of the leading places in the structure of diseases of digestive organs in young children. Functional gastrointestinal disorders are accompanied by various combinations of persistent or recurrent gastrointestinal symptoms without structural or biochemical disorders. They can accompany the normal development of the child and depend on organ's disorders on the background of autonomic dysfunction, psycho-emotional and humoral factors.

The aim: The aim of the work was to analyze the incidence of functional gastrocerebral abnormalities in premature and full-term children, depending on age and type of feeding.

Materials and methods: 100 children were selected and examined on the basis of the Department of Younger Children of Vinogradiv RH. Children were divided into groups according to the degree of premature birth: the first group - 59 full-term children, the second - 41 premature infants. The analysis and statistical processing of data using Student's parametric criterion were conducted, and the probability of the difference P was determined.

Results: It was found that functional gastrointestinal disorders were significantly more prevalent in preterm infants ($t = 2.09$; $p < 0.05$), and more often in the form of colic (29.27%). Full-term children were more likely to have constipation (23.73%). In full-term children FGCD was significantly more common in the 3rd and 4th month of age (30.3% and 33.3% respectively), and in preterm ones at 6 months of age (38.71%) ($p < 0.05$).

Conclusions: The type of feeding affects the time and nature of FGCD, regardless of the degree of childhood premature birth.

KEY WORDS: functional gastrocerebral disorders, premature and full-term infants.

ВСТУП

Серед захворювань органів травлення у дітей раннього віку одне з провідних місць займають функціональні гастроцеребральні розлади. Ця проблема включає зміни функцій травної системи (моторики, секреції, перетравлення, всмоктування, стану мікрофлори) у разі відсутності органічних порушень [1]. Функціональні гастроцеребральні розлади супроводжуються різноманітною комбінацією персистуючих або рецидивуючих симптомів без структурних або біохімічних порушень. Вони можуть супроводжувати нормальний розвиток дитини і залежати від розладів органа на тлі вегетативних дисфункцій, психоемоційних та гуморальних факторів [2,3,4,5,6,7]. Висока частота функціональних порушень травлення у дітей обумовлена, перш за все, анатомо-фізіологічними особливостями ШКТ дитини, морфофункціональною незрілістю периферичної іннервації кишечника, порушення становлення мікробіоценозу кишечника, дисфункцією центральної регуляції [8,9,10,11,12].

ФГЦР реєструються серед дітей перших місяців життя у вигляді метеоризму, кишкових кольок і закрепів. Вони спостерігаються в різних комбінаціях, рідше – як один ізольований симптом [13,14,15].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета дослідження - аналіз частоти функціональних гастроцеребральних розладів у доношених і недоношених дітей раннього віку в залежності від віку та типу вигодовування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети, на базі відділення молодшого дитинства Виноградівської РЛ, нами було відібрано і обстежено 100 дітей. Діти поділені на групи за ступенем доношеності: перша досліджувана група – 59 доношених дітей, друга – 41 недоношена дитина. Кількість хлопчиків (33 доношених і 24 недоношених) та дівчаток (відповідно 26 і 17).

Нами була розроблена облікова карта і проаналізовано частоту виникнення гастроцеребральних розладів у дітей раннього віку та залежність їх від типу вигодовування. Ми збирали анамнез про перебіг вагітності та пологів у матерів усіх досліджуваних, вагу дітей при народженні, тип вигодовування, наявність гастроцеребральних розладів: в якому віці з'явились, їх тривалість та частота. Проводився аналіз та статис-

тична обробка даних. Обчислювали середні показники та їх стандартні відхилення ($M \pm m$). Використовували параметричний критерій t - критерій Стьюдента, визначили вірогідність різниці P . Розбіжність вважали достовірною, якщо вірогідність випадкової розбіжності не перевищувала 0,05 ($p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У структурі захворювань органів травлення у дітей раннього віку одне з провідних місць займають ФГР. Вони включають зміни функцій травної системи у разі відсутності органічних порушень. Висока частота ФГР у дітей пов'язана перш за все з анатомо-фізіологічними особливостями ШКТ дитини, незрілістю периферичної іннервації кишечника, порушення його біоценозу та функцій центральної регуляції. Найбільш часто функціональні розлади реєструються серед дітей перших місяців життя, у вигляді метеоризму, кишкових кольок і закрепів. Нами було проаналізовано частоту виникнення гастроцеребральних розладів у доношених та недоношених дітей раннього віку (таб. I). Згідно отриманим даним, функціональні гастроінтестинальні розлади достовірно частіше зустрічались серед недоношених дітей ($t=2,09$; $p<0,05$).

Виявлено, що у доношених дітей частота ФГЦР зустрічались частіше у вигляді - закрепу 14 дітей ($23,73\% \pm 5,54$); кольок 10 дітей ($16,95\% \pm 4,88$) та метеоризму 6 дітей ($10,17\%$). Функціональних розладів не було у 26 дітей ($44,15\%$) (рис. 1).

Натомість, серед недоношених дітей ФГЦР у вигляді кольок спостерігались у 12 дітей ($29,27\% \pm 7,11$); закрепи – 8 дітей ($19,51\% \pm 6,19$), а метеоризм – у 6 дітей ($14,63\% \pm 5,52$). У 10 дітей ($24\% \pm 6,8$) функціональних розладів не було (рис. 2).

Аналізуючи особливості появи функціональних розладів у дітей, виявлено, що серед доношених достовірно частіше ФГЦР проявлялись у вигляді закрепу – $23,73\%$, а серед недоношених дітей переважали кольки – $29,27\%$ (таб. II).

Згідно отриманим даним, серед доношених дітей ФГЦР частіше зустрічаються у 3-х та 4-х місячному віці ($30,3\%$ та $33,3\%$ відповідно), а серед недоношених - у 6 місячному віці ($38,71\%$) (таб III). Це, можливо, пояснюється більш вираженою морфофункціональною незрілістю периферичної іннервації кишечника, розлади рухової активності кишкових м'язів, ослаблення позивів до дефекації, порушення становлення мікробіоценозу, дисфункцією центральної регуляції недоношених дітей.

Таблиця I. Питома вага ФГЦР у дітей

Діти	Всього	Абсолютна кількість дітей	%
Доношені	59	33	$55,9 \pm 6,5$
Недоношені	41	31	$75,6 \pm 6,8$
$t(p)$		2,09 ($<0,05$)	

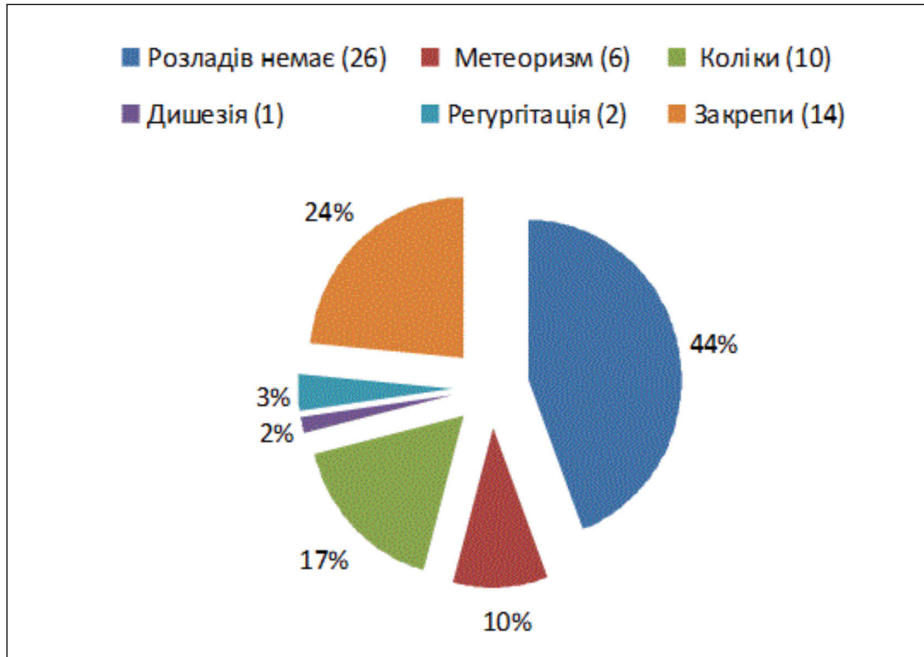


Рис. 1. Функціональні розлади у доношених дітей.

