



Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego



Pamięci
dra Władysława
Biegańskiego

TOM LXX, 2017, numer 2 część I

Rok założenia 1928

Senat RP ustanowił rok 2017 rokiem Władysława Biegańskiego

International scientific conference
"Current problems of diagnostics and treatment of obesity
and its complications, the role of family doctors in their prevention"

26-27 of April 2017 Uzhhorod, Ukraine

Editors of issue:

Ivan Chohey PhD, professor,
dean of Faculty of Postgraduate Education and Pre-University Training,

Honored doctor Ukraine

Ksenia Chubirko PhD, assistant professor,
Head of Chair of Therapy and Family Medicine

Snizhana Feysa PhD, assistant professor
Chair of Therapy and Family Medicine



Aluna Publishing

Zasady prenumeraty dwumiesięcznika Wiadomości Lekarskie na rok 2017

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 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

Redaktor naczelny

Prof. dr hab. med. Władysław Pierzchała
(SUM Katowice)

Zastępca redaktora naczelnego

Prof. zw. dr hab. med. Aleksander Sieroń
(SUM Katowice)

Redaktorzy wydania:

Ivan Chopey PhD, professor, Uzhhorod, Ukraine
Ksenia Chubirko PhD, assistant professor, Uzhhorod, Ukraine
Snizhana Feysa PhD, assistant professor, Uzhhorod, Ukraine

Redaktor statystyczny

dr n. med. Lesia Rudenko

Rada naukowa

Redaktorzy tematyczni:

Chirurgia

Prof. dr hab. med. Krzysztof Bielecki
(CMKP Warszawa)

Prof. dr hab. med. Stanislav Czudek
(Onkologické Centrum J.G. Mendla Czechy)

Prof. dr hab. med. Marek Rudnicki
(University of Illinois USA)

Choroby wewnętrzne

Prof. dr hab. med. Ryszarda Chazan, pneumonologia i alergologia
(UM Warszawa)

Prof. dr hab. med. Jacek Dubiel, kardiologia
(CM UJ Kraków)

Prof. dr hab. med. Zbigniew Gąsior, kardiologia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Marek Hartleb, gastroenterologia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Jerzy Korewicki, kardiologia
(Instytut Kardiologii Warszawa)

Dr hab. med. Krzysztof Łabuzek, farmakologia kliniczna, diabetologia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Tadeusz Płusa, pneumonologia i alergologia
(WIM Warszawa)

Dr hab. med. Antoni Wystrychowski, nefrologia
(SUM Katowice)

Choroby zakaźne

Prof. dr hab. med. Andrzej Gładysz
(UM Wrocław)

Epidemiologia

Prof. dr hab. med. Jan Zejda
(SUM Katowice)

Neurologia i neurochirurgia

Prof. dr hab. med. Henryk Majchrzak, neurochirurgia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Krystyna Pierzchała, neurologia
(SUM Katowice)

Pediatrica

Prof. dr hab. med. Ewa Małecka-Tendera
(SUM Katowice)

Dr hab. med. Tomasz Szczepański
(SUM Katowice)

Położnictwo i ginekologia

Prof. dr hab. med. Jan Kotarski
(UM Lublin)

Prof. dr hab. med. Andrzej Witek
(SUM Katowice)

Stomatologia

Prof. dr hab. Maria Kleinrok
(UM Lublin)

Polskie Towarzystwo Lekarskie

Prof. dr hab. med. Waldemar Kostewicz
(Prezes ZG PTL)

Prof. dr hab. med. Jerzy Woy-Wojciechowski
(Prezes Honorowy PTL)

Prof. emerytowany dr hab. med. Tadeusz Petelenz
(O. Katowicki PTL)

Koordynator projektu

Agnieszka Rosa
tel. 694 778 068
amarosa@wp.pl

Redakcja zagraniczna

dr n. med. Lesia Rudenko
l.rudenko@wydawnictwo-aluna.pl

Wydawca

Wydawnictwo Aluna
ul. Przesmyckiego 29
05-510 Konstancin-Jeziorna
www.aluna.waw.pl

Prenumerata

prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl
www.wiadomoscilekarskie.pl/prenumerata

Opracowanie graficzne

Grzegorz Sztank www.red-studio.eu
Nakład do 6 tys. egz

© Copyright by Aluna Publishing

Wydanie czasopisma Wiadomości Lekarskie w formie papierowej jest wersją pierwotną (referencyjną). Redakcja wdraża procedurę zabezpieczającą oryginalność prac naukowych oraz przestrzega zasad recenzowania zgodnie z wytycznymi Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Czasopismo indeksowane w:

PubMed/Medline, EBSCO, MNISW (11 pkt),
Index Copernicus, PBL, Scopus

Z przyjemnością informujemy,
że jest już dostępne nowe wydanie
długo oczekiwanej publikacji

**340
stron!**

nowoczesna medycyna uzdrowiskowa

Cena publikacji:

50 zł

(w tym 5% VAT)

autorstwa

prof. Ireny Ponikowskiej

Wydanie drugie, uzupełnione, poprawione i zaktualizowane!

W środku:

- Z dziejów lecznictwa uzdrowiskowego
- Znaczenie lecznictwa uzdrowiskowego we współczesnej medycynie
- Zasady działania zabiegów uzdrowiskowych
- Pierwsze kroki na drodze do uzdrowiska
- Uzdrowiskowe naturalne surowce lecznicze
- Uzdrowiskowe metody lecznicze
- Programy lecznicze oraz zasady łączenia zabiegów balneologicznych i fizykoterapeutycznych
- Wskazania i przeciwwskazania do leczenia uzdrowiskowego
- Wskazówki dla chorych przyjmujących zabiegi balneologiczne
- Wszystko, co należy wiedzieć po zakończonym leczeniu uzdrowiskowym
- Krótki przewodnik po uzdrowiskach polskich
- Spa i wellness w uzdrowisku
- Najważniejsze nazwy i definicje stosowane w medycynie uzdrowiskowej



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 poglądowe 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 PLN 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 przesłać 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 poglądowych – 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 wniosków. 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 przesłać 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 poglądowych 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 odwołanie 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 goshwriting).
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 Research. Wszystkie prace odnoszące się do zwierząt lub ludzi muszą być zgodne z zasadami etyki określanymi 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 przesłać 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 przejęcie 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:

nazwisko 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.Ur. 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>

SPIS TREŚCI

Oleksiy O. Kovalyov, Oleksandr G. Kostyuk, Tetyana V. Tkachuk

PERIPHERAL ARTERIOVENOUS FISTULA AS VASCULAR ACCESS FOR LONG-TERM CHEMOTHERAPY

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ АРТЕРИО-ВЕНОЗНАЯ ФИСТУЛА КАК СОСУДИСТЫЙ ДОСТУП ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

165

Іван В. Чопей, Віталіна В. Івачевська, Ксенія І. Чубірко, Тарас І. Гряділь, Михайло М. Гечко

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗУ

ТА СТЕАТОГЕПАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ З ПРЕДІАБЕТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF COMPLEX TREATMENT OF NONALCOHOLIC STEATONEPHRITIS AND STEATOSIS IN PATIENTS

WITH PRE-DIABETES AND TYPE 2 DIABETES

169

Ірина Е. Заболотна

ПОШИРЕНІСТЬ ОЖИРІННЯ СЕРЕД ДІТЕЙ В УКРАЇНІ. НАДЛИШКОВА МАСА ТІЛА – ФАКТОР РИЗИКУ НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

MORBIDITY RATE OF OBESITY IN CHILDREN IN UKRAINE. OVERWEIGHT AS NONCONTAGIOUS DISEASE RISK FACTOR

174

Olena O. Oshyvalova, Oleg L. Ziukov

CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS AMONG THE POPULATION OF UKRAINE

ПЛОСКОКЛІТИННА КАРЦИНОМА ШКІРИ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

178

Світлана Г. Пузік

РОЛЬ ЗАПАЛЬНИХ БІОМАРКЕРІВ В СТРАТИФІКАЦІЇ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ

THE ROLE OF INFLAMMATORY BIOMARKERS IN CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION

Natalia G. Andriushkova, Nataliia S. Turchyna, Vadym A. Poniatowski, Ludmyla.V. Dolinchuk,

Valentyna V. Melnyk, Volodymyr P. Shyrobokov, Nataliia V. Zakharchenko

THE ROLE OF THE PERSISTENT ENTEROVIRUS INFECTION IN DEVELOPMENT OF ACUTE STROKE

182

Олег Л. Зюков, Володимир А. Гандзюк, Наталія Ю. Кондратюк

КОНЦЕПТУАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО УДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ ПРОФІЛАКТИЧНИХ

МЕДИЧНИХ ОГЛЯДІВ ДОРОСЛОГО НАСЕЛЕННЯ

CONCEPTUAL APPROACHES TO IMPROVE THE SYSTEM OF PREVENTIVE MEDICAL EXAMINATIONS OF THE ADULT POPULATION

187

Marianna Dashko, Orysa Syzon, Iryna Voznyak

EVOLUTION OF SOME INDICATORS OF SYSTEMIC IMMUNITY IN PATIENTS WITH ACNE WHILE USING LASER THERAPY

192

Andriy L. Zagayko, Ganna B. Kravchenko, Viktoriia P. Fylymonenko, Oksana A. Krasilnikova

EFFECT OF APPLE POLYPHENOL CONCENTRATE ON LIPID METABOLISM

IN RATS UNDER EXPERIMENTAL INSULIN RESISTANCE

196

Orysa Syzon, Iryna Voznyak, Marianna Dashko

FEATURES OF SOME CLINICAL EXAMINATION PARAMETERS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

200

Ксенія І. Чубірко

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА КЛІНІЧНОГО ПРОТІКАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ

ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ПРЕДІАБЕТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

THE DIAGNOSTICS AND CLINICAL PATTERN OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

IN PATIENTS WITH PRE-DIABETES AND TYPE 2 DIABETES AND OBESITY

205

L. S. Babinets, K. Yu. Kytsai, Yu. Ya. Kotsaba, I. M. Halabitska, N. A. Melnyk, I. V. Semenova, O. S. Zemlyak

IMPROVEMENT OF THE COMPLEX MEDICAL TREATMENT FOR THE PATIENTS WITH CHRONIC BILIARY PANCREATITIS

208

Віталіна В. Івачевська

ВПЛИВ ДОЗОВАНОГО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА АНТРОПОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ПРЕДІАБЕТУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

IMPACT OF PHYSICAL ACTIVITY ON ANTHROPOMETRIC INDICES IN PATIENTS

WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND PRE-DIABETES OR TYPE 2 DIABETES

213

Olena O. Karlova, Sergei T. Omelchuk, Olena V. Kuzminska, Valentyna V. Melnyk

CHANGES OF LIPIDIC AND THE IMMUNOLOGICAL STATE AT PATIENTS WITH A METABOLIC SYNDROME IN UKRAINE

217

Yaroslav O. Mykhalko, Tetyana V. Duhovych, Pavlo P. Kish

SUSCEPTIBILITY OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE TO FLUOROQUINOLONES AND MACROLIDES IN UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

221

Yurij Y. Prystash

FEATURES OF THE IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PRIMARY TUMORS AND RECURRENCES OF BREAST CANCER AFTER RADICAL TREATMENT

224

Krystyna B. Kvit, Natalia V. Kharchenko

GUT MICROBIOTA CHANGES AS A RISK FACTOR FOR OBESITY

227

Ігор М. Скрипник, Ольга В. Щербак, Ганна С. Маслова

ВПЛИВ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ХАРАКТЕР ПЕРЕБІГУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

THE NONALCOHOLIC STEATONEPATITIS INFLUENCE ON THE COURSE AND PROGRESSION OF ISCHEMIC HEART DISEASE

231

Andriy M. Bratasiuk, Antonina I. Niroda

EFFICIENCY COMPARISON OF TOFACITINIB AND BUDESONID IN TREATMENT OF NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS

236

PERIPHERAL ARTERIOVENOUS FISTULA AS VASCULAR ACCESS FOR LONG-TERM CHEMOTHERAPY

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ АРТЕРИО-ВЕНОЗНАЯ ФИСТУЛА КАК СОСУДИСТЫЙ ДОСТУП ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Oleksiy O. Kovalyov¹, Oleksandr G. Kostyuk², Tetyana V. Tkachuk²

¹ STATE INSTITUTION "ZAPORIZHZHYA MEDICAL ACADEMY OF POST-GRADUATE EDUCATION OF MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE" ZAPORIZHZHYA, UKRAINE

² NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: To provide long-term vascular access in clinical oncology peripheral forearm veins (up to 95% of patients in Ukraine), central venous access and "complete implanted vascular systems" are used most often. Many oncology patients have contraindications to catheterization of superior vena cava. Besides, exploitation of central veins is associated with potential technical and infectious complications.