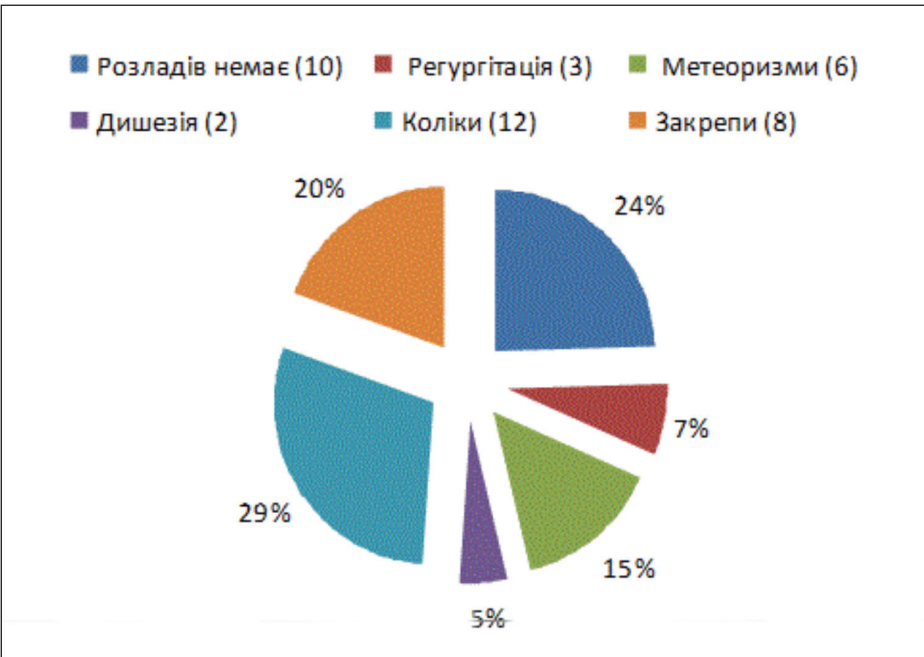


Рис. 2. Функціональні розлади у недоношених дітей.

Таблиця II. Частота ФГЦР доношених і недоношених

Діти	Доношені (59)		Недоношені (41)		Р
	n	%	n	%	
Закрепи	14	23,73±5,54	8	19,51±6,19	<0,05
Кольки	10	16,95±4,88	12	29,27±7,11	>0,1
Метеоризм	6	10,17±3,93	6	14,63±5,52	>0,1
Регургітація	2	3,39±2,36	3	7,32±4,07	>0,1
Дишесія	1	1,69±1,68	2	4,88±3,36	>0,1
Всього	33	55,9±6,5	31	75,6±6,8	>0,1

Таблиця III. Частота виявлення ФГЦР (%) залежно від віку дітей.

Вік дітей (n)	Новонар.	2 міс.	3 міс.	4 місяці	6 місяців
Доношені (33)	6,06±4,15	12,12±5,68	30,3±8,0	33,3±8,21	18,18±6,71*
Недоношені (31)	9,68±5,31	-	25,81±7,86	25,81±7,86	38,71±8,75*

* - достовірність різниці між доношеними і недоношеними дітьми ($p < 0,05$)

Таблиця IV. Частота виявлення ФГЦР (після 3-х місяців) залежно від вигодовування серед доношених та недоношених дітей

Вид вигодовування	Абс.чис.	Грудне	Абс.чис.	Штучне
Доношені 33 дітей	10	30,3±8,1	23	69,7±8,1*
Недоношені 31 дітей	3	9,7±5,4	28	90,3±5,4**

* - достовірність різниці між грудним і штучним вигодовуванням серед доношених дітей ($t=3,5$; $p < 0,05$);

** - достовірність різниці між грудним і штучним вигодовуванням серед недоношених дітей ($t=10,6$; $p < 0,05$).

Доношені діти з ФГЦР знаходились вдвічі частіше на штучному вигодовуванні, ніж на грудному ($t=3,5$; $p < 0,05$) (таб. IV). Натомість, серед недоношених, майже всі діти знаходились на штучному вигодовуванні ($t=10,6$; $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Функціональні гастроінтестинальні розлади достовірно частіше зустрічались серед недоношених дітей ($t=2,09$; $p < 0,05$). Серед недоношених дітей частіше зустрічались у вигляді кольок (29,27%), а серед доношених дітей - у вигляді закрепу (23,73%).
2. У доношених дітей ФГЦР достовірно частіше зустрічались у 3-х та 4-х місячному віці (30,3% та 33,3% відповідно), а серед недоношених - у 6 місячному віці (38,71%) ($p < 0,05$).
3. ФГЦР достовірно частіше зустрічались на штучному вигодовуванні серед недоношених дітей (90,3%±5,4) ($p < 0,05$). Отже, якість вигодовування впливає на час та характер виникнення ФГЦР, і відіграє значну роль незалежно від ступеню доношеності дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Berezniy V.V. Suchasnyi pidkhid do korektsii porushen travlennia u ditei rannogo viku z funktsionalnymy rozladamy shlunkovo-kyshkovoho traktu [Modern approach to correction of digestive disorders in infants with functional gastrointestinal tract upset]. *Sovremennaya Pediatriya*. 2013; 5(53):175-179.
2. Belmer S.V. Funktsionalnye narusheniya organov pischevareniya u detey. Moskva: 2005, p. 36.
3. Berdnikova E.K. Funktsionalnye narusheniya zheludочно-kishechnogo traktu u detey rannogo vozrasta [Functional disorders of the gastrointestinal tract in children]. *Consilium Medicum. Pediatriya*. 2007; 9(1):13-17.
4. Berezniy V.V. Sovremennyye podhody k dieticheskoy korektsii funktsionalnykh narusheniy zheludочно-kishechnogo traktu detey grudnogo vozrasta [Modern approach to dietary correction of digestive disorders in infants with functional gastrointestinal tract upset]. *Perinatologiya i Pediatriya*. 2011; 1(45):71-72.
5. Mizhnarodna statystychna klasyfikatsiia khvorob ta sporidnykh problem okhorony zdorovia, 10-y perehliad. Vsesvitnia orhanizatsiia okhorony zdorovia. 1998, p. 685.

6. Parfenov A.I. Disbakterioz kishchechnika [Intestinal dysbiosis]. *Consilium Medicum*. 2002; 2:25-29.
7. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006; 130(5):1377-1390.
8. Aryaev N. L. Mladencheskaya kishhechnaya kolika: sovremennyye podhody k lecheniyu [Intestinal colic in infants: modern approaches to treatment]. *Sovremennaya Pediatriya*. 2010; 5(33):162-166.
9. Misnyk V.P. Funktsionalni porushennia travnoho traktu u ditei hrudnoho viku ta mozhlyvosti yikh korektsii [Functional disorders of the digestive tract in infants and the possibility of their correction]. *Sovremennaya Pediatriya*. 2006; 1(10):155-158.
10. Zaharova I.N. Kishhechnyye mladencheskie koliki i ih korektsiya [Intestinal colic in infants and their correction]. *Consilium Medicum. Pediatriya*. 2009; 1:43-46.
11. Berezniy V.V., Kozachuk V.G., Korneva V.V. et al. Sovremennyye podhody k dieticheskoy korektsii funktsionalnykh narusheniy zheludочно-kishechnogo traktu u detey grudnogo vozrasta [Modern approaches to dietary correction of functional disorders of the gastrointestinal tract in infants]. *Perinatologiya i Pediatriya*. 2011; 1(45):71-72.
12. Sellitto M. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PloS One*. 2012; 7(3):58.
13. Bordiy T. Rimskie kriterii III, 2006 [Rome III criteria. 2006]. *Z turbotoyu pro ditinu*. 2010; (7-9):28-31.
14. Baranova A.A. Detskaya gastroenterologiya. Moskva: 2002, p. 592.
15. Biggs W.S. Evaluation and treatment of constipation in infants and children. *Am Fam Physician*. 2006; 73:469-482.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Людмила Ігнатко

вул. Університетська, 18, 88000, Ужгород, Україна

тел: +380509685439

e-mail: lydmila.ignatko@uzhnu.edu.ua

Надіслано: 20.02.2018

Затверджено: 10.04.2018

CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS FOR COMORBIDITY WITH BRONCHIAL ASTHMA ON THE BACKGROUND OF OBESITY

KLINICZNE I PATOGENETYCZNE CECHY NIEALKOHOLOWEGO STŁUSZCZENIOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY I WSPÓŁWYSTĘPUJĄCEJ ASTMY OSKRZELOWEJ NA PODŁOŻU OTYŁOŚCI

Oksana S. Khukhlina, Alona A. Antoniv, Olha Ye. Mandryk, Olha Ye. Hryniuk, Svitlana V. Kovalenko, Victoria Yu. Drozd, Zoriana Ia. Kotsiubiichuk

HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE "BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY", CHERNIVTSI, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The comorbid flow of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and bronchial asthma (BA) on the background of obesity is often recently drawn to the attention of both practitioners and researchers.

The aim of our study was to study the changes in the functional state of the liver and the dependence of the external respiration function in patients with non-alcoholic steatohepatitis in combination with bronchial asthma and obesity.

Materials and methods: The study was attended by 50 people aged from 30 to 50 years (average age 42 years), of which 40% were men and 60% women. Of these, 30 patients with obesity I degree (BMI greater than 30 kg / m²) non-alcoholic steatohepatitis was detected, and in 20 of patients, non-alcoholic steatohepatitis was combined with obesity of the I degree and persistent bronchial asthma of moderate severity. Duration of the disease was from 2 to 6 years. The control group consisted of 20 practically healthy persons (PHPs) of the corresponding age and sex.

Results: In patients with NASH with comorbid BA and obesity I degree there are more noticed syndromes of cytolysis and cholestasis, mesenchymal inflammation, more significant changes in the liver, as evidenced by the low AST/ALT ratio in this group. Patients with non-alcoholic steatohepatitis on the background of obesity of the I degree with the addition of bronchial asthma of moderate severity and the persistent flow at the exacerbation phase, the content in the blood of markers of the activity of cytolysis of hepatocytes increases (increased activity of aminotransferases serum, $p < 0,05$), cholestasis (increased content of direct bilirubin in the blood, $p < 0,05$, cholesterol activity, $p < 0,05$, gamma-glutamyltransferase activity, $p < 0,05$ and alkaline phosphatase, $p < 0,05$) and mesenchymal inflammation (increase in the thymic test, $p < 0,05$), which testifies to the aggravating factor and the impact of BA on the course of NASH.

Conclusion: The presence of visceral obesity and nonalcoholic steatohepatitis in patients with bronchial asthma leads to the accumulation of its clinical course, the deepening of changes in the function of external respiration by obstructive type (a possible decrease in FEV₁ and PEF, $p < 0,05$). The presence of obesity and NASH contributed to the development of restrictive type of respiratory insufficiency in the form of a possible decrease in Vital capacity (VC, $p < 0,05$) in patients without BA, and in patients with NASH and obesity with BA, which significantly aggravated its course.

KEY WORDS: nonalcoholic steatohepatitis, bronchial asthma, obesity, respiratory failure

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 376-379

INTRODUCTION

The prevalence of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is globalized among the population of economically developed countries with a growing trend in Ukraine. The frequency of NASH, according to various authors, ranges from 20% to 35%, which directly affects the quality of life of patients, promotes the progression of disorders of all types of exchange and development of liver and cellular insufficiency [1, 2, 3]. The increasing prevalence of bronchial asthma (BA) and the need for its long-term basic treatment [4], deterioration of the environment, frequent use of xenobiotics in home, etc., cause

the combination of BA with the digestive system diseases [5,6], in particular nonalcoholic steatohepatitis [7, 8]. It is detected in populations of different countries in 10-24% of cases, regardless of age and race characteristics [9,10,11,12]. The combination of BA and NASH contributes to the increase in the severity of the underlying disease and the earlier formation of complications.

THE AIM

The purpose of our study was to study the changes in the functional state of the liver and the dependence of the external

Table I. Indicators of the functional state of the liver in patients with non-alcoholic steatohepatitis depending on the presence of comorbid bronchial asthma and obesity in comparison with a group of practically healthy persons.

Indicators, Units	PHPs, n=20	Groups of surveyed patients	
		NASH+ Obesity (Group 1), n=30	NASH+ Obesity+BA (Group 2), n=20
Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	19,20 \pm 1,15	28,2 \pm 1,25 *	42,5 \pm 1,17 */**
Direct bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	4,51 \pm 0,27	8,6 \pm 0,23 *	13,2 \pm 0,42 */**
Indirect bilirubin $\mu\text{mol/l}$	14,70 \pm 0,43	19,6 \pm 1,21 *	29,3 \pm 1,15 */**
AST, $\mu\text{mol/hour}\times\text{l}$	0,49 \pm 0,013	0,88 \pm 0,023 *	1,05 \pm 0,025 */**
ALT, $\mu\text{mol/hour}\times\text{l}$	0,48 \pm 0,017	1,13 \pm 0,012 *	1,42 \pm 0,013 */**
de Ritis factor	1,02 \pm 0,021	0,78 \pm 0,007 *	0,74 \pm 0,006 */**
Gamma-GT, $\text{mmol/hour}\times\text{l}$	5,21 \pm 0,135	6,23 \pm 0,125*	6,78 \pm 0,131*/**
ALKP, $\text{mmol/hour}\times\text{l}$	1,20 \pm 0,011	1,45 \pm 0,013 *	1,62 \pm 0,021 */**
Bile acid, mmol/l	1,21 \pm 0,021	2,37 \pm 0,025 *	2,79 \pm 0,058 */**
Thymol test, c.u.	2,79 \pm 0,134	3,34 \pm 0,121 *	3,95 \pm 0,137 */**

* - the difference is probable compared to the indicator for practically healthy persons ($p < 0,05$);

** - the difference is probable compared with the index in patients with NASH (1 gram) ($p < 0,05$).

respiration function in patients with non-alcoholic steatohepatitis in combination with bronchial asthma and obesity.

MATERIALS AND METHODS

The study was attended by 50 people aged from 30 to 50 years (average age 42 years), of which 40% were men and 60% women. Of these, 30 patients with obesity I degree (BMI greater than 30 kg / m²) non-alcoholic steatohepatitis was detected, and in 20 of patients, non-alcoholic steatohepatitis was combined with obesity of the I degree and persistent bronchial asthma of moderate severity. Duration of the disease was from 2 to 6 years. The control group consisted of 20 practically healthy persons (PHPs) of the corresponding age and sex.

To evaluate the functional state of the liver, biochemical tests were performed: total bilirubin, conjugated and unconjugated bilirubin content, thymol test, proteinogram, coagulogram, lipid profile, blood amylase activity, electrolytes, enzyme activity: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALKP), gamma-glutamyltransferase (γ -GT), urea content and creatinine in blood, which were determined using unified methods approved by the Ministry of Health of Ukraine. Ultrasonography of the abdominal cavity is performed on 100% of patients. Functional liver tests were evaluated in combination with clinical data.

The study of the function of external respiration in patients was performed using spirometry with the analysis of the flow-volume curve, forced exhalation (determination of FEV₁, LVC, FVC); samples with bronchodilators (at the value of FEV₁ 60% - 80% of proper) to establish the reversibility of bronchoconstriction; determination of the gas composition of blood (with FEV₁ > 30% of due or if the lack of respiration corresponds to FEF). Parameters of the expiratory breathing function (FEF) were determined using the computer spiograph "BTL-08 SpiroPro" (Great Britain).

The following indices were defined, which characterize the ventilation capacity of the lungs and bronchial patency: LVC - lung capacity, FEV₁ - the volume of forced exhalation in the first second, FLVC - forced LVC, the ratio FEV₁ / FVLC, PEF - peak expiratory rate.

The statistical analysis of the results was carried out in accordance with the type of research carried out and the types of numerical data that were obtained. Distribution normality was verified using Liliefors, Shapiro-Uilka tests and the direct visual evaluation of eigenvalues distribution histograms. Quantitative indices having a normal distribution are represented as mean (M) \pm standard deviation (S). In a nonparametric distribution, the data is presented as median (Me) as position, upper (Q75) and lower quartile (Q25) as a measure of scattering. Discrete values are presented in the form of absolute and relative frequencies (the percentage of observations to the total number of subjects surveyed). For comparisons of data that had a normal distribution pattern, parametric tests were used to estimate the Student's t-criterion, Fisher's F-criterion. In the case of abnormal distribution, the median test, Mann-Whitney Rank U-Score, and Wilcoxon's T-criterion (in the case of dependent groups) were used for multiple comparison. Statistica for Windows version 8.0 (Stat Soft inc., USA), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, USA) software packages were used for statistical and graphical analysis of the obtained results.

RESULTS AND DISCUSSION

Biochemical blood test in patients with NASH combined with BA and obesity revealed changes in the parameters characterizing the functional activity of the liver (Table I).

Taking into account the data presented in the table, patients of Group 1 showed a decrease in the de Ritis factor (AST / ALT ratio) by 24.3% ($p < 0,05$), which, in the absence of positive markers of hepatitis B and C viruses in serum, indicates non-alcoholic dysmetabolic and inflammatory liver disease.

Table II. Changes in the parameters of external respiration in patients with bronchial asthma depending on comorbid NASH and obesity

Indicator, %	Groups of surveyed patients		
	PHP, n=20	NASH+ Obesity (Group 1), n=30	NASH+ Obesity+BA (Group 2), n=20
LVC, %	82,78±1,97	62,87±2,22*	57,34±1,09*
FEV1, %	88,78±1,97	82,45±2,31*	61,13±1,23*/**
FLVC, %	93,31 ± 2,56	81,18±1,02*	52,43±2,01*/**
FEV /FLVC, %	86,92 ± 1,34	80,63±0,42*	42,41±2,70*/**
PEF, %	79,12±2,41	72,11± 1,06*	44,32±1,65*/**

* - the differences are probable ($p < 0,05$) in comparison with the PHP;

** - the difference is probable compared to the rate for patients with NASH and Obesity 1 degree ($p < 0,05$).

The activity of the alanine aminotransferase (ALT) (Table I) exceeded the index in PHP by 3.0 times ($p < 0,05$), while the activity of aspartate aminotransferase (AST) (Table I) was exceeded 2.1 times ($p < 0,05$), which led to a decrease in the de Ritis factor by 28.2% ($p < 0,05$) compared with PHP, indicating a more intense cytolysis syndrome in group 2. The probable increase in the total bilirubin content in patients of the group 2 was 2.2 times ($p < 0,05$) compared with 1.5 times in patients of group 1 ($p < 0,05$) compared with the group of PHPs. It should be noted that both fractions of the total bilirubin increased: the conjugated - 2.9 times ($p < 0,05$) and 1.9 times ($p < 0,05$) in the 1st group, respectively, and unconjugated: excess in 2,0 and 1,3 times respectively ($p < 0,05$).