The aim - to study short-term and long-term results of arteriovenous fistula exploitation as vascular access for continuous anticancer therapy.

Materials and methods: Peripheral venous bed status in 41 oncology patients taking long-term chemotherapy treatment is analyzed in the article. Doppler sonography, morphologic and immune histochemical analyses were used in the study.

Results: Doppler sonography found qualitative and quantitative changes in forearm veins at different time periods after initiation of chemotherapy in the majority of patients. The major morphologic manifestations of venous wall damage were chemical phlebitis, local or extended hardening of venous wall, venous thrombosis and extravasations with necrosis and subsequent paravasal tissue sclerosis. Alternative vascular access created in 12 patients completely met the adequacy criteria (safety, multiple use, longevity, realization of the designed therapy program).

The conclusion was made about inapplicability of forearm veins for long-term administration of cytostatic agents. If it is impossible to use central veins, arteriovenous fistula can become an alternative vascular access.

KEY WORDS: central venous access, peripheral venous access, arteriovenous fistula, chemotherapy.

РЕЗЮМЕ

Вступление: Для обеспечения длительного сосудистого доступа в клинической онкологии наиболее часто используют периферические вены предплечья (в Украине — до 95% больных), центральный венозный доступ и «полностью имплантируемые сосудистые системы». У многих онкологических пациентов имеются противопоказания к катетеризации верхней полой вены, к тому же при эксплуатации центральных вен возможны потенциальные технические и инфекционные осложнения.

Цель исследования - изучить ближайшие и отдаленные результаты эксплуатации артерио-венозной фистулы в качестве сосудистого доступа для длительной противоопухолевой терапии.

Материалы и методы: В статье проведен анализ состояния периферического венозного русла у 41 онкологического больного, получающих длительное лечение химиотерапией. Использованы методы доплерографии, морфологические и иммуногистохимические исследования.

Результаты: Качественные и количественные доплерографические изменения в венах предплечья в различные сроки после начала химиотерапии были обнаружены у большинства пациентов.

Основными морфологическими проявлениями повреждения венозной стенки были химические флебиты, локальное или продолженное склерозирование стенки вены, венозные тромбозы и экстравазации с некрозом и последующим склерозом паравасальных тканей.

У 12 больных сформированный альтернативный сосудистый доступ полностью отвечал критериям адекватности (безопасность, многократное использование, долгосрочность, реализация запланированной лечебной программы).

Выводы: Сделан вывод о непригодности периферических вен предплечья для длительного введения цитостатиков. При отсутствии возможности эксплуатации центральных вен, альтернативным сосудистым доступом может быть артерио-венозная фистула.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: центральный венозный доступ, периферический венозный доступ, артерио-венозная фистула, химиотерапия.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. I, 165-168

INTRODUCTION

Creation of long-functioning vascular access is the mandatory component of antitumor chemotherapy. At present peripheral venous catheters or "complete implanted vascular systems" can be used for this purpose [1].

Multiple puncture of peripheral veins during polychemotherapy inevitably leads to mechanic damage of venous wall and luminal obliteration. High peak concentrations of cytostatic agents during chemotherapy as well as chronic chemically induced activation of venous

endothelium result in its sclerosis. These factors increase the risk of chemotherapeutic agent extravasation and make impractical long-term use of upper extremity veins for administration of cytostatic agents [2].

Complications after continuous use of synthetic external or completely dip venous catheters are neutropenias, thrombocytopenias, coagulopathies, chronic or acute active infections [3,4].

Elaboration of modern vascular access complying requirements of easy application, safety and reliability is an urgent problem nowadays.

Subcutaneous arteriovenous fistula is considered to be an alternative vascular access for chemotherapy delivery. It was suggested by James Cimino and Michael Brescia in 1965 for treatment of patients with end-stage renal disease by means of chronic hemodialysis method. This method had no use in oncology practice till present time.

THE AIM

Objective - to study short-term and long-term results of arteriovenous fistula exploitation as vascular access for continuous anticancer chemotherapy.

MATERIALS AND METHODS

The article presents the analysis of examination, treatment and observation data of 41 patients (23 males and 18 females) with histologically confirmed diagnosis of malignant tumor, undergoing anticancer chemotherapy at Vinnytsia and Zaporizhzhya regional oncology hospitals during 2012-2016.

27 patients receiving chemotherapeutic agents in peripheral forearm veins by puncture method or temporary catheterization with butterfly catheter made the control group. The main group consisted of 14 patients with breast, gastric and colon carcinoma (5 males and 9 females aged 35-58) assigned to long-term adjuvant and palliative chemotherapy using arteriovenous forearm fistula as vascular access.

Depending on fistula formation level there were distal (radiocarpal) arteriovenous fistula (anatomic snuffbox region – in 3 patients, and lower third of the forearm – in 4 patients) and proximal arteriovenous fistula (the middle third of the forearm or the cubital fossa – in 7 patients). In all cases arteriovenous end-to-side anastomosis was used.

In 5 patients arteriovenous fistula was formed before the initiation of therapy while in 9 – in various periods (4-6 months) after its beginning.

The combination of cytostatic agents was used for anticancer chemotherapy according to conventional national standards (CMF, AC, TAC, FOLFOX4, FOLFIRI). By the mechanism of their action on soft tissues and venous endothelium, cytostatic agents belonged to abscessing and irritative chemotherapeutic preparations.

Planning the formation of arteriovenous fistula, anatomic suitability and functional reserve of forearm veins were evaluated. For this purpose duplex Doppler sonography of

neck and upper extremity veins as well as X-ray contrast angiography were performed.

Doppler sonography was done on Lgi PVR/APL device (USA) using 7.2 mHz transducer. Duplex scanning of forearm veins and arteriovenous fistula was done on Acuson x 300 device (Siemens). Qualitative indices (dopplerographic curve pattern, anacrotic and dacrotic waves) and quantitative indices (cross-section area, linear and volumetric blood flow velocity) were studied.

Morphologic analyses were carried out to assess the damaging effect of cytostatic agents of various mechanisms of action on the venous wall status. Biopsy sampling with subsequent morphologic and immune histochemical analyses of forearm veins was performed during placing arteriovenous fistula.

Biopsy material was embedded in paraffin after its fixation in 10% solution of neutral formaline and preparation in ethanol solutions of increasing concentrations. In histologic study specimen staining with haematoxylin-eosin and picrofuschin by van- Gieson was performed. In histochemical analysis Mallory's staining and PAS-reaction were done; CD-34 expression was determined (proliferating epithelium marker). During morphological examination immune morphological, morphometric and statistical methods were used.

Short-term and long-term results of arteriovenous fistula exploitation were assessed as good, satisfactory, and unsatisfactory. For this purpose standard questionnaire EFC11784/XRP6258 adjusted for vascular access evaluation was used.

RESULTS AND DISCUSSION

Qualitative and quantitative dopplerographic changes in forearm veins in various time periods after chemotherapy initiation were found in the majority of patients.

In the course of exploitation, often after 3-4 courses of chemotherapy, thickening of forearm vein wall was observed not only in the site of the puncture but also on rather extended area in the direction of cephalic vein. At the same time decreased vein wall elasticity and decreased diameter of its lumen were registered. There was uneven and tuberos inner contour of the veins. Valvular apparatus of the veins was partially destructed. Calcified hematomas were formed at the puncture sites and in paravasal soft tissues.

Quantitative changes in forearm veins after their exploitation detected by Doppler sonography are given in Table I.

The severity of morphologic damages of venous walls was influenced by the number of chemotherapy courses and their duration, combination of cytostatic agents as well as technical complications during vein exploitation.

The major morphologic manifestations of venous wall damage were chemical phlebitis, local or extended hardening of venous wall, venous thrombosis, extravasations with necrosis and subsequent paravasal tissue sclerosis.

Within the period of 2-4 months after chemotherapy initiation the changes by myoelastosis type were detected

Table I. Quantitative indices of Doppler sonography and Duplex scanning in exploitation of peripheral forearm veins for chemotherapy treatment (n=12)

Blood flow indices	Baseline data	Indices after 6 months
Vascular cross-section area, mm	3.1±0.4	1.9±0.9
TAmx1, cm/c	6.4±2.4	0
FV1, l/min	0.053±0.012	0

in venous wall intima – solution of vascular wall continuity leading to defect formation and disorganized structural alignment of endotheliocytes on the basal membrane. Masson's staining demonstrated that cellular component began to disappear in the vein intima with predominance of collagen bands. Endothelial cell destruction as well as massive foci of damaged endothelium was observed in some patients. The changes described are presented on Fig.1.

Microscopic and immune histochemical changes in muscular membrane of venous wall after 6 months of its exploitation for cytostatic agent infusion are presented on Fig.2.

Thus, the changes in venous intima are indicative of its myoelastosis; hypertrophy and sclerosis developed in the muscular layer while destructive changes and sclerosis – in its outer coat.

The changes indicated that already at early stages of exploitation of peripheral vascular access for cytotoxic chemotherapy, even with no technical complications during puncture and catheterization of the vein, inflammatory and sclerotic changes developed in all three venous coats, recognized as subclinical chemical phlebitis.

Clinical exploitation of peripheral forearm veins after 4 months of chemotherapy was labored in 21 patients (77.8%) and it was impractical in 24 patients (88.9%) after 6 months of chemotherapy.

Among the patients with alternative vascular access 12

had long-functioning fistulas (85.7%). In 2 patients (14.3%) vascular access was unfit for exploitation – one patient developed early thrombosis of the created fistula while the other had inadequate blood flow through the fistula (<5 ml/min) and arterialization of fistula venous segment failed. In those patients temporary vascular access through central vein was used thereafter.

In 12 patients created vascular access completely met the adequacy criteria (safety, multiple use, longevity, realization of designed therapy program). No complications during or after drug injections (extravasation, paravasal hematoma) were noted. Blood access was facilitated due to large diameter of arterialized vein and was achieved without further repeated punctures.

Time of exploitation of functioning arteriovenous fistula was over 12 months. In 6 patients chemotherapy treatment was discontinued because of completion of designed therapy program. Disconnection of arteriovenous fistula was not required. In 6 patients exploitation of arteriovenous fistula was continued until the completion of scheduled treatment protocol.

CONCLUSIONS

Thus, a wide range of complications - from asymptomatic to clinically significant chemical phlebitis, sclerosis and obliterations – leads to the conclusion that forearm veins should not be used for anticancer chemotherapy on the whole. Their exploitation is possible for hydration, administration of antibiotics and monitoring of blood chemistry.