The presence of mesenchymal-inflammatory syndrome in NASH in conjunction with BA indicated an increase in the thyme sample, which was also the maximum in the 2nd comparison group ($p < 0,05$) (Table I). The increase in activity of alkaline phosphatase (ALKP) by 35.0% ($p < 0,05$) in patients with NASH and BA with obesity I degree (group 2) and 20.8% ($p < 0,05$) in patients of group 2, gamma-glutamyltransferase (γ -GT) activity was 30.4% versus 19.2% ($p < 0,05$) and bile acid content in blood, which exceeded the indexes in PHP by 2.3 and 1.9 times respectively ($p < 0,05$) indicates the presence of cholestasis, which was also maximum expressed in patients in the 2nd group. Thus, in patients with NASH with comorbid BA and obesity I degree, there are more noticed syndromes of cytolysis and cholestasis, mesenchymal inflammation, and more significant changes in the liver, as evidenced by the low index de Ritis factor in this group.

Results of the study of the function of external respiration (FEF) in patients with NASH in comorbidity with BA and obesity I degree showed statistically significant differences in the parameters of the forced vital capacity of the lungs (FLVC) and the volume of forced exhalation for the first second (FEV1), peak volume exhalation velocity (PEF). In patients of the 2nd group, FEV1 was significantly lower, indicating the presence of BA (Table II).

However, in patients with NASH and obesity without BA, the average FEV1 values were ($82,45 \pm 2,31$)%, which is significantly different from that in PHPs

(compared to PHPs ($88,78 \pm 1,97$)%). In patients with comorbid BA, the indicator was ($61,13 \pm 1,23$)% ($p < 0,05$) of the proper values, which reflects the average severity of the persistent flow of BA with an appropriate degree of bronchial obstruction. In the 2nd group PEF equaled ($44,32 \pm 1,65$)%, and in patients with NASH and obesity without BA ($72,11 \pm 1,06$)% ($p < 0,05$), which also indicates a decrease of this indicator in the 1st group and the contribution of NASH and obesity in the formation of broncho-obstructive syndrome (BOS). Characteristic spirographic signs of a violation of bronchial patency in patients with BA are a decrease in the Tiffeneau-Pinelli index (TI, the ratio FEV1 / FLVC), as a rule, less than 70%. In patients with a combined course of BA, NASH and obesity, there is a probable decrease in the index compared with other groups ($p < 0,05$) due to the presence of BA. At the same time, we have established a decrease in TI in patients of group 1 by 7.2% ($p < 0,05$), which confirms the role of obesity and NASH in the formation of BOS.

The LVC in patients with NASH, obesity and BA was significantly lower in comparison with PHPs ($57,34 \pm 1,09$)%, while it was not significantly different from that in group 1 patients ($62,87 \pm 2,22$)% ($p > 0,05$). That is, changes in volumetric FLVC rates indicate the presence of restrictive changes in patients with BA on the background of obesity, and in patients with obesity with NASH, which is due to obesity. Increased intraabdominal pressure due to excessive accumulation of fat in the abdominal cavity contributes to the high position of the diaphragm dome and to the reduction of pneumatisation of the lower lung, limitation of the respiratory area of the lungs, which significantly reduces the intensity of gas exchange, both in and without the accompanying BA.

The correlation analysis between LVC and BMI in patients showed a reverse average correlation between these parameters: the correlation coefficient $r = -0,37$ ($p < 0,001$). Correlation between FEV1 and BMI in the examined patients was weak ($r = -0,29$; $p < 0,05$).

The prospect of further research in this direction is the study of oxidant-antioxidant status under the influence of various hepatotropic drugs under the comorbidity of NASH with BA.

CONCLUSIONS

1. In patients with non-alcoholic steatohepatitis on the background of obesity of I degree with bronchial asthma of average severity and persistent flow in phase of exacerbation, the content of the hepatocyte cytolysis activity markers in the blood (increased activity of aminotransferases serum, $p < 0.05$), cholestasis (increase in content of conjugated bilirubin, $p < 0.05$, cholesterol, $p < 0.05$, gamma-glutamyltransferase activity, $p < 0.05$ and alkaline phosphatase, $p < 0.05$) and mesenchymal inflammation (increase in thymic sample, $p < 0.05$) increases, which indicates the strong effect of bronchial asthma on the course of NASH.
2. The presence of visceral obesity and non-alcoholic steatohepatitis in patients with bronchial asthma leads to the aggravation of its clinical course, the deepening of changes in the function of external respiration by obstructive type (a possible decrease in FEV1 and PEF, $p < 0.05$). The presence of obesity and NASH contributed to the development of restrictive type of respiratory insufficiency in the form of a possible decrease in LVC ($p < 0.05$) in patients without asthma, and in patients with NASH and obesity with BA, which significantly aggravated its course.

REFERENCES

1. Carmen N.B. Oxidative stress in the formation of hypoxia in severe bronchial asthma. *Pulmonology*. 2011;12: 65-678.
2. Dolzhenko M.M., Bazilevich Av.Ya., Nosenko N.M. The influence of non-alcoholic fatty liver disease on the course of ischemic heart disease according to two-year observations. *Ukr. cardiology magazine*. 2011;2:67-70.
3. Chitturi S., Farrell G.C. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin. Liver Dis*. 2001;21(1):27-41.
4. Bueverov AO, Bogomolov PO. Non-alcoholic fatty liver disease: rationale for pathogenetic therapy. *Clinical perspectives in gastroenterology, hepatology*. 2009;1:3-9.
5. Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann. Hepatol*. 2009; 8(1):18-S24.
6. Bambha K, Belt P, Abraham M, et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(3):769-780. [PubMed]
7. Bereznicki BJ, Peterson GM, Jackson SL, Walters EH, Fitzmaurice KD, Gee PR. Datamining of medication records to improve asthma management. *Med J Aust*. 2008 Jul 7;189(1):215.
8. Aly FZ, Kleiner DE. Update on fatty liver disease and steatohepatitis. *Adv. Anat. Pathol*. 2011; Vol.18,4: 294-300.
9. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J. Clin. Gastroenterol*. 2006; Vol.40,1:5-S10.
10. Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:66-75.
11. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53:810-20. doi: 10.1002/hep.24127. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21319198
12. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):666-675. [PubMed]

This work is a fragment of the research work "Pathogenetic mechanisms of mutual burden and clinical features of non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease, justification of differentiated treatment", registration number 0117U002351 (2017-2019).

ADDRESS FOR KORRESPONDENCE

Alona A. Antoniv

Department of Internal Medicine,
Clinical Pharmacology and Occupational Diseases,
Higher Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine,
tel.: +380992321861
e-mail: antonivalona@ukr.net

Received: 20.02.2018

Accepted: 10.04.2018

OPISY PRZYPADKÓW
CASE REPORTS**ПЕРВИННИЙ АМІЛОЇДОЗ НИРОК: ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
ТА МОЖЛИВОСТІ СВОЄЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ
(ВИПАДОК З ПРАКТИКИ)****PRIMARY RENAL AMYLOIDOSIS: FEATURES OF DISEASE
COURSE AND THE POSSIBILITIES OF IN-TIME DIAGNOSIS
(CLINICAL CASE REPORT)**

Іван П. Катеренчук, Лідія А. Ткаченко, Тетяна І. Ярмола, Олександр І. Катеренчук
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ «УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ», ПОЛТАВА, УКРАЇНА

Ivan P. Katerenchuk, Lidia A. Tkachenko, Tetiana Yarmola, Oleksandr I. Katerenchuk
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

У статті наведено клінічний випадок, де пацієнтці встановлено діагноз первинного амілоїдозу нирок. Зазвичай спектр клінічних проявів первинного амілоїдозу є широким - від помірних симптомів у деяких пацієнтів з локалізованим амілоїдозом, до небезпечних для життя розладів, які вимагають швидкої діагностики і агресивної терапії. Діагностика первинного амілоїдозу нирок складає значні труднощі як у практиці сімейного лікаря, так і висококваліфікованого спеціаліста-нефролога. В окремих випадках первинний амілоїдоз нирок розпочинається нетипово і лише достатній клінічний досвід у поєднанні з використанням своєчасних високоінформативних методів дослідження (морфологічне та імунологічне дослідження ниркового біоптату) дозволяє своєчасно діагностувати захворювання та призначити специфічну терапію, здатну сповільнити перебіг захворювання та відтермінувати розвиток важких ускладнень.

Метою даної публікації є інформування лікарів про індивідуальні особливості початку і клінічного перебігу первинного амілоїдозу нирок та можливості своєчасної діагностики. У описаному випадку особливостями перебігу первинного амілоїдозу нирок були: початок захворювання з виражених набряків, до яких пізніше приєднався ексудативний плеврит, у лабораторних показниках відзначались масивна протеїнурія, гіпо- і диспротеїнемія, гіперхолестеринемія, висока ШОЕ. Встановлення достовірного клінічного діагнозу було забезпечено проведенням пункційної біопсії нирок, патоморфологічного та імунологічного дослідження біоптатів нирок.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: первинний амілоїдоз нирок, діагностика, лікування.

ABSTRACT

The article presents a clinical case of primary renal amyloidosis that was diagnosed in female patient. Typically, the spectrum of clinical signs of primary amyloidosis is wide: from moderate symptoms in some patients having localized amyloidosis, to life-threatening conditions that require rapid diagnosis determination and aggressive treatment. Finding a diagnosis of primary renal amyloidosis is enough difficult as for family doctors as for well-skilled nephrologists. In some cases, the primary renal amyloidosis starts with atypical symptoms, and so, only doctor's sufficient clinical experience combined with the in-time usage of highly informative diagnostic methods (morphological and immunological evaluation of the renal biopsy), allows to make an in-time diagnosis of the disease and to prescribe specific therapy that can slow down the disease progression and delay the time of severe complications development.

The purpose of this publication is to inform general practioners with the individual features of the primary renal amyloidosis onset, its clinical course and the possibilities for in-time diagnosis. In the presented case, the primary renal amyloidosis features were: the onset of the disease with severe edema that was later associated with pleural effusion, the laboratory changes in way of massive proteinuria, hypo- and dysproteinemia, the increased erythrocytes' sedimentation rate. Determination of the right diagnosis of primary renal amyloidosis was provided by performing kidneys' biopsy with further pathomorphological and immunological evaluation.

KEY WORDS: primary renal amyloidosis, diagnosis, treatment

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. I, 380-384

ВСТУП

Амілоїдоз відноситься до групи конформаційних захворювань білка внаслідок здатності деяких білків приймати нестабільну третинну структуру,

що приводить до їх полімеризації в нерозчинні амілоїдні фібрили в позаклітинному просторі різних тканин. Двадцять сім білків описані як амілоїдогенні попередники. Первинний амілоїдоз, при якому фібрили

складаються з легкого ланцюга імуноглобуліну, є найбільш поширеною і найбільш важкою формою амілоїдозу. Первинний амілоїдоз зазвичай є системним захворюванням, що характеризується множинним залученням органів і тканин. Спектр клінічних проявів первинного амілоїдозу є широким: від помірних симптомів у деяких пацієнтів з локалізованим амілоїдозом, який може усуватися місцевою терапією, до небезпечних для життя розладів у пацієнтів з множинним відкладенням амілоїду, які вимагають швидкої діагностики і агресивної терапії для можливостей виживання [1].

Діагностика первинного амілоїдозу нирок складає значні труднощі як у практиці сімейного лікаря, так і висококваліфікованого спеціаліста-нефролога. Причинами пізньої діагностики первинного амілоїдозу нирок є, з одного боку, рідка зустрічальність даного захворювання, відсутність специфічних клінічних проявів, а, з іншого, недостатня поінформованість і настороженість, передусім лікарів загальної практики щодо цієї патології. Між тим, своєчасна діагностика і своєчасно призначена патогенетична терапія можуть покращити якість життя пацієнтів та його тривалість, дозволяють уникнути життєнебезпечних ускладнень та віддалити несприятливий прогноз [2].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Особливості клінічних проявів первинного амілоїдозу та проблеми своєчасної діагностики визначили мету дослідження, свідченням чого є приведений нижче клінічний випадок.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Хвора Б, 48 років, перебувала на стаціонарному обстеженні і лікуванні у центрі нефрології та діалізу Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В.Склясовського з 16.11.2017 р. по 01.12.2017 р.

При поступленні до стаціонару скаржилась на виражені набряки на ногах. Вважає себе хворою з квітня 2017 року, коли вперше відмітила появу набряків на ногах. Оскільки причин для появи набряків на ногах не було, пацієнтка пов'язувала їх появу з гормональними порушеннями і початком клімактеричного періоду. За медичною допомогою не зверталась. З липня 2017 року стан погіршився, у зв'язку з чим звернулась за медичною допомогою до сімейного лікаря. При проведенні лабораторних та інструментальних обстежень звертали увагу такі показники - у загальному аналізі крові – ШОЕ 55 мм/год, у загальному аналізі сечі – білок – 1,47 г/л, фібриноген крові – 7,3 г/л, креатинін крові – 66 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 155 мл/хв, ультразвукове дослідження (УЗД) нирок – сольовий діатез. Пацієнтці було призначено канефрон і нефроліт, однак після їх прийому набряки не зменшувались а, навпаки, почали наростати, що стало причиною повторного звертання до сімейного лікаря. При обстеженні було виявлено двобічний ексудативний

плеврит, з приводу чого вона була направлена у терапевтичний стаціонар за місцем проживання.

Хвора консультована судинним хірургом, який встановив діагноз «Лімфостаз нижніх кінцівок, Хронічна хвороба нирок». Кардіолог і ревматолог профільної патології не виявили, гематолог після проведеної стеральної біопсії – даних за множинну мієлому не виявлено. Нефрологом було встановлено діагноз «Нефротичний синдром».

За результатами подальших досліджень: у загальному аналізі крові – ШОЕ – 52 мм/год, фібриноген крові – 8,21 г/л, загальний білок крові – 42 г/л, альбумін – 23 г/л, креатинін і сечовина – в нормі, у пробі Реберга – ШКФ 42 мл/хв. Антитіла до ВІЛ, HCV, HBs-Ag – не виявлені.

Добова протеїнурия – 20,2 г, в аналізі сечі по Зимницькому – добовий діурез 1600 мл, відносна щільність 1008-1025.

УЗД вен нижніх кінцівок – даних за тромбоз, тромбобліт, варикозне розширення вен не виявлено. УЗД органів черевної порожнини (ОЧП) – гепатоз, хронічний холецистит. Поліп жовчного міхура, сольовий діатез.

Для уточнення діагнозу і проведення етіопатогенетичної терапії хвора 16.11.2017 р. поступила у центр нефрології та діалізу.

При об'єктивному обстеженні: стан важкий. Виражені набряки на ногах і тулубі. Периферичні лімфовузли не збільшені, пахові не пальпуються у зв'язку з набряком.

Пульс 90 уд/хв., АТ 110/70 мм рт. ст. Нижній край печінки на 1, см виступає з під правого підребер'я.

За результатами лабораторних досліджень:

Загальний аналіз крові – Еритроцити – $4,88 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 147 г/л, тромбоцити – 297×10^9 /л, лейкоцити $5,8 \times 10^9$ /л, формула крові без особливостей.

Біохімічний аналіз крові – АЛТ – 23 ОД/л, АСТ – 30 ОД/л, альфа-амілаза – 53 ОД/л, лужна фосфатаза – 78 ОД/л, гамаглутамілтрансфераза – 37 ОД/л, загальний білок – 48,5 г/л, альбумін – 27,7 г/л, білірубін: загальний 3,4 мкмоль/л, прямий – 1,1 мкмоль/л, непрямий – 2,3 мкмоль/л, креатинін – 64 мкмоль/л, сечовина – 6,2 ммоль/л, сечова кислота – 245 мкмоль/л, холестерин загальний – 14,2 ммоль/л, тригліцериди – 1,97 ммоль/л, кальцій – 2,13 ммоль/л, калій – 5,1 ммоль/л, натрій – 139,8 ммоль/л.

Проба Реберга – хвилинний діурез – 2,92 мл, креатинін крові – 64 мкмоль/л, креатинін сечі – 2719 мкмоль/л, концентраційний індекс – 42,5, швидкість клуб очкової фільтрації – 123,3 мл/хв., канальцеві реабсорбція – 97,6%.

Фібриноген крові – 4,8 г/л.

Загальний аналіз сечі – світло жовта, реакція лужна, 1030, білок – 6,48 г/л, еритроцити незмінні 2-4 в полі зору, лейкоцити 10-12 в полі зору. Циліндри – гіалінові і зернисті 1-2 в полі зору.

За результатами інструментальних досліджень:

ЕКГ – ритм синусовий, 92 в хв.. Порушення процесів реполяризації в передній стінці лівого шлуночка.