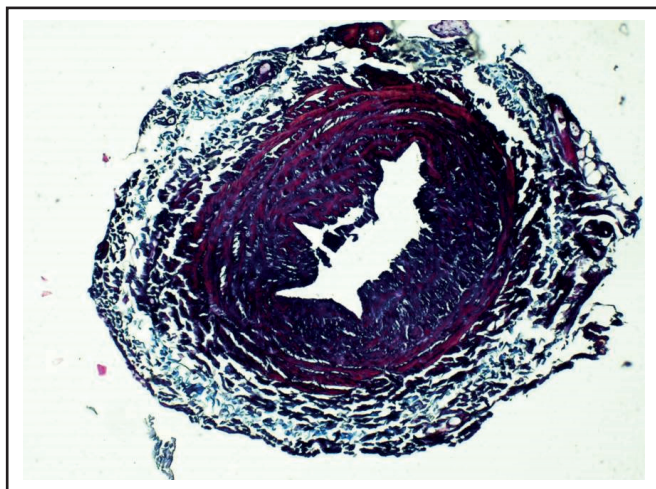


Fig.1. Photomicrograph of cubital vein cross section of oncology patient (The 56-year-old woman, diagnosis: breast cancer T4N1M1 after 4 months of palliative FAC chemotherapy). Masson's staining. Magnification x40. Vein lumen is considerably constricted and obliterated. Fragmentation of endothelial area is seen. There is hypertrophy of vein intima. The bands of collagen predominate instead of endotheliocytes (stained red). Massive foci of necrosis are present.

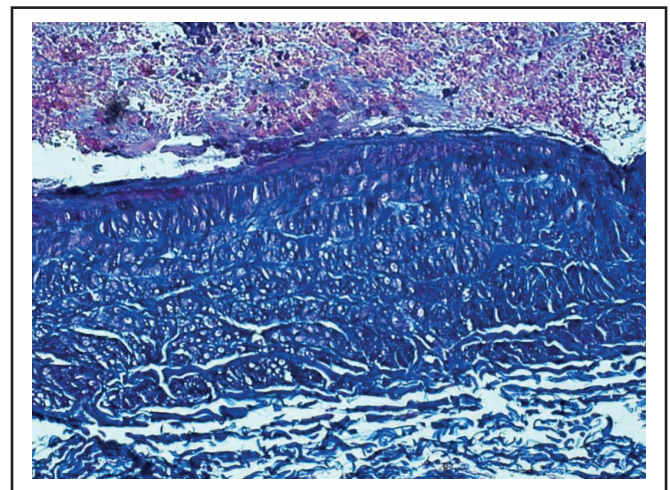


Fig.2. Photomicrograph of longitudinal section of forearm vein (6 months of CMF chemotherapy). Masson's staining. Magnification x100. Hypertrophy of muscular layer, separation of muscular fibers and massive proliferation are seen (stained pink).

In case of contraindications or inapplicability of “complete implanted vascular systems” arteriovenous fistula can be used as an alternative vascular access for long-term systemic chemotherapy in oncology patients.

Name and number of research registration: the paper is a part of the research work at Oncology Department of the State institution “Zaporizhzhya Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine” VN.R. 01.03.08 - 12 “Personification of anticancer therapy in patients with malignant tumors of various localizations”

REFERENCES

1. Treiman S., Silberman H. Chronic venous Assess in Patients with Cancer. *Cancer*. 1993; 72(3): 760-765.
2. Ener RA, Meglahtery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol*. 2004;15(6):858-862.
3. Pascual A. Pathogenesis of catheter-related infections: lessons for new dosing. *Clin. Microbiol. Infect.* 2002. Vol. 8. 256–264.
4. Polderman K. H., Girbes A. R. G. Central venous catheter use. *Intensive Care Med*. 2002. Vol. 28. 18–28.
5. Baarslag H. J., van Beek EJR, Koopman MMW, Reekers JA. Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med*. 2002; 136:865-72.
6. Falk RL, Smith DF. Thrombosis of upper extremity thoracic inlet veins: diagnosis with duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149:677-82.
7. Knudson GJ, Wiedmeyer DA, Erickson SJ, et al. Color doppler sonographic imaging in the assessment of upper-extremity deep venous thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154:399-403.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Tkachuk Tetyana Volodymyrivna,
103a/233, Pirogov str., Vinnytsia, Ukraine
tel. +380-982-972-098
e-mail.: tvlad2103@gmail.com

Nadesłano: 20.03. 2017

Zaakceptowano: 20. 04. 2017

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗУ ТА СТЕАТОГЕПАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ З ПРЕДІАБЕТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF COMPLEX TREATMENT OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AND STEATOSIS IN PATIENTS WITH PRE-DIABETES AND TYPE 2 DIABETES

Іван В. Чопей, Віталіна В. Івачевська, Ксенія І. Чубірко, Тарас І. Гряділь, Михайло М. Гечко

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

РЕЗЮМЕ

Вступ: Робота присвячена оптимізації комплексного лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу.

Мета: Оптимізація діагностики та підвищення ефективності лікування у пацієнтів з неалкогольним стеатозом та стеатогепатитом у поєднанні з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали і методи: Проведено обстеження та лікування 117 хворих на НАЖХП на тлі предіабету та ЦД 2 типу. Вивчено поширеність неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом.

Результати: Доведено, що хворих на НАЖХП та предіабет слід відносити до групи дуже високого кардіоваскулярного ризику. Досліджено особливості вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з НАЖХП на фоні предіабету та цукрового діабету 2 типу.

Доведено, що застосування терапевтичної схеми, яка включає збалансоване харчування з врахуванням добової потреби в білках, жирах та вуглеводах, щоденні 30-хвилинні прогулянки в швидкому темпі, розувастатин 10 мг/д та омега 3-ПНЖК 1000 мг/д й урсодезоксихолеву кислоту 10 мг/кг/д, у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом, сприяє регресії ознак стеатозу.

Висновки: У пацієнтів з НАЖХП та предіабетом доведено наявність дуже високого кардіоваскулярного ризику.

Застосування комплексного лікування, забезпечило регресію ознак стеатозу у 14,29% ($p < 0,05$) пацієнтів, а також вірогідні зміни антропометричних даних, показників ліпідного й вуглеводного обмінів та трансаміназ ($p < 0,05$). У пацієнтів з НАЖХП на тлі ЦД 2 типу вищенаведена терапевтична схема з включенням до неї ситагліптину в дозі 100 мг/д сприяла регресії стеатогепатиту в стеатоз у 25,81% хворих ($p < 0,05$) та покращенню як антропометричних величин, так і показників ліпідного та вуглеводного обмінів ($p < 0,05$).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лікування, неалкогольний стеатоз, неалкогольний стеатогепатит, урсодезоксихолева кислота, ситагліптин.

ABSTRACT

Introduction: Thesis is devoted to the optimization of complex treatment of nonalcoholic steatohepatitis and steatosis in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes by acting on carbohydrate and lipid metabolism as well as providing hepatoprotection.

Aim: Optimization of diagnostics and treatment in patients treatment of nonalcoholic steatohepatitis and steatosis in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes.

Material and methods: Examination and treatment of 117 patients with NAFLD and pre-diabetes and type 2 diabetes was performed.

Results: It has been proved that the use of a therapeutic scheme that includes a balanced diet, taking into account the daily requirement in proteins, fats and carbohydrates, daily 30-minute walks at a brisk pace, rosuvastatin 10 mg/d, omega-3 PUFA 1000 mg/d and ursodeoxycholic acid 10 mg/kg/d in patients with NAFLD and pre-diabetes facilitates regression of signs of steatosis. In patients with NAFLD and type 2 diabetes the above mentioned therapeutic scheme including sitagliptin 100 mg/d promotes regression of steatohepatitis in steatosis.

Conclusions: The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis and liver steatosis in patients with pre-diabetes has been studied. It has been proved that patients with NAFLD and pre-diabetes belong to the group with high cardiovascular risk. The features of metabolic disorders in patients with nonalcoholic fatty liver disease and pre-diabetes or type 2 diabetes were researched.

Differentiated treatment schemes of nonalcoholic steatosis and steatohepatitis in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes have been approved for use.

KEY WORDS: treatment, nonalcoholic steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, ursodeoxycholic acid, sitagliptin.

ВСТУП

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), початковою стадією якої є стеатоз, що може прогресувати в стеатогепатит, в даний час вважається найчастішою причиною хронічних захворювань печінки в багатьох розвинених країнах [1, 2, 3].

Цікаво, що НАЖХП виявляється у пацієнтів з інсулінорезистентністю без ожиріння та без ЦД, а значить – при розвитку в осіб з нормальною вагою може бути предиктором ранніх метаболічних розладів і захворювань [3, 4, 5, 6,]. У ряді робіт показано, що НАЖХП підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) незалежно від інших предикторів і проявів МС і збільшує смертність від них в 1,8 рази [7, 8]. Так, жирова інфільтрація печінки з елементами фіброзу виявляється у 90% пацієнтів з кардіоваскулярною патологією, поширеним атеросклерозом та дисліпідемією [9]. Рекомендацій щодо ведення пацієнтів з НАЖХП, на основі проведення великих рандомізованих контрольованих досліджень, в даний час не існує. Більшість терапевтичних підходів базуються на корекції глікемії та зменшенні інсулінорезистентності, використовуючи препарати, що входять в схеми лікування ЦД 2 типу [10].

Вищенаведене підтверджує актуальність проблеми, а враховуючи ризики, які зумовлює поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу та НАЖХП, спонукає до розробки ефективної схеми лікування неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу на основі вивчення метаболічних порушень.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оптимізація діагностики та підвищення ефективності лікування у пацієнтів з неалкогольним стеатозом та стеатогепатитом у поєднанні з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу.

Завдання дослідження: 1. Дослідити порушення вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на НАЖХП в поєднанні з предіабетом та ЦД 2 типу. 2. З'ясувати рівень кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з НАЖХП на тлі предіабету та цукрового діабету 2 типу. 3. Обґрунтувати та оцінити ефективність комплексного лікування неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Метою першого етапу було вивчити поширеність неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у хворих з предіабетом, уточнити дані щодо поширеності різних форм НАЖХП у хворих з цукровим діабетом 2 типу, а також оцінити інформативність індексу ожиріння печінки для скринінгу стеатозу в порівнянні з даними УЗД. В роботу включено 141 пацієнта з предіабетом (I група) та цукровим діабетом 2 типу (II група).

Відібраних таким чином пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну обстежували на предмет наявності

в них ознак НАЖХП за допомогою ультразвукової діагностики, а також шляхом визначення індексу ожиріння печінки. Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки було підтверджено обома методами у 117 осіб із порушеннями вуглеводного обміну. Цих пацієнтів включено в другий етап дослідження.

Таким чином, пацієнти групи Ia (n=28) в якості гіполіпідемічної терапії приймали розувастатин 10 мг/д в комбінації з омега-3 ПНЖК в дозі 1000 мг/д та урсодезоксихолеву кислоту з розрахунку 10 мг/кг/д.

Пацієнти Ib групи (n=27) склали контрольну групу та, окрім розувастатину, не приймали лікарських засобів, проте дотримувались дієтичних рекомендацій та виконували дозоване фізичне навантаження.

Хворим групи IIa (n=31) до основної терапії метформіном з приводу цукрового діабету 2 типу було додано ситагліптин в дозі 100 мг/д, крім цього вони приймали розувастатин 10 мг/д, омега-3 ПНЖК по 1000 мг/д та урсодезоксихолеву кислоту з розрахунку 10 мг/кг/д.

Пацієнти групи IIb (n=31) приймали метформін 1000 мг/д в якості цукрознижувального препарату та розувастатин 10 мг/д.

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 $p < 0,05$.

Для цього пацієнтів з НАЖХП та предіабетом/ЦД 2 типу було поділено на 2 групи: пацієнти з НАЖХП та предіабетом досліджуваної групи (Ia) та контрольної групи (Ib); пацієнти з НАЖХП та цукровим діабетом 2 типу досліджуваної групи (IIa) та контрольної групи (IIb).

Всі пацієнти з цукровим діабетом 2 типу, які були включені у дослідження, в якості базового препарату отримували метформін в дозі 1000 мг/добу та ситагліптин в дозі 100 мг/д. Хворі з предіабетом гіпоглікемічних препаратів не приймали.