Таблиця І. Показники імунофлюоресцентної мікроскопії

Мічені FITC антитіла до	IgA	IgG	IgM	kLC	λLC	C1q	C3c	Fibrinogen
патерни в межах гломерулярного пучка								
інтенсивність (0-4+)	0-1+	1+	1+	1+	3+	0	1+	0-1+
гранулярний або лінійний (Gr або L)		Gr	Gr	Gr	Gr		Gr	Trace
мезангіальний (M) периферичний (P)		M,P	M,P	M,P	M,P		M,P	
дифузний або фокальний (Дабо F)		D	D	D	D		D	
глобальний/сегментарний (G або S)		G	G	G	G		G	
поза межами гломерулярного пучка								
краплі реабс.тубул.епітел.	+	+		+	+		+	
інтерстиційний					+/–			
TBM					+			
циліндри								
судини								

Мультиспіральна комп'ютерна томографія – У межах поля сканування: в обох плевральних порожнинах, більше зліва, візуалізується помірна кількість вільної рідини (товщина стовпчика до 1,5 см). Печінка збільшена (максимальний вертикальний діаметр до 18,5 см), щільність паренхіми однорідна. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені. Селезінка 8х3 см, щільність однорідна. Підшлункова залоза нормальної форми та розмірів. Вірслунгова та загальна жовчна протока не розширені. Жовчний міхур не збільшений в об'ємі, стінка не потовщена.

Нирки розташовані типово, не збільшені. Чашково-мискові комплекси не розширені, містять численні конкременти (до 4-5 мм в діаметрі). Наднирники без особливостей. У черевній порожнині мала кількість вільної рідини. Даних за об'ємні процеси у малому тазі не виявлено. Матка горбиста, розміри 5х6х8 см. Яєчники візуалізуються нечітко. Ознак кишкової непрохідності не виявлено. В межах поля сканування – даних за кісткову деструкцію не виявлено.

Дуплексне ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок – даних за патологію вен нижніх кінцівок не виявлено, паховий лімфаденіт, явища лімфостазу.

Рентгенографія ОГК – вогнищевих і інфільтративних тіней не виявлено. Легеневий малюнок деформований, синуси скошені за рахунок наявності рідини, корені ущільнені, мало структурні. Середина тінь без особливостей.

Проведено лікування: режим III, дієта нормотрофік, тівортін 100,0 в/в крапельно, лазикс 8,0, торасемід 40 мг зранку, однокрупна плазма, альбумін 10% 100,0 в/в крапельно, лімфоміозот 2,2 мл в/м.

Зважаючи на наявні прояви нефротичного синдрому, відсутність належного ефекту від проводимої терапії, виключення гломерулонефриту та системних

захворювань сполучної тканини було зроблено припущення про наявність у хворої первинного амілоїдозу.

З метою проведення пункційної біопсії і підтвердження (чи виключення) діагнозу первинного амілоїдозу хвора була направлена у ДУ «Інститут нефрології НАМНУ», де вона перебувала на стаціонарному обстеженні і лікуванні з 04.12.2017 року до 09.12.2017 року.

Хворій проведені клініко-лабораторні обстеження, результати яких не відрізнялись від проведених вище.

УЗД нирок (04.12.2017) Права нирка: розміри не збільшені 11,1х4,9 см, контури рівні, чіткі. Структура паренхіми не змінена, товщина паренхіми 15 мм, форма не змінена, положення звичайне, чашечко-мисочкова система (ЧМС) розширена, не ущільнена, не деформована, містить конкременти діаметром 4,5 мм у чашечці середнього сегмента. Ліва нирка: розміри не збільшені 10,9х5,1 см, контури рівні, чіткі. Структура паренхіми не змінена, товщина паренхіми 16-17 см, форма не змінена. Положення – нефроптоз, ЧМС розширена, не ущільнена, не деформована, не містить конкрементів. Глибина залягання нижнього полюсу – 8,0 см.

05.12.2017 року проведена черезшкірна пункційна біопсія лівої нирки.

Результати патоморфологічного дослідження:

Імунофлюоресцентна мікроскопія (06.12.2017 р.) – Пряме імунофлюоресцентне дослідження з міченими ФІТЦ антитілами до важких ланцюгів імуноглобулінів α, γ і μ, легких ланцюгів імуноглобулінів κ і λ, компонентів комплементу C1q і C3q та фібриногену (всі DACO). У біопсійному матеріалі для імунофлюоресцентного дослідження коркова речовина нирки, яка містить 6 клубочків і 1 артерію.

Клубочки. Виразне мезангіальне та перикапілярне світіння λLC, незначне – kLC, IgG, IgM і C3 (Таблиця І).

Таблиця II. Результати визначення легких ланцюгів імуноглобулінів і сироваткового амілоїду

Тест	Результат	Одиниці виміру	Референтні значення	Метод
Вільні каппа легкі ланцюги	↑ 20,9	mg/l	3.30-19.4	TURB
Вільні лямбда легкі ланцюги	↑ 219	mg/l	5.71-26.3	TURB
Вільні каппа/вільні лямбда ланцюги	↓ 0,10	Співідн.	0.26-1.66	CALC
Сиворотковий амілоїд А	↑ 0,58	mg/dl	<0.5	NEPH

Канальці й інтерстицій. Часто краплі реабсорбції в епітелії проксимальних звивистих каналців. Поодинокі білкові циліндри.

Судини. Помірний інтимальний склероз між часточкової артерії.

Світлова мікроскопія (12.11.2017 р.) Фіксований у нейтральному забуференому формаліні нефробіопсійний матеріал залитий у 1 блок 7x7 мм. Серійні парафінові зрізи забарвлені гематоксиліном і еозином, трихромом у модифікації Зербіно, Шифф-йодною кислотою, конго червоним основним, пікросіріусом та імпрегновані метенаміновим сріблом за Джонсом. У біоптаті коркова і мозкова речовина (1:1). Досліджуваний матеріал містить 15 клубочків.

Клубочки: всі – з переважно мезангіальними та сегментарними/полісегментарними перикапілярними ацелюлярними депозитами. Перикапілярні депозити при імпрегнації сріблом показують субепітеліальні «голки».

При забарвленні конго червоним основним у мезангії й перикапілярно реакція позитивна. *Конго-позитивний матеріал показує яблучно-зелене світіння у поляризованому світлі.*

Канальці й інтерстицій. Гіаліново-крапельні зміни епітелію проксимальних звивистих каналців. Мультифокальна незначна моноклеарна інфільтрація інтерстицію. Тубулярна атрофія й інтерстиціальний фіброз <10%.

Судини. Фокальні депозити конго-позитивного матеріалу в стінці артеріол і між часточкової артерії.

Світлова мікроскопія напівтонких зрізів (12.12.2017). Фіксований у глутаральдегідовому фіксаторі матеріал був залитий в епоксидну смолу (2 блоки). У досліджуваному матеріалі коркова і мозкова речовина нирки. Наявні 5 клубочків.

Клубочки з нерівномірно потовщеною гломерулярною базальною мембраною, виразним накопиченням у мезангії ацелюлярного матеріалу.

Канальці й інтерстицій. Гіаліново-крапельні і жирові зміни епітелію проксимальних звивистих каналців. Поодинокі пінясті клітини в інтерстиції.

У лабораторії SYNLAB (Лайнфельден, Німеччина) були проведені імунологічні дослідження, результати яких підтвердили наявність первинного амілоїдозу та виключили імовірність множинної міеломи (Табл. II)

Пацієнтка повторно перебувала на стаціонарному обстеженні і лікуванні у ДУ «Інститут нефрології АМНУ» з 09.01.2018 по 31.01.2018 року. За результата-

ми проведеного обстеження хворій було встановлено діагноз: Системний AL-амілоїдоз. Хронічна хвороба нирок II ст. (GFR-Epi=89 мл/хв): амілоїдоз нирок. Нефротичний синдром.

За час перебування пацієнтки у стаціонарі добова протеїнурія у межах 7,38-11,08 г, креатинін і сечовина крові у межах нормальних величин, швидкість клубочкової фільтрації – 67-89 мл/хв., загальний білок крові 34,3 – 45,0 г/л, альбумін – 20,5-22,5%.

Пацієнтці проведено 1 курс циклового (за схемою) лікування дексаметазоном 40 мг в/венно крапельно та алкераном (мелфаланом) 14 мг внутрішньо (за схемою), ксипогама 20 мг вранці щоденно, фурасемід 80 мг через день,

Пацієнтці призначено повторні курси лікування дексаметазоном та алкераном.

ОБГОВОРЕННЯ

Первинний ідіопатичний амілоїдоз відносять до AL-амілоїдозу. Клінічна картина первинного амілоїдозу різноманітна з залученням у патологічний процес різноманітних органів і систем. Першими проявами захворювання найчастіше є слабкість і втрата маси тіла, потім з'являється клініка поліорганного ураження з найчастішим ураженням серцево-судинної системи.

Всі органи можуть бути уражені системним амілоїдозом AL, за винятком центральної нервової системи. Найбільш частими симптомами наявності амілоїдозу є астения і задишка, які мало специфічні і можуть пояснювати затримку встановлення діагнозу. Участь органів в системному амілоїдозі AL тепер визначається консенсус-критеріями, які були оновлені на зустрічі Міжнародного товариства амілоїдозу в Римі у 2010 році [3-5].

Залучення серця у патологічний процес присутнє у 90% пацієнтів і у близько 50% пацієнтів з діастолічною серцевою недостатністю на момент постановки діагнозу [6]. Амілоїдне ураження серця є основним фактором прогнозу, так як на його долю припадає близько 75% смертей з-за серцевої недостатності або аритмії [7].

У нашому випадку захворювання розпочалось з появи набряків, від незначних до надто виражених без будь-яких інших клінічних проявів, що обумовило тривалий період від проявів захворювання до звернення за медичною допомогою.

Ураження нирок характеризується персистуючим нефротичним синдромом, гематурія і артеріальна гіпертензія не характерні. У нашої хворої при обстеженні

були виявлені клініко-лабораторні ознаки нефротичного синдрому – набряки, протеїнурія понад 3,5 г на добу, гіпо- і диспротеїнемія, гіперхолестеринемія. У пацієнтки не відзначалась гематурія, артеріальний тиск був низьким.

Діагностичний процес розпочинається з ретельної оцінки клітинних елементів і включає в себе дослідження органів і систем, серологічні аналізи і проведення біопсії (морфологічна верифікація). Інтегральна оцінка всіх зазначених показників дозволяє встановити вірний діагноз [8].

При амілоїдозі не звертають увагу на наявність плеврального випоту, як діагностичного критерію, хоча в статтях зарубіжних дослідників амілоїдоз розглядають як одну з причин появи плеврального випоту. Утворення плеврального випоту пов'язано, у першу чергу, з відкладанням амілоїду у міжклітинних проміжках, у субмезотеліальних лімфатичних судинах. Амілоїдні депозити інгібують резорбцію плевральної рідини, внаслідок чого страждає дренажна функція плеври. У свою чергу, амілоїдні відкладення змінюють секреторну функцію плеври [9]. У нашому випадку плевральний випот визначався на початку захворювання.

Вирішальну роль у діагностиці мають дані гістологічного дослідження з визначенням типу фібрилярних відкладень. Основу тканинних відкладень амілоїду складають амілоїдні фібрили – особливі білкові структури діаметром 5-10 нм і довжиною до 800 нм, що складаються з двох і більше паралельних різноспрямованих філаментів, що утворюють крос-бета-складчасту конформацію [10]. Саме вона визначає специфічну оптичну властивість амілоїду – здатність до подвійного променезаломлення. При мікроскопії забарвлених конго червоним препаратів у поляризованому світлі амілоїд змінює червоний колір на яблучно-зелене свідчення. Виявлення цієї особливості покладено в основу діагностики амілоїдозу.

Лікування амілоїдозу повинно проводитись у спеціалізованих клініках з досвідом лікування таких хворих. Для оцінки ефективності терапії і відповіді на призначену терапію існують клініко-лабораторні критерії з боку нирок – це зниження протеїнурії більш, ніж на 75%, підвищення креатиніну сироватки крові не більше, ніж на 25% [11].

Ще 15 років тому загальна виживаність при амілоїдозі AL була низькою, що було продемонстровано в двох рандомізованих дослідженнях, в яких показано, що комбінація melphalan plus prednisone (MP) має обмежений позитивний ефект із загальною здатністю до виживання протягом 18 місяців у порівнянні з 12 місяцями в пацієнтів, які не отримували ніякого лікування або терапію колхіцином самостійно [12].

В останні роки впроваджуються нові лікарські засоби та оптимізуються схеми терапії первинного амілоїдозу нирок [13-15], що дає певну надію на покращення результатів лікування.

ВИСНОВОК

Аналіз клінічного випадку свідчить, що з метою своєчасної діагностики первинного амілоїдозу нирок необхідно враховувати імовірність його початку з появи набряків та ексудативного плевриту та своєчасно проводити пункційну біопсію нирок з гістохімічним та імунологічним дослідженням біоптата.

ЛІТЕРАТУРА

- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:583–596.
- Баранова ОВ, Коноплева ЕА, Продеус АП, Щербина ЮА. Периодические синдромы. *Трудн. пациент.* 2007;№2:21–25.
- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004. *Am J Hematol.* 2005;79:319–328.
- Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid.* 2010;17(Suppl 1):48–49.
- Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol.* 2011;29:1924–1933.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol.* 1995;32:45–59.
- Pinney JH, Lachmann HJ, Bansal L et al. Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29:674–681.
- Connors LH, Um A., Procaeva T. et al. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Hematol.* 2014;125:681–700.
- Mathews V, Vasudevan AR, Nair S. et al. Primary systemic amyloidosis: pleural involvement with exudative pleural effusion. *J. Assoc Physicians India.* 1996;44:345–346.
- Di Bella G, Pizzino F, Minutoli F et al. The mosaic of the cardiac amyloidosis diagnosis: role of imaging in subtypes and stages of the disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014 Sep 4. [Epub ahead print] (PMID: 25190073).
- Bohne S, Sletten K, Menard R et al. Cleavage of AL amyloid proteins and AL amyloid deposits by cathepsin B, K, and L. *J Pathol.* 2004; 203: 528–537.
- Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:231–239.
- Jaccard A, Comenzo RL, Hari PH, et al. Efficacy of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in treatment-naïve patients with high-risk cardiac AL amyloidosis (Mayo Clinic stage III). *Haematologica.* 2014;99:1479–1485.
- Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched case-control study on 174 patients. *Leukemia.* 2014;28:2311–2316.
- Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica.* 2014;99:743–750

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Іван Катеренчук

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

вул. Шевченка 23, 36011 Полтава, Україна

тел: +380679132987

e-mail: ikaterenchuk@ukr.net

Надіслано: 20.02.2018

Затверджено: 10.04.2018

STRESZCZENIA
ABSTRACT**A DESCRIPTIVE, CROSS-SECTIONAL, POPULATION-BASED STUDY OF MEDICAL AND DEMOGRAPHICAL CHARACTERISTICS OF COPD AMONG KYIV (UKRAINE) POPULATION AS AN INDICATOR OF GENERALIZED TENDENCIES****OPIKOWE, PRZEKROJOWE, POPULACYJNE BADANIE KLINICZNYCH I DEMOGRAFICZNYCH CECH POCHP U MIESZKAŃCÓW KIJOWA (UKRAINA) JAKO WSKAŹNIK OGÓLNYCH TENDENCJI****Vasyl M. Mykhalchuk, Averian G. Vasyliiev**

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION, KYIV, UKRAINE

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the key social and economic issues in the modern pulmonology and public health in general. Despite a tremendous interest in disease diagnostics and treatment as solitary problems of COPD management, epidemiology aspects around COPD prevalence and incidence still require further attention in some of the developing countries, including Ukraine. Modelling and implementation of complex healthcare measures improving quality and accessibility of medical care in patients with COPD is difficult with limited data around COPD prevalence, associated risk factors and comorbidities along with disease socio-medical characteristics in studied Ukrainian population.

The aim: This study is focusing on identification and measuring of COPD prevalence among adult population of Kyiv, Ukraine with clinical and demographical characteristics of COPD diagnosed subset with a particular focus on association of risk factors and comorbidities in diagnosed COPD cohort. This work is a part of the contribution to the research at the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education – “Substantiation of healthcare subsystem management models and strengthening of public health in Ukraine in accordance with the European strategies” (2014–2019, State Registration Number 0115U002160).

Materials and Methods: The study was aiming at the descriptive cross-sectional population-based assessment of the burden of COPD in resident (last 10 years or longer) adult population in Kyiv as the largest urban agglomeration of Ukraine. Interview with standardized questionnaires (COPD Assessment Test™, Modified Medical Research Council dyspnea score (mMRC), American Thoracic Society respiratory symptoms questionnaire), anthropometry, spirometry (with reversibility test according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)) following informed consent and eligibility assessment were conducted during household visits. Household selection was randomized through the two-step cluster sampling. Case definition of COPD corresponded to the GOLD spirometry criteria for COPD diagnosis.

Results: 964 adult subjects completed all study-mandated assessments and were eligible for analysis. Self-reported COPD prevalence was 10.4 per 1000 and prevalence of COPD cases, evaluated with spirometry, was 31.9 per 1000 respectively. Positive relationship of COPD diagnosis was identified with age (≥ 40 y.o.), tobacco smoking, severe alcohol intake, increased BMI (odds ratio, OR 2.10), tuberculosis (OR 32.3, $p < 0.001$), and lower physical activity. Around one third of subjects with COPD diagnosis manifested with comorbidities (predominantly hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and history of pneumonia), with occurrence significantly higher ($p < 0.05$) compared to the rest of the study sample.

Conclusions: Data on point prevalence of COPD in different age groups, frequency of comorbidities, association with key risk factors in adult population in Kyiv may well represent similar tendencies among the rest of urban population across other regions in Ukraine. These study data allow for enhanced modelling of the optimization system for the medical care in COPD patients and further advances around prevention and identification of COPD.