Враховуючи, що урсодезоксихолева кислота є антиапоптозним, цитопротекторним, імуномодуючим та протизапальним агентом, що широко використовується при захворюваннях печінки, в запропоновану комплексну схему лікування НАЖХП включено цей препарат в дозі 10 мг/кг/добу в один прийом за 2 години до нічного сну.

Всі пацієнти, включені в дослідження, приймали розувастатин в дозі 10 мг/д, враховуючи гіпотригліцеридемічні властивості омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), цей препарат включений в комплексне лікування пацієнтів з НАЖХП в дозі 1000 мг/д щодня.

РЕЗУЛЬТАТИ

Неалкогольну жирову хворобу печінки діагностовано у 98,4% хворих на цукровий діабет 2 типу, в тому числі стеатоз зустрічався у 54,84%, а стеатогепатит – у 45,16%. У осіб з предіабетом НАЖХП встановлено у 70,5%, з них у 85,45% – стеатоз та у 14,55% – стеатогепатит ($p < 0,05$). В клінічній картині пацієнтів з НАЖХП переважали такі скарги як метеоризм (у 43,59% хворих), загальна слабкість та біль у правому верхньому квадранті (у 29,9% пацієнтів). Дещо менша кількість хворих скаржилась на дискомфорт в черевній порожнині (28,21%), закрепи (21,37%) та відчуття гіркоти в ротовій порожнині (21,37%).

Визначення індексу ожиріння печінки паралельно з проведенням ультразвукової діагностики дозволило оцінити інформативність методу щодо скринінгу пацієнтів зі стеатозом. Так, у 8,33% пацієнтів дані УЗД підтверджували наявність стеатозу, а згідно індексу ожиріння печінки стеатоз не визначався. При цьому, у 16,27% хворих індекс ожиріння печінки вказував на можливий стеатоз печінки, в той час як ультразвукова діагностика не виявляла жодних змін властивих гепатостеатозу.

Таким чином, НАЖХП діагностовано у 70,5% пацієнтів з предіабетом та у 98,4% хворих на ЦД 2 типу. Причому, серед пацієнтів з предіабетом у 85,45% було встановлено стеатоз і тільки у 14,55% – стеатогепатит. В той час, як серед пацієнтів з ЦД 2 типу частка хворих зі стеатогепатитом була значно більшою – 45,16%, а зі стеатозом – 54,84%.

За результатами оцінки кардіоваскулярного ризику за допомогою Risk calculator (ACC/ANA ASCVD Risk Calculator) виявлено наявність дуже високого ризику у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом – $10,70 \pm 1,07\%$. В той час як у осіб з діагностованим предіабетом та відсутністю ознак НАЖХП кардіоваскулярний ризик склав $4,85 \pm 1,12\%$. Причому, враховуючи той факт, що у таких хворих кардіоваскулярний ризик достовірно нижчий, то саме наявність НАЖХП можна вважати предиктором дуже високого КВР. У хворих на НАЖХП на тлі цукрового діабету 2 типу цей ризик був у 2,5 рази більшим порівняно з хворими на НАЖХП на фоні предіабету та склав $25,05 \pm 3,56\%$ ($p < 0,05$).

Серед пацієнтів всіх груп спостерігалось статистично вірогідне зменшення маси тіла ($p < 0,05$). Однак більш виражену втрату маси тіла було виявлено у пацієнтів з предіабетом та ЦД 2 типу досліджуваних груп ($p < 0,01$). Причому, найбільший відсоток зменшення маси тіла відзначався у пацієнтів з ЦД 2 типу досліджуваної групи, що, ймовірно, зумовлено більшою масою тіла до лікування. Адже середнє значення ІМТ вказувало на ожиріння І ступеню, в той час, як у хворих з предіабетом – на надмірну вагу.

Так, через 12 місяців лікування середній показник ІМТ у пацієнтів з предіабетом досліджуваної групи зменшився на 18,98% ($p < 0,01$), а у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу досліджуваної групи – на 24,52% ($p < 0,05$). В той час, як серед хворих з предіабетом

контрольної групи через 12 місяців спостереження відбулось зменшення середнього показника ІМТ на 10,31% ($p < 0,05$), а серед пацієнтів з цукровим діабетом контрольної групи – на 8,16% ($p < 0,05$).

Отже, доведено більш виражений ефект щодо редукції маси тіла запропонованого комплексного підходу до лікування даної категорії хворих.

Проаналізувавши стан ліпідного обміну пацієнтів, встановлено позитивний ефект від застосування комбінації розувастатину в дозі 10 мг/д з омега-3 ПНЖК в дозі 1000 мг/д як у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом, так і у хворих на НАЖХП та цукровий діабет 2 типу. Через 12 місяців лікування спостерігалась тенденція до покращення показників ліпідного обміну у хворих, які приймали рекомендовану комбінацію ліків. Так, середнє значення показника загального холестерину пацієнтів з НАЖХП та предіабетом досліджуваної групи (група Іа) через 12 місяців лікування зменшилось на 37,96% ($p < 0,01$), показника ліпопротеїдів низької щільності – на 10,90% ($p < 0,01$), ліпопротеїдів дуже низької щільності – на 12,21% ($p < 0,01$), тригліцеридів – на 40,23% ($p < 0,01$), коефіцієнта атерогенності – на 32,78% ($p < 0,01$). Середнє значення рівня ліпопротеїдів збільшилось на 42,19% ($p < 0,01$). При цьому, середнє значення рівня загального холестерину через 12 місяців лікування було достовірно нижчим, ніж середнє значення цього показника у практично здорових осіб ($p < 0,05$), середні значення рівнів ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів та коефіцієнта атерогенності статистично не відрізнялись від відповідних показників осіб контрольної групи ($p > 0,05$).

Серед пацієнтів з НАЖХП та цукровим діабетом 2 типу досліджуваної групи також спостерігалось покращення показників загального холестерину, ліпопротеїдів низької та високої щільності, тригліцеридів та ліпопротеїдів дуже низької щільності (на 11,42% при $p < 0,01$, на 8,84% при $p < 0,05$, на 32,0% при $p < 0,05$, на 33,47% при $p < 0,01$ та на 11,11% при $p < 0,05$ відповідно). Середнє значення коефіцієнта атерогенності через 12 місяців лікування порівняно з вихідними даними зменшилось на 30,63% ($p < 0,01$). Однак середні значення всіх показників ліпідного обміну пацієнтів Іа групи через 12 місяців були достовірно вищими ($p < 0,01$), ніж середні значення відповідних показників практично здорових осіб (група ІІ) ($p < 0,05$).

Зміна таких показників ліпідного обміну як загальний холестерин, ліпопротеїди високої щільності, тригліцериди та коефіцієнт атерогенності за період лікування була більш вираженою у пацієнтів Іа групи порівняно з пацієнтами Іа групи ($p < 0,01$). Зменшення середніх значень ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності у пацієнтів Іа та Іа груп статистично не відрізнялося ($p > 0,05$).

У пацієнтів з НАЖХП та предіабетом контрольної групи (група Іб) спостерігалось зменшення середнього

значення рівня загального холестерину через 12 місяців лікування на 17,60% ($p < 0,01$), тригліцеридів – на 15,31% ($p < 0,05$), а коефіцієнта атерогенності – на 12,13% ($p < 0,01$). Зміна інших показників ліпідного обміну у пацієнтів Іб групи не була статистично достовірною ($p > 0,05$).

У хворих з ЦД 2 типу та НАЖХП контрольної групи (Іб група) виявлено достовірне зменшення середнього значення рівня загального холестерину через 12 місяців лікування на 7,17% ($p < 0,05$), тригліцеридів – на 16,17% ($p < 0,05$), а коефіцієнта атерогенності – на 13,63% ($p < 0,01$). Зміна середніх значень ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності пацієнтів Іб групи не була статистично достовірною ($p > 0,05$). Як у пацієнтів Іб групи, так і у пацієнтів Іб групи середні значення показників ліпідного обміну через 12 місяців лікування були достовірно вищими, ніж середні значення відповідних показників практично здорових осіб (група ІІІ).

Таким чином, доказано ефективність комбінації розувастатину з омега-3 ПНЖК, що проявилось в покращенні показників ліпідного обміну як у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом, так і у пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2 типу порівняно з пацієнтами, які отримували тільки розувастатин. Проте повна корекція ліпідного обміну спостерігалась тільки в групі хворих з НАЖХП та предіабетом порівняно з пацієнтами з ЦД 2 типу. Це вказує на доцільність застосування комбінації розувастатин+омега-3 ПНЖК у пацієнтів з НАЖХП ще на стадії предіабету.

Статистичний аналіз показників вуглеводного обміну демонструє покращення показників у пацієнтів Іа та Іаа груп. Так, середній показник рівня глюкози крові натще у пацієнтів Іа групи через 12 місяців зменшився на 12,19% від вихідного рівня ($p < 0,01$). Середнє значення показника глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів цієї ж групи зменшилось через 12 місяців на 9,15% ($p < 0,05$), а середнє значення індексу НОМА-ІR – на 15,93% ($p < 0,01$).

Статистично достовірної зміни середніх значень показників глюкози крові натще, глікозильованого гемоглобіну та індексу інсулінорезистентності у пацієнтів Іб групи не виявлено ($p > 0,05$).

Серед пацієнтів Іаа групи спостерігалась тенденція до компенсації цукрового діабету 2 типу: середнє значення рівня глюкози крові натще через 12 місяців лікування зменшилось на 24,37% ($p < 0,01$). Середнє значення показника глікозильованого гемоглобіну через 12 місяців зменшилось на 23,05% ($p < 0,01$), а середнє значення індексу НОМА-ІR – на 24,02% ($p < 0,01$).

Серед пацієнтів Іб групи через 12 місяців лікування спостерігалось статистично вірогідне зростання середнього значення індексу НОМА-ІR на 10,69% ($p < 0,05$). Однак середні значення рівня глюкози крові натще та глікозильованого гемоглобіну через 12 місяців лікування вірогідно зменшились на 15,54% та 17,56% відповідно ($p < 0,01$).

ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження підтверджують, що застосування ситагліптину у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу призводить до стимуляції секреції інсуліну і як наслідок – до зниження рівня глікемії після прийому їжі, а також до пригнічення секреції глюкагону, який стимулює процеси гліколізу в печінці [11]. Таким чином, механізм дії ситагліптину дозволяє контролювати і рівень глюкози крові натще, і постпрандіальну глікемію, і глікозильований гемоглобін, тим самим забезпечуючи повний глікемічний контроль.

Отже, ефект від застосування запропонованої терапії у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом або ЦД 2 типу виявився кращим по відношенню до показників вуглеводного обміну у хворих з ЦД 2 типу ($p < 0,01$). Це можна пояснити тим, що пацієнти Іаа групи, на відміну від хворих Іа групи, окрім розувастатину, омега-3 ПНЖК та урсодезоксихолевої кислоти, у складі комплексної терапії отримували також ситагліптин в комбінації з метформіном.

Аналізуючи показники цитолізу у пацієнтів Іа групи через 12 місяців лікування, виявлено зменшення середнього значення активності АЛТ (відносно його вихідного рівня) на 17,03% ($p < 0,05$), а активності АСТ – на 19,71% ($p < 0,05$).

Середнє значення активності АЛТ у пацієнтів Іаа групи через 12 місяців лікування зменшилось на 16,68% ($p < 0,05$), а АСТ – на 17,10% ($p < 0,05$). При цьому середні значення активності АЛТ та АСТ у пацієнтів Іаа групи через 12 місяців лікування статистично не відрізнялись від середніх значень відповідних показників практично здорових осіб ($p > 0,05$). А середні значення активності АЛТ та АСТ у пацієнтів Іаа групи через 12 місяців лікування були достовірно вищими, ніж середні значення активності АЛТ та АСТ у практично здорових осіб ($p < 0,05$).