KEY WORDS: prevalence of chronic obstructive pulmonary disease, risk factors for COPD, Ukraine

COLON POLYPS' DETECTION FREQUENCY IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS ON THE BACKGROUND OF NSAIDS THERAPY

CZĘSTOŚĆ WYKRYWANIA POLIPÓW JELITA GRUBEGO U OSÓB W STARSZYM WIEKU STOSUJĄCYCH NLPZ

Andriy M. Bratasyuk, Stepan S. Filip, Vasyl Y. Ploskina

DEPARTMENT OF THERAPY AND FAMILY MEDICINE, FACULTY OF POSTGRADUATE EDUCATION AND PRE-UNIVERSITY TRAINING, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Polyps of the colon are very widespread in the general population (especially in older age groups), which can lead to the development of oncopathology. There is evidence that NSAIDs prevent the formation of colon polyps.

The aim: To conduct a comparative analysis of the frequency of colon polyps detection in patients who regularly receive NSAIDs with patients who take NSAIDs regularly with patients not taking drugs of this group.

Materials and methods: We conducted colonoscopy in 138 elderly and senile patients. 78 (56.52%) patients regularly received NSAIDs more than 5 years and 60 (43.48%) patients denied regular intake of anti-inflammatory drugs. The indications for the colonoscopy were a positive test for hidden blood in stool and the age of the patients. Patients were prescribed NSAIDs because of the presence of concomitant pathology of the cardiovascular and musculoskeletal system.

Results: As a result of our data analysis, we found that colon polyps were detected in 28 (35.89%) patients who regularly received NSAIDs. In patients who did not take NSAIDs colon polyps were detected in 43 (71.67%) cases.

Tubular adenomas occurred most often and accounted for 104 (75.36%) cases of all adenomas, whereas tubulovillous adenomas were found in 12 (8.70%) cases, and villous adenomas – in 9 (6.52%) cases. Tubular adenomas are relatively smaller in size. 73.91% of tubular adenomas were less than 3 cm in size, while only 24.64% of tubulovillous and 15.21% of villous adenomas had dimensions up to 1 cm.

Conclusions: In patients receiving NSAIDs, the incidence of polyps is significantly lower ($p < 0.05$) compared with patients who does not receive NSAIDs. NSAIDs intake reduces the risk of colon polyps development.

KEY WORDS. NSAIDs, adenomatous polyps, colon, colonoscopy.

DIAGNOSTIC VALUE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 AMONG PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ELEVATION AND WITHOUT ELEVATION OF ST SEGMENT

WARTOŚĆ DIAGNOSTYCZNA METALOPROTEINAZY MACIERZY ZEWNĄTRZKOMÓRKOWEJ MMP-9 U PACJENTÓW Z OSTRYM ZESPOŁEM WIEŃCOWYM Z PRZETRWAŁYM, JAK I BEZ PRZETRWAŁEGO UNIESIENIA ODCINKA ST

Eugene V. Sid', Oleksandr S. Kulbachuk

STATE INSTITUTE «ZAPORIZHZHIA MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION OF MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE», ZAPORIZHZHIA, UKRAINE

Introduction: Cardiovascular diseases remain the leading cause of death in Ukraine. One of the most prognostically significant consequences of acute myocardial infarction (AMI) is the development of unfavorable left ventricular remodeling.

Changes in the extracellular collagen matrix of the myocardium occupy a central place in the LV remodeling process after AMI. In a healthy state, the structure and function of the extracellular matrix is maintained by the family of matrix metalloproteinases (MMPs). In his study, D. Kelly et al. showed that MMP-9 may be one of the markers in the risk-stratification of patients with AMI (Kelly D., 2007).

The aim to determine the diagnostic value of matrix metalloproteinase-9 among patients with acute coronary syndrome with elevation and without ST segment elevation.

Material and methods: The results of the study were obtained during the screening of 158 people of comparable age and social status. The patients were examined at the Regional Medical Center for Cardiovascular Diseases of the Zaporizhzhia region in the period from 2015 to 2017.

The patients were grouped according to compliance with the inclusion / exclusion criteria, depending on the presence of persistent ST elevation: the first group included 162 patients with coronary artery disease with acute coronary syndrome (ACS) and persistent elevation of the ST segment (average age 59.2 ± 0.6 years); the second group - 81 patients with IHD with ACS without ST segment elevation (average age 60.3 ± 0.7 years) and a third group - 25 healthy volunteers (average age 57.7 ± 0.9 years).

Immune enzyme analysis. Blood sampling was performed from the ulnar vein and gathered into tubes with 50 mg of EDTA, the samples were centrifuged at 3000 rpm during 15 minutes. The resulting plasma was separated, then immediately frozen and stored at a temperature of at least -24°C until the analysis was performed. The level of MMP-9 in blood plasma was defined by the enzyme immunoassay using standard Human MMP-9 ELISA kits (RayBio, USA) according to the procedure described in the test system manual. The minimum detectable concentration was 10 pg / ml. The analysis was carried out with the help of the enzyme analyzer SUNRISE TS (Austria).

The obtained data are presented as a median and interquartile range of Me [Q25; Q75]. The results of the study were processed by parametric or nonparametric statistics, depending on the nature of the sample distribution. When testing statistical hypotheses, the null hypothesis was rejected at the level of statistical significance (p) below 0.05. We carried out the ROC analysis (ROC-Receiver Operating Characteristic curve); we also calculated the area under the ROC curve (AUC) and its 95% confidence interval (CI), sensitivity (Se) and specificity (Sp). The model was considered adequate with a statistically significant AUC greater than 0.5. Cut off was determined using Youden index J .

Results: The level of MMP-9 was determined during screening. We noted a significant increase in MMP-9 among all patients with ACS compared with the level in the group of practically healthy individuals - $89.7 [74.8; 108.0]$ pg / ml. The highest level of MMP-9 was in the group of patients with ACS with persistent elevation of the ST segment - $5286.9 [4038.1; 6116.8]$ pg / ml and significantly exceeded the level of this parameter in the group of patients with ACS without ST-segment elevation - $1862.4 [1518.4; 2379.4]$ pg / ml, ($p < 0.05$). To determine the diagnostic significance, we performed the ROC analysis. The level of MMP-9 had a statistically significant AUC and was 0.929; 95% CI was from 0.889 to 0.958. With a cut-off point > 3122.9 pg / ml, the sensitivity made up 83.3% and the specificity was 98.8%. This may mean that MMP-9 levels are progressively increasing with the severity of the clinical manifestations. Similar results have been obtained in other studies (Hamed G.M., 2015; Tanindi A., 2011).

Conclusion: The level of MMP-9 is significantly elevated among patients with ACS. High levels of this indicator are closely related to the severity of the disease and the degree of manifestation of ACS, that can be used for adequate distinction of these patients according to the level of severity. Further studies, aimed at detecting the usefulness of MMP-9 to predict recurrent coronary events among patients after acute myocardial infarction, will be promising.

KEY WORDS: matrix metalloproteinase-9, acute coronary syndrome.

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROM

Яна Ю. Гнепа, Іван В. Чопей, Ксенія І. Чубірко, Юрій В. Плоскіна

КАФЕДРА ТЕРАПІЇ ТА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ, ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ ПІДГОТОВКИ,
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

Yana Y. Hnepa, Ivan V. Chopei, Kseniya I. Chubirko, Yuriy V. Ploskina

DEPARTMENT OF THERAPY AND FAMILY MEDICINE, FACULTY OF POSTGRADUATE EDUCATION AND PRE-UNIVERSITY TRAINING,
UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

Вступ: Міжнародний опитувальник EQ-5D розроблений Європейською групою дослідження якості життя для використання в Україні та Росії. Даний опитувальник відноситься до стандартних та ідеально підходить для використання в процесі амбулаторного прийому. Опитувальник EQ-5D використовується для характеристики стану здоров'я та ефективності лікувальних заходів у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Мета: Вивчити якість життя та провести аналіз у пацієнтів з метаболічним синдромом у порівнянні із практично здоровими особами.

Матеріали та методи: Нами обстежено 65 пацієнтів, які було розділено на 2 групи. Група 1 - пацієнти з метаболічним синдромом (35 пацієнтів) та група 2 – практично здорові (30 осіб). Оцінку якості життя даних пацієнтів провели за допомогою опитувальника EQ-5D. Статистична обробка результатів виконувалась за допомогою програмного забезпечення MS Office Excel 2007.

Результати: В результаті проведеного дослідження середній бал якості життя пацієнтів групи 1 становив $10,7 \pm 0,19$ бала ($p = 0,238$), а у осіб контрольної групи даний показник становив $5,6 \pm 0,11$ бала ($p < 0,01$), це довело, що якість життя пацієнтів з метаболічним синдромом достовірно нижча порівняно з контрольною групою. У іншій частині опитувальника, де пацієнти самостійно оцінювали якість свого життя, середня оцінка у групі 1 становила $(39,7 \pm 5,1)$ і була достовірно нижчою за оцінку в контрольній групі – $85,4 \pm 7,6$ ($p < 0,01$).

Висновки: Отже доведено достовірний зв'язок погіршення якості життя у пацієнтів з метаболічним синдромом ($p = 0,238$) у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,01$).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: метаболічний синдром, якість життя, EQ-5D.

KEY WORDS: metabolic syndrome, quality of life, EQ-5D.