У пацієнтів Іб групи спостерігалось статистично достовірне збільшення середнього значення активності АЛТ на 17,71% ($p < 0,05$) через 12 місяців лікування. Зміна середніх значень активності АЛТ та АСТ у пацієнтів Іб групи не була статистично достовірною ($p > 0,05$).

Встановлені лабораторні результати застосування запропонованої терапевтичної схеми доводять позитивну динаміку зміни показників трансаміназ, яка була більш значимою у пацієнтів з предіабетом, ніж у осіб, що мали ЦД 2 типу.

Аналіз ультразвукового дослідження печінки показав, що у 14,29% пацієнтів Іаа групи через 12 місяців лікування спостерігалась повна регресія ознак стеатозу ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними. Також зменшувалась кількість пацієнтів зі стеатогепатитом у Іаа групи, проте ці зміни були недостовірними ($p > 0,05$).

Серед пацієнтів Іаа групи відмічено позитивну динаміку, однак повної регресії ознак стеатозу не виявлено у жодного хворого цієї групи. Кількість пацієнтів з стеатогепатитом у Іаа групі зменшилась

через 12 місяців вдвічі ($p < 0,05$). Кількість хворих на стеатоз та стеатогепатит у Іб та ІІб групах під впливом лікування вірогідно не змінилась ($p > 0,05$).

Таким чином, комплексна терапія хворих на стеатоз та стеатогепатит була ефективною як у пацієнтів з предіабетом, так і у пацієнтів з ЦД 2 типу. Слід відмітити більш виражений терапевтичний ефект у групі пацієнтів з предіабетом.

Серед пацієнтів усіх груп через 12 місяців лікування виявлено статистично вірогідне зменшення середнього показника кардіоваскулярного ризику. Однак середні значення показника КВР пацієнтів як Іа групи, так і ІІа групи, які отримували запропоновану програму комплексного лікування, були достовірно нижчим, ніж відповідні показники хворих Іб та ІІб груп ($p < 0,01$).

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з НАЖХП та предіабетом доведено наявність дуже високого кардіоваскулярного ризику ($10,70 \pm 1,07\%$), що є достовірно вищим в порівнянні з хворими на предіабет без НАЖХП ($4,85 \pm 1,12\%$, $p < 0,05$) та дозволяє вважати НАЖХП предиктором кардіоваскулярного ризику. У хворих на НАЖХП на тлі ЦД 2 типу цей ризик був у 2,5 рази більшим ($25,05 \pm 3,56\%$, $p < 0,01$) у порівнянні з хворими на НАЖХП з предіабетом.

Застосування комплексного лікування, яке включало дієтотерапію з розрахунком добового калоражу та збільшенням фізичної активності (щоденні 30-хвилинні прогулянки в швидкому темпі), урсодезоксихолеву кислоту 10 мг/кг/д, розувастатин 10 мг/д, омега 3-ПНЖК 1000 мг/д, у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом забезпечило регресію ознак стеатозу у 14,29% ($p < 0,05$) пацієнтів, а також вірогідні зміни антропометричних даних, показників ліпідного й вуглеводного обмінів та трансаміназ ($p < 0,05$). У пацієнтів з НАЖХП на тлі ЦД 2 типу вищенаведена

терапевтична схема з включенням до неї ситагліптину в дозі 100 мг/д сприяла регресії стеатогепатиту в стеатоз у 25,81% хворих ($p < 0,05$) та покращенню як антропометричних величин, так і показників ліпідного та вуглеводного обмінів ($p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. P. Loria, L.E. Adinolfi, S. Bellentani [et al.], NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis.* 2010. 42(4). 272–282.
2. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Noninvasive Methods of Diagnosing Hepatic Steatosis, *Saudi J Gastroenterol.* 2015. 21(2). 64–70.
3. S. Caldwell, C. Argo, Caldwell S. The Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2010. Vol. 28 (1). 162–168.
4. H. Zhang, C. Gao, L. Fang [et al.], Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2013. 48. 78–87.
5. M.O. Rakoski, A.G. Singal, M.A. Rogers [et al.], Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010. 32. 1211–1221.
6. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes care.* 2012. Vol. 35. Supp. 1.
7. J. Frohlich, A. Al-Sarraf, Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention. *Cardiovasc Pathol.* 2013. 22. 16–18.
8. R.M. Conroy, K. Pyorala, A.P. Fitzgerald [et al.], Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europa: the SCORE project. *Eur. heart J.* 2003. 24. 987–1003.
9. P.E. Marik, J. Varon, Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol.* 2009. 32. 365–372.
10. N.A. Johnson, J. George, Fitness versus fatness: moving beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010. 52. 370–381.
11. A. Neumann, A. Weill, P. Ricordeau [et al.], Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2012. 55. 1953–1962.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Іван В. Чопей

вул. Собранецька, 148,
88017, Ужгород, Україна.
тел.: +38 (0312) 64-22-29
e-mail: Conferencefpo@uzhnu.edu.ua

Nadestano: 20.03.2017

Zaakceptowano: 20.04.2017

ПОШИРЕНІСТЬ ОЖИРІННЯ СЕРЕД ДІТЕЙ В УКРАЇНІ. НАДЛИШКОВА МАСА ТІЛА – ФАКТОР РИЗИКУ НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

MORBIDITY RATE OF OBESITY IN CHILDREN IN UKRAINE. OVERWEIGHT AS NONCONTAGIOUS DISEASE RISK FACTOR

Ірина Е. Заболотна

ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА «НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТА
КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ, КИЇВ, УКРАЇНА

РЕЗЮМЕ

Вступ: Швидке збільшення поширеності ожиріння та надлишкової маси тіла (НМТ), яка в більшості випадків бере свій початок в дитинстві є фактором ризику розвитку найпоширеніших неінфекційних захворювань у дорослих.

Мета: Проаналізувати поширеність ожиріння серед дитячого населення в Україні та провести пілотне дослідження стану здоров'я дітей з надлишковою масою тіла.

Матеріали й методи: Офіційна державна статистика про поширеність ожиріння у дітей та результати скринінгу антропометричних показників, рівнів артеріального тиску, фізичної працездатності та стану здоров'я дітей (хлопчиків – 50, дівчаток – 90, середній вік $15,1 \pm 0,1$ років). Результати оброблені із застосуванням програми Statistica, v. 6.0.

Результати: За останні десятиріччя в Україні значно збільшився рівень поширеності ожиріння серед дітей, особливо у віковій групі 15-17 років. Наслідком недосконалої існуючої системи профілактики, обліку та моніторингу факторів ризику розвитку захворювань в країні є недостатнє виявлення НМТ серед дітей. Діти у яких індекс маси тіла (ІМТ) вищий за норму мають ризик зниження працездатності у 5,2 рази (відношення шансів, ВШ = 5,2, ДІ95%: 1,7-10,6). Такі діти мають більший ризик розвитку хвороб органів дихання (ВШ = 8,1; ДІ95%: 3,9-13,6) та алергічних дерматитів (ВШ = 7,7; ДІ95%: 3,7-12,9). Відносний ризик артеріальної гіпертензії серед таких дітей становить $3,46 \pm 0,3$ (95%ДІ: 2,0-5,9).

Висновки: За прогнозними даними ситуація щодо збільшення рівнів поширеності ожиріння у дітей в Україні є несприятливою. Запровадження на рівні первинної ланки надання медичної допомоги заходів з виявлення дітей з НМТ, їх обліку та моніторингу за станом їх здоров'я з врахуванням ризиків розвитку захворювань сприятиме покращенню профілактики ожиріння та попередженню розвитку аліментарно-асоційованих захворювань.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ожиріння, надлишкова маса тіла, діти, профілактика.

ABSTRACT

Introduction: The upsurge of prevalence rate of obesity and overweight that in the majority of cases traces back to childhood is a risk factor of the most common noncontagious diseases in adults.

The aim: The aim was to analyze prevalence of obesity in children in Ukraine and to conduct the pilot study of medical condition of overweight children.

Materials and methods: Official state statistics of prevalence rate of obesity in kids and screening data of anthropometric characteristics, arterial tension levels, physical performance decrement and medical condition of children (boys – 50, girls – 90, average age – $15,1 \pm 0,1$ years) was used in research. Data calculation performed by Statistica v. 6.0 software.

Results: Over the past few decades, the morbidity rate of obesity in children in Ukraine has greatly increased, especially in year class 15-17. Insufficient diagnosis of obesity in children is the consequence of the inadequacy of the existing system of preventive care and monitoring survey of disease risk factors. Children with body mass index (BMI) above normal have a risk of work decrement in 5,2 times (odds ratio, OR=5,2, CI95%: 1,7-10,6). Such children have higher risk of development of the diseases of the respiratory system (OR=8,1; CI95%: 3,9-13,6) and allergic dermatitis (OR=7,7; CI95%: 3,7-12,9). The odds ratio of arterial hypertension in such children is equal to $3,46 \pm 0,3$ (95%CI: 2,0-5,9).

Conclusions: According to prediction calculations, the situation with the increase of prevalence rate of obesity in children in Ukraine is unfavorable. The introduction of measures aimed at finding children with obesity, their registration and monitoring of patients' health with due regard to disease risk factors at the primary care level would conduce to improving prevention of obesity and prevention of alimentary diseases progression.

KEY WORDS: obesity, overweight, children, preventive care.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. I, 174-177

ВСТУП

Надлишкова маса тіла (НМТ) є однією з ключових проблем 21 століття, а ожиріння визнано новою хронічною неінфекційною епідемією. У всьому світі відзначається

катастрофічно швидке збільшення числа осіб, які страждають на ожиріння або на НМТ, не тільки серед дорослого населення, а й серед дітей. У 2014 році 41 мільйон дітей у віці до 5 років страждали надмірною масою або ожирінням [1].

Таблиця 1. Поширеність ожиріння серед дитячого населення України віком 0-17 років включно на 1000 дітей відповідного віку, 2011–2015 рр.

Найменування областей	Поширеність ожиріння / роки					Приріст 2015/2011, %
	2011	2012	2013	2014	2015	
Україна	14,11	14,41	14,34	13,6	13,5	-4,32
Автономна Республіка Крим	16,03	16,12	16,15	-	-	
Вінницька	26,79	27,24	27,58	27,71	28,45	6,20
Волинська	9,58	9,77	10,04	9,99	9,75	1,77
Дніпропетровська	9,6	10,08	10,5	10,2	10,18	6,04
Донецька	14,7	14,96	15,6	7,29	14,88	1,22
Житомирська	16,3	17,92	18,99	19,35	19,05	16,87
Закарпатська	11,5	12,05	12,91	13,63	13,91	20,96
Запорізька	11,3	11,81	11,44	12,5	9,86	-12,74
Івано-Франківська	12,3	13,2	13,45	13,84	14,28	16,10
Київська	22,42	22,09	21,99	22,1	22,61	0,85
Кіровоградська	17,28	19,67	18,02	18,2	17,74	2,66
Луганська	6,88	7,04	7,52	2,85	6,47	-5,96
Львівська	10,94	11,16	11,73	12,28	12,9	17,92
Миколаївська	16,85	15,8	9,72	8,61	9,35	-44,51
Одеська	10,28	10,36	9,96	9,42	8,71	-15,27
Полтавська	11,78	11,94	10,87	11,81	12,26	4,07
Рівненська	12,8	14,29	14,44	15,33	15,82	23,59
Сумська	11,75	12,29	12,38	12,12	12,48	6,21
Тернопільська	18,67	19,03	19,96	20,35	21,04	12,69
Харківська	17,04	16,44	16,07	16,89	15	-11,97
Херсонська	14,78	15,58	14,54	14,06	14,82	0,27
Хмельницька	15,89	15,69	16,36	16,19	16,03	0,88
Черкаська	21,69	21,15	18,34	19,62	19,53	-9,96
Чернівецька	14,44	16,04	16,79	16,5	17,14	18,70
Чернігівська	16,67	16,76	17,61	17,24	17,35	4,08
м. Київ	12,4	12,29	12,65	12,93	12,73	2,66
м. Севастополь	5,22	3,71	3,02	-	-	

Дитяче ожиріння тягне за собою як короточасні, так і довгострокові несприятливі наслідки для фізичного і психосоціального здоров'я. Надлишкова маса тіла, яка в більшості випадків бере свій початок в дитинстві закономірно призводить до розвитку серцево-судинної патології, цукрового діабету 2 типу, захворювань суглобів, безпліддя, жирового гепатозу, гіперурикемії, зловиясних новоутворень, захворювань, що супроводжується гіпоксією (апное, астма), і інших захворювань [2]. Рівні поширеності ожиріння серед дитячого населення України мають регіональні особливості, що певною мірою пов'язано з їх соціально-економічними характеристиками [3]. Планування та організація профілактичної роботи, спрямованої на запобігання розвитку ожиріння серед дітей не можливі без врахування поширеності ожиріння серед дитячого населення на рівні регіону та вивчення аналізу і прогнозних тенденцій, а також без врахування ризиків розвитку захворювань серед дитячого населення асоційованих з НМТ.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою роботи був аналіз поширеності ожиріння серед дитячого населення в Україні та проведення пілотного дослідження стану здоров'я дітей з надлишковою масою тіла.

МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ

Поширеність ожиріння серед дитячого населення України вивчена за офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ України протягом 2002-2014 років. Одномоментним скринінговим випадковим методом проведено пілотне обстеження 140 дітей віком 13-16 років (хлопчиків – 50, середній вік $15,0 \pm 0,1$ років, дівчаток – 90, середній вік $15,1 \pm 0,1$ років) на базі Чернівецької міської гімназії № 1 та № 5 у яких вивчено стан здоров'я та рівень фізичної працездатності за пробою Руф'є, проведено антропометричне обстеження, вимірювання рівня артеріального тиску. Результати оброблені із

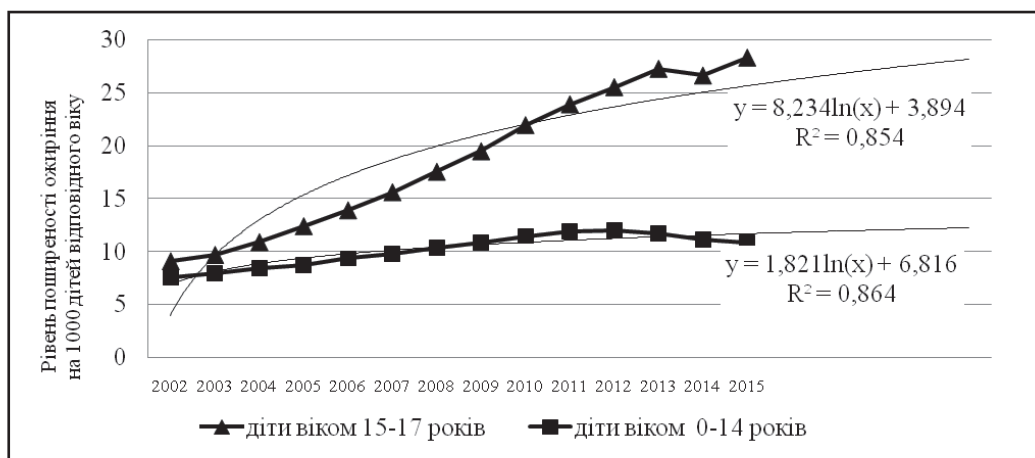


Рис. 1. Динаміка поширеності ожиріння у дітей з прогнозом до 2020 р.

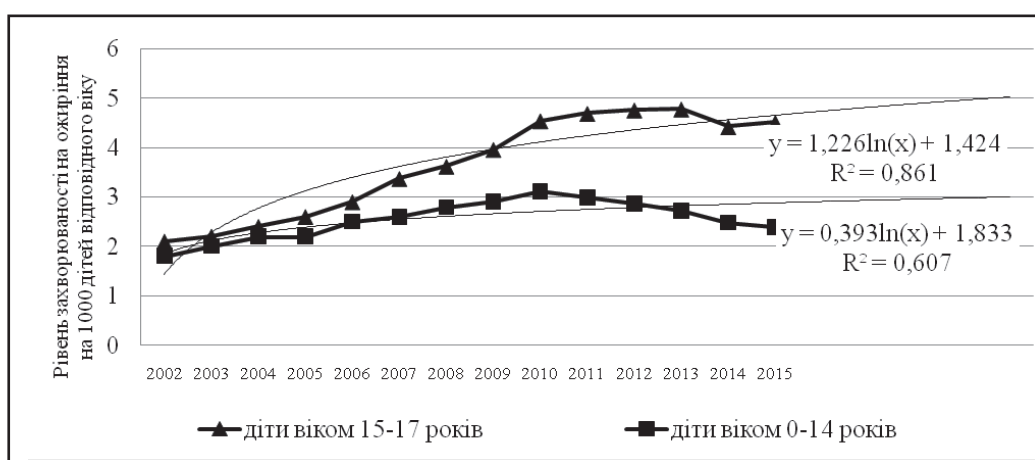


Рис. 2. Динаміка первинної захворюваності дітей на ожиріння з прогнозом до 2020 р.

застосуванням пакету програм Statistica, версія 6.0. Для оцінки прогнозних тенденцій використано регресійний аналіз на основі якого побудовано математичні моделі динамічних змін показників поширеності та захворюваності з логарифмічною апроксимацією.

РЕЗУЛЬТАТИ

В Україні за даними офіційної статистики 2015 року у віковій структурі хворих на ожиріння частка дітей становить 19,3% (zareєстровано хворих на ожиріння серед населення України – 532533 осіб, з них дітей віком 0-17 років – 102796 осіб). При аналізі динаміки поширеності ожиріння а також рівнів захворюваності на ожиріння серед дитячого населення України упродовж останніх десятиріч встановлено значне збільшення рівнів цих показників, як серед всього дитячого населення так і в різних вікових його групах. Найбільші темпи приросту спостерігаються у віковій групі 15-17 років (рис.1, рис.2).

При аналізі регіональних особливостей рівня поширеності ожиріння у дітей за 2011-2015 рр. виявлені значні варіабельності регіональних показників, зокрема, значне зменшення поширеності ожиріння серед дитячого населення Миколаївської, Запорізької

та Харківської областей, та високий приріст цього показника у Житомирській, Закарпатській, Івано-Франківській, Львівській, Рівненській, Тернопільській та Чернівецькій областях (табл. 1.).

Прогнози щодо зміни показників побудовано на 5 років з одиницею періоду – календарний рік. Подані математичні моделі мають достатню надійність ліній тренду про що свідчать показники вірогідності апроксимації (R^2 -квадрат) й можуть використовуватися для обґрунтування підходу до короткострокового прогнозування.

Проведене нами скринінгове обстеження дітей показало, що у цілому, фізичний розвиток школярів відповідав середньому відносно віку. У хлопчиків середня маса тіла становила $63,5 \pm 1,5$ кг (25-75 центилі), довжина тіла $175,7 \pm 1,2$ см (75-90 центилі), що дещо вище за середній рівень, окружність грудної клітки $84 \pm 1,0$ см (25-75 центилі). У дівчаток, на відміну від хлопчиків, середня маса тіла була дещо вища ніж середній показник – $58,3 \pm 1,8$ кг (75-90 центилі), зріст та окружність грудної клітки в межах 25-75 перцентильного коридору ($164,6 \pm 0,7$ см та $82,8 \pm 1,0$ см відповідно).

Не дивлячись на те, що в середньому показники фізичного розвитку дітей, зокрема росту та маси тіла,

були в межах середніх величин, серед підлітків було виявлено 8,6% дітей з НМТ. Частка дітей з ожирінням становила 2,1%, що за рівнем поширеності (21,4 на 1000 дітей віком 15 років) відповідає регіональному показнику поширеності ожиріння серед дітей вікової групи 15-17 років (24,19 на 1000 дітей за даними 2014 року). Проведення функціональної проби Руф'є показало середній рівень фізичної працездатності школярів. Хороший рівень мали 9% підлітків, середній – 62%, задовільний – 24%, поганий – 5%. Нами встановлено, що діти у яких індекс маси тіла (ІМТ) вищий за норму мають ризик зниження працездатності у 5,2 рази вищий порівно з дітьми з нормальним показником ІМТ (відношення шансів, ВШ = 5,2, ДІ95%: 1,7-10,6). Крім того, такі діти мають більший ризик розвитку хвороб органів дихання (ВШ = 8,1; ДІ95%: 3,9-13,6) та алергічних дерматитів (ВШ = 7,7; ДІ95%: 3,7-12,9). Відносний ризик артеріальної гіпертензії серед дітей у яких ІМТ більший ніж 24,5кг/м2 становить $3,46 \pm 0,3$ (95%ДІ: 2,0-5,9).

ОБГОВОРЕННЯ

Встановлені відмінності у показниках поширеності ожиріння серед дитячого населення в регіональному аспекті співпадають із сучасними даними, які свідчать про існування суттєвих відмінностей у показниках поширеності НМТ та ожиріння серед населення як між країнами, так й між внутрішніми соціально-економічними групами країн [4]. Ці відмінності можуть бути пов'язані із соціально-культурними детермінантами та їх впливом на спосіб життя дітей та сімей в яких вони виховуються, що треба враховувати при плануванні профілактичних втручань.

Встановлена тенденція щодо збільшення поширеності ожиріння серед дитячого населення країни, особливо у віковій групі 15-17 років, свідчить про несприятливу ситуацію за прогнозними даними. На сьогоднішній день НМТ у дітей і підлітків часто діагностується пізно, залишаються недостатньо вивченими предиктори розвитку ожиріння та асоційованих з ним порушень у стані здоров'я в майбутньому. Недостатня діагностика НМТ у дітей пов'язана з недосконалістю існуючої системи профілактики аліментарно-залежних захворювань, відсутністю уніфікованих та стандартизованих програм раннього виявлення НМТ у дітей та пов'язаних з нею порушень у стані здоров'я та організації медичного спостереження за такими дітьми. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває запровадження на рівні первинної ланки надання медичної допомоги дитячому населенню заходів з раннього виявлення дітей з НМТ, їх обліку та моніторингу за станом їх здоров'я з врахуванням ризиків розвитку захворювань.

Важливими профілактичними заходами щодо вирішення даної проблеми відповідно сучасній стратегії є проведення вивчення середовища де знаходиться дитина та способу життя сімей де виховуються діти, статистика стану здоров'я дітей з НМТ з подальшою організацією корекційних профілактичних та лікувальних впливів із застосуванням оздоровчих технологій на спосіб життя та стан здоров'я дітей [5].

ВИСНОВКИ

За прогнозними даними ситуація щодо збільшення рівнів поширеності ожиріння у дітей в Україні є несприятливою. Проте, статистика НМТ, яка є преморбідним станом ожиріння та фактором ризику розвитку соціально значимих неінфекційних захворювань не відома. Раннє виявлення дітей з НМТ, їх облік та моніторинг за станом їх здоров'я з врахуванням ризиків розвитку захворювань сприятиме покращенню профілактики ожиріння та попередженню розвитку аліментарно-асоційованих захворювань як у дітей, так і у дорослих.

Робота виконана на етапі виконання магістерської роботи (2013-2015 рр.) в рамках НДР «Особливості морфофункціонального стану системи кровообігу у дітей. Скринінгові методи його оцінки. Фактори ризику формування серцево-судинної патології» (№ держреєстрації 0112U003544), Буковинський державний медичний університет та на етапі здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 «Медицина» в рамках НДР «Розробка моделі організації багатофакторної профілактики та управління якістю медичної допомоги при окремих хронічних неінфекційних захворюваннях прикріпленого населення» (№ держреєстрації 011U002118), Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Report of the commission on ending childhood obesity. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2016 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204176/1/9789241510066_eng.pdf.
2. Prioritizing areas for action in the field of population-based prevention of childhood obesity: a set of tools for Member States to determine and identify priority areas for action: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2010, 90 c.
3. Скирда І. Ю. та ін., Ожиріння в дитячому віці. Статистична оцінка поширеності в Україні: регіональний аспект. Гастроентерологія, 2016, №1 (59), 8-14.
4. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response / edited by F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein. – WHO Library Cataloguing in Publication Data, 2010, 408 p.
5. Population-based prevention strategies for childhood obesity: report of a WHO forum and technical meeting, Geneva, 15-17 December 2009. Geneva, World Health Organization, 2010, 40 p.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Заболотна Ірина Едуардівна

проспект Григоренка Петра, буд. 36, кв. 435,
02140, м. Київ, Україна.
тел. +380507071551
e-mail: zirka2404@mail.ru

Nadeslano: 20. 03. 2017

Zaakceptowano: 20. 04. 2017

CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS AMONG THE POPULATION OF UKRAINE

ПЛОСКОКЛІТИННА КАРЦИНОМА ШКІРИ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

Olena O. Oshyvalova^{1,2}, Oleg L. Ziukov¹

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: In the structure of malignant skin neoplasms, the tumours of epithelial origin take the first place, among them the prevalence of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is about 20%.

The aim of the work involves the analysis of cSCC epidemiological features among the contingent of the State Scientific Institution "Scientific and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration (SIS) over 2005-2014 (Ukraine, Kyiv).

Material and methods: For retrospective epidemiological analysis there was used identifying information of patients with cSCC of the contingent of SIS over 2005-2014 in comparison with the data on patients with cSCC of Kyiv city and Kyiv region over the same period of time.

Results: The morbidity rate of cSCC among the contingent of SIS in 2005-2014 increased from 6.7 per 100,000 people to 37.1 per 100,000 people. Among men it increased from 8.2 per 100,000 people to 59.2 per 100,000 people, and among women – from 6.6 per 100,000 people to 19.2 per 100,000 people. Among the contingent of SIS the highest incidence both in men and women was observed in the age group of 85 and upwards; among men it was 115.2 per 100,000 people, and among women – 112.0 per 100,000 people.

Conclusions: The morbidity rate of cSCC among the contingent of SIS in 2005-2014 was significantly higher ($p < 0.05$) than the morbidity rate among the population of Kyiv city and Kyiv region over the same period of time, with the prevalence of patients aged 85 and upwards, both men and women.

KEY WORDS: cutaneous squamous cell carcinoma, incidence, mortality, tumour localization, disease progression.

РЕЗЮМЕ

Вступ: В структурі захворюваності злоякісними новоутвореннями шкіри перше місце займають пухлини епітеліального походження, із них відсоток плоскоклітинного раку шкіри (ПКРШ) складає близько 20%.

Мета: Мета роботи полягала в проведенні аналізу епідеміологічних особливостей ПКРШ серед прикріпленого контингенту Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (Україна, Київ) (надалі ДНУ).

Матеріал та методи: Для ретроспективного епідеміологічного аналізу було використано персоналізовані дані хворих на ПКРШ 2005-2014 років контингенту ДНУ в порівнянні із даними хворих ПКРШ м. Києва та Київської обл. за аналогічний період часу.

Результати: Показник захворюваності ПКРШ серед контингенту ДНУ в 2005-2014 р. зріс від 6,7 на 100 тис.нас. до 37,1 на 100 тис.нас., при цьому серед чоловіків – зріс від 8,2 на 100 тис.відпов.нас. до 59,2 на 100 тис.відпов.нас., а серед жінок – від 6,6 на 100 тис.відпов.нас. до 19,2 на 100 тис.відпов.нас. Серед контингенту ДНУ найвищий рівень захворюваності і у чоловіків, і у жінок припадав на вікову категорію 85 років і старші: показник серед чоловіків склав 115,2 на 100 тис.відпов.нас., а серед жінок – 112,0 на 100 тис.відпов.нас.

Висновки: Рівень захворюваності ПКРШ серед контингенту ДНУ в 2005-2014 р. був достовірно ($p < 0,05$) вищий рівня захворюваності населення м. Києва та Київської області за аналогічний період, з перевагою хворих вікової категорії 85 років і старші, як серед чоловіків так і жінок.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: плоскоклітинний рак шкіри, захворюваність, смертність, локалізація, прогресування.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. I, 178-181

INTRODUCTION

Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is a malignant epithelial tumour of the skin and mucous membranes, which develops from keratinocytes and amounts to 20% of non-melanoma skin carcinoma (NMSC); it is a risk of death due to its ability to metastasize [1]. In Australia, where the highest rate of NMSC has been recorded, the overall incidence rate

of cSCC in 2002 was estimated to be 387 cases per 100,000 people [2]. In the United States of America (USA), estimates from national population-based data sources reported that 2.2 million persons were treated for NMSC in 2006 of which roughly 600,000 cases were cSCC [3]. A systematic review of 19 studies examining incidence trends of cSCC in European white populations showed a marked geographic

variation with the highest incidence rates in South Wales, United Kingdom (UK) (31.7 per 100,000 person-years) and Switzerland (28.9 per 100,000 person-years) and the lowest in Croatia (8.9 per 100,000 person-years) [4].

Modern publications on cSCC include different data, as they are based either on wide-ranging epidemiological findings or on findings of separate institutions [5,6]. It is known that cSCC occurs on the areas of the skin that have long been under the influence of excessive sun exposure, which is why the frequency of cSCC increases dramatically with age [7]. In 90% of cases the tumour develops on the skin of head and neck, dorsal surface of hands and forearms. cSCC is more often observed in patients working under the open sky [8]. Moreover, artificial source of ultraviolet light such as PUVA therapy and solarium are also involved in the pathogenesis of cSCC [9]. Genetic factors are crucial for facilitating the role of environmental factors. The skin of photo types I and II is more sensitive to chronic exposure to ultraviolet radiation [10]. Inflammation and disorders of the immune system, association with human papilloma virus play a certain role in the development and progression of squamous cell skin cancer [11,12]. Early diagnosis of cSCC is based on timely detection of the first clinical symptoms of the tumour and applying special diagnostic methods required for the diagnosis of malignant tumour of the skin, as well as choice of treatment as soon as possible [13].

The problem of skin cancer remains urgent in Ukraine and requires improvement in early diagnosis, creating a complex program of diagnostics, treatment and prevention of this group of malignancies, as well as development of educational programmes for the population.

According to updated information of the National Cancer Registry of Ukraine (NCRU) in 2014 there were registered 135,307 of new cases of malignancies; total morbidity rate of malignancies was 372.4 per 100,000 people, including 388.1 in men and 358.8 in women [14]. The largest share in the structure of tumours among the manhood of Ukraine belonged to cancer of lung, prostate, skin, stomach and colon (totally 57.4%), in women – cancer of breast, skin, uterus and cervix, colorectal cancer (58.8%) (Figure 1).

In the group of men aged 30-54 there prevailed cancer of lung, skin and stomach (29.4%); in women – cancer of breast, cervix and uterus (49.9%). In older age groups there were most cases of cancer of lung, prostate and skin – totally 39.0% of all cancer diseases (in age group of 55-74) and 46.7% (in age group of 75+) [14]. In the group of women of 55-74 there prevailed cancer of breast, skin and uterine (43.0%); in age group of 75+ – breast cancer, skin and segmented intestine (45.9%) [14].

A large share in the structure of morbidity among the population of Ukraine had NMCS with cSCC on the second place. In 2014 the number of new cases of cSCC among the population of Ukraine was 15,504, including 6,528 (10.0%) among men and 8,976 (12.8%) among women. Standardized morbidity ratio was 21.9 per 100,000 people (among men – 25.0 per 100,000 people; among women – 20.3 per 100,000 people) [14]. In 2014 there were 420 deaths from NMCS, including 238 men and 182 women. Standardized mortality ratio was 0.5 per 100,000 people (in men – 0.9 per 100,000

people and in women – 0.3 per 100,000 people) [14].

The analysis of cSCC epidemiological features among the population of Ukraine has not been conducted until today. The presented analysis is the first publication on cSCC among the population of Ukraine for 2005-2014.

THE AIM

The aim of the work involves the analysis of cSCC epidemiological features among the contingent of the State Institution of Science “Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine” of the State Administration (Ukraine, Kyiv) (hereinafter the contingent of SIS) for further improvement of preventive services at primary and secondary levels of healthcare delivery for dermato-oncologic patients.

MATERIAL AND METHODS

The basis for studying cSCC in the contingent of SIS by age and gender parameters is identifying information of patients with cSCC that has been accumulated in the database of the institution since 1996. For retrospective epidemiological analysis there was used data on 2005-2014. The obtained data were compared with corresponding figures in patients with cSCC of Kyiv city and Kyiv region due to single regional index of solar insolation and representative data on age and gender composition of the population.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the data of NCRU for 2005-2014 among the population of Ukraine there were registered 34,394 cases of first diagnosed cSCC. For the period of 2005-2014 among the population of Kyiv there were first diagnosed 525 cases of cSCC, including 282 (53.7%) cases in men and 243 (46.3%) cases in women. For the same period of time among the population of Kyiv region there were registered 1,042 cases of first diagnosed cSCC, including 449 (43.1%) cases in men and 593 (56.9%) cases in women. For the stated period of time among the contingent of SIS 55 patients were reported to have newly diagnosed cSCC, including 33 (60%) men and 22 (40%) women.

The morbidity rate of cSCC among the population of Kyiv in 2005-2014 tended to increase from 0.91 per 100,000 people (2005) to 2.97 per 100,000 people (2014). Among men it increased from 0.98 per 100,000 people (2005) to 3.72 per 100,000 people (2014), and among women – from 0.85 per 100,000 people (2005) to 2.3 per 100,000 people (2014) (Figure 2).

The morbidity rate of cSCC among the population of Kyiv region in 2005-2014 tended to decrease from 6.3 per 100,000 people (2005) to 4.8 per 100,000 people (2014). Among men it decreased from 5.9 per 100,000 people (2005) to 4.8 per 100,000 people (2014), and among women – from 6.6 per 100,000 people (2005) to 4.8 per 100,000 people (2014) (Figure 2).

The morbidity rate of cSCC among the contingent of SIS in 2005-2014 according to the trend line ($R^2=0.312$) tended to increase from 6.7 per 100,000 people (2005) to 37.1 per 100,000 people (2014).

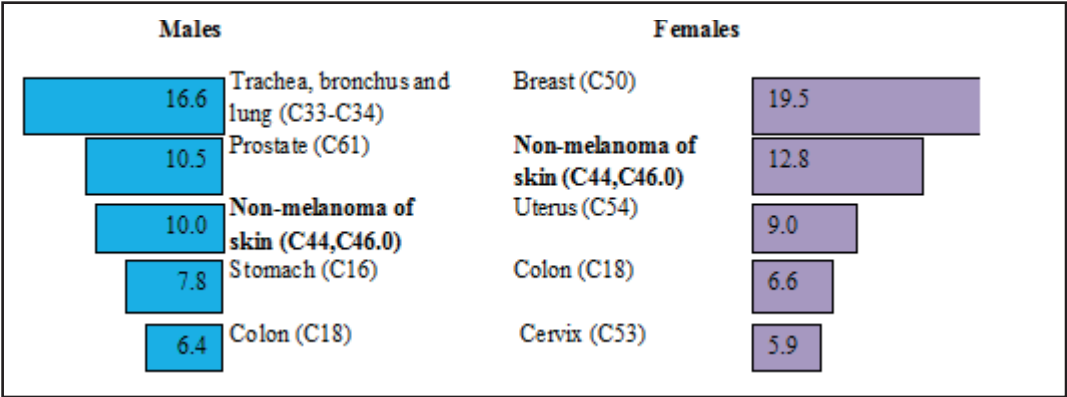


Fig. 1. The relative frequency of 5 leading cancer sites in Ukraine, incidence (%)
Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine (English) Vol.17

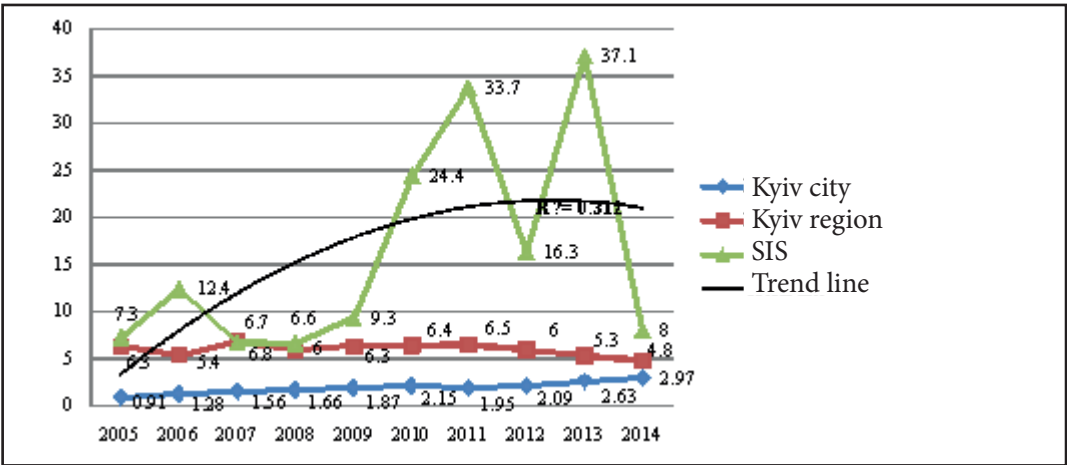


Fig. 2. Morbidity rate of cSCC among the contingent of SIS, population of Kyiv city and Kyiv region in 2005-2014

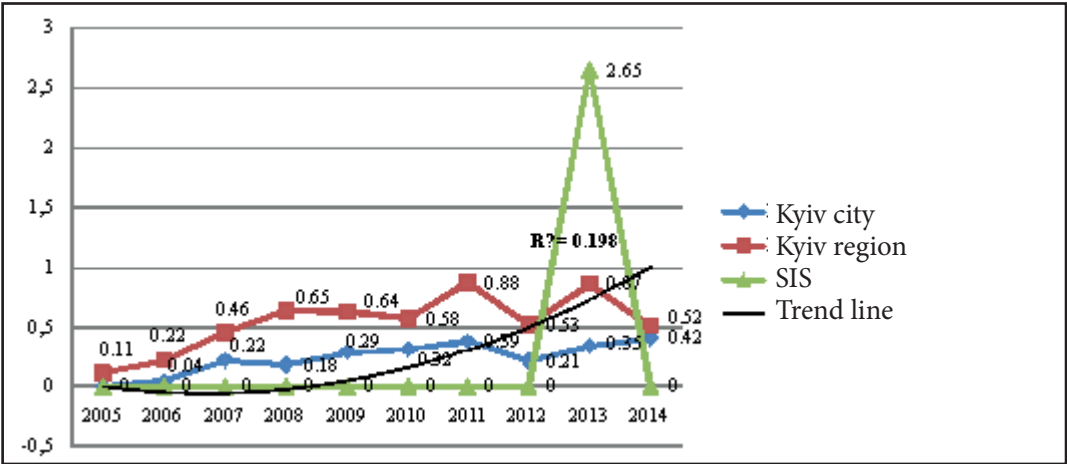


Fig. 3. Mortality from cSCC among the contingent of SIS, population of Kyiv city and Kyiv region in 2005-2014

The highest incidence of cSCC among manhood of Kyiv was registered in age group of 80-84 (34.5 per 100,000 people) and age category of 85+ (50.7 per 100,000 people). The highest incidence of cSCC among female population of Kyiv was observed in age group of 85 and upwards (24.2 per 100,000 people).

The same situation was with age groups of patients of Kyiv region. The highest incidence among men was in age

group of 80-84 (60.8 per 100,000 people) and age group of 85+ (85.6 per 100,000 people), and among women it was in age group of 85 and upwards (43.4 per 100,000 people).

Primary localization of cSCC was mainly observed on the skin of head and neck: among men and women of Kyiv in 63.8% and 63.0% respectively; among men and women of Kyiv region – 72.4% and 70.9% respectively;

among men and women of the contingent of SIS – 60.6% and 68% respectively.

In men the second most frequent was localization on the skin of body (14.5% – Kyiv; 12.1% – among the contingent of SIS) and lower extremities (11.4% – Kyiv; 15.1% – among the contingent of SIS). The second place in women took localization on the skin of body (12.3% – Kyiv; 13.5% – among the contingent of SIS), upper extremities (13.5% – among the contingent of SIS) and lower extremities (14.4% – Kyiv).

There were about 6.3% of cases of multiple localization of cSCC. Among the patients there dominated combinations of two localizations of tumour stage: among patients of Kyiv city – 12.2% and Kyiv region – 15.5%, among the contingent of SIS – 7.8%.

Among men of Kyiv city and Kyiv region the most prone to disease progression (metastatic spread and death) was primary localization of tumour on the skin of lower extremities (40.6% and 15.8% respectively), and then the skin of head and neck (15.0% – Kyiv). The highest tendency to metastatic spread in women had localization of primary tumour on the skin of upper extremities (12.5% – Kyiv, 12.3% – Kyiv region) and lower extremities (14.7% – Kyiv). Among the contingent of SIS disease progression was observed only in men (5.0%) in case of tumour localization on the skin of ear auricle.

The mortality rate from cSCC among the population of Kyiv in 2005-2014 tended to increase from 0.04 per 100,000 people (2006) to 0.42 per 100,000 people (2014). Among men it increased from 0.32 per 100,000 people (2007) to 0.61 per 100,000 people (2014), and among women – from 0.07 per 100,000 people (2006) to 0.26 per 100,000 people (2014) (Figure 3).

The mortality rate from cSCC among the population of Kyiv region over the same period of time also tended to increase from 0.11 per 100,000 people (2005) to 0.52 per 100,000 people (2014). Among men it increased from 0.4 per 100,000 people (2006) to 0.75 per 100,000 people (2014), and among women – from 0.2 per 100,000 people (2005) to 0.32 per 100,000 people (2014) (Figure 3).

Over the period of 2005-2014 among the contingent of SIS there was registered only one case of death from cSCC among men and the rate was 5.92 per 100,000 people (2013), and the line trend had no reliable tendency to increase ($R^2=0.198$) (Figure 3).

CONCLUSIONS

The increase of morbidity rate of cSCC among the population of Ukraine determines the actuality of studying clinical and epidemiological features of morbidity and development of effective preventive services. The incidence of cSCC among the contingent of SIS in 2005-2014 was significantly higher ($p<0.05$) than morbidity rate among the population of Kyiv city and Kyiv region over the same period of time with the prevalence of patients aged 85 and upwards, both men and women.

In our study the primary localization of cSCC among the contingent of SIS was mainly observed on the skin of head and neck both in men and women (60.6% and 68% respectively). Among the contingent of SIS only men with tumour localization on the skin of ear auricle were prone to disease progression. Over the period of 2005-2014 among the contingent of SIS there was registered only one case of death from cSCC in men.

To figure out the causes of high incidence of cSCC among the contingent of SIS further research of risk factors of skin cancer is being conducted. The results of this study will be published later.

REFERENCES:

- Burton K.A., Ashack K.A., Khachemoune A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol.*, 2016, 17(5):491-508.
- Staples M.P., Elwood M., Burton R.C., et al. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust.*, 2006, 184:6–10.
- Karia P.S., Han J., Schmults C.D. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol.*, 2013, 68:957–66.
- Xiang F., Lucas R., Hales S., et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978–2012: empirical relationships. *JAMA Dermatol.*, 2014, 150:1063–71.
- Alfonso J.H., Martinsen J.I., Pukkala E., et al. Occupation and relative risk of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): A 45-year follow-up study in 4 Nordic countries. *J Am Acad Dermatol.*, 2016, 75(3):548-55.
- Orkić Ž., Puntarić D., Puntarić E., Puntarić I., et al. [Characteristics and incidence of head and neck skin malignant neoplasms in the population of the Osijek-Baranya county 2004-2012]. *Acta Med Croatica*, 2015, 69(1):15-24.
- deVries E., Trakatelli M., Kalabalikis D., et al. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol.*, 2012, 167(Suppl 2):1–13.
- Revenga Arranz F., Paricio Rubio J.F., Mar Vazquez Salvado M., et al. Descriptive epidemiology of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma in Soria (North-Eastern Spain) 1998–2000: a hospital-based survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2004, 18:137–41.
- Bajdik C.D., Gallagher R.P., Astrakianakis G., et al. Non-solar ultraviolet radiation and the risk of basal and squamous cell skin cancer. *Br J Cancer.*, 1996, 73:1612–4.
- Marks R., Staples M., Giles G.G. Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia: the second national survey. *Int J Cancer.*, 1993, 53:585–90.
- Faust H., Andersson K., Luostarinen T., et al. Cutaneous Human Papillomaviruses and Squamous Cell Carcinoma of the Skin: Nested Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2016, 25(4):721-4.
- Thompson A.K., Kelley B.F., Prokop L.J., et al. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.*, 2016, 152(4):419-28.
- Stratigos A., Garbe C., Lebbe C., et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline, 2015, <http://www.eado.org/medias/Content/Files/2015-Stratigos-EurGuidelineSCC-EJC.pdf>.
- National Cancer Registry of Ukraine: short description of the database as of January, 2016; <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Olena O. Oshyvalova

st. Sobranetska, 148,
88017, Uzhhorod, Ukraine,
tel.: +38 (0312) 64-22-29
e-mail.: Conferencepo@uzhnu.edu.ua

Nadeslano: 20.03. 2017

Zaakceptowano: 20.04. 2017

РОЛЬ ЗАПАЛЬНИХ БІОМАРКЕРІВ В СТРАТИФІКАЦІЇ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ

THE ROLE OF INFLAMMATORY BIOMARKERS IN CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION

Світлана Г. Пузік

ДЗ ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МОЗ УКРАЇНИ, ЗАПОРІЖЖА, УКРАЇНА

РЕЗЮМЕ

Вступ: Зростання серцево-судинних захворювань потребує пошуків шляхів для передбачення ускладнень на основі дослідження додаткових до традиційних факторів ризику, проведення вивчення механізмів формування цих ускладнень та складання нової стратегії лікування.

Мета: Скласти уявлення про взаємозв'язок між васкулярним запаленням, атеросклерозом і серцево-судинними наслідками на підставі вивчення ролі біомаркерів васкулярного запалення.

Матеріали та методи: Аналіз літературних джерел з оцінки ризику розвитку серцево-судинних захворювань на підставі вивчення ролі біомаркерів васкулярного запалення; бібліографічний, системного підходу.

Результати: Алгоритм стратифікації серцево-судинного ризику включає оцінку показників традиційних факторів ризику для призначення превентивної терапії. Велика кількість випадків серцево-судинних подій (інфаркт міокарду, інсульти) відбувається у безсимптомних пацієнтів з нормальними показниками ліпідограми. Використання додаткових факторів ризику розвитку церебральних та кардіальних порушень дозволить передбачити наслідки та запобігти смертності від серцево-судинних захворювань. Вивчення ролі запалення в розвитку серцево-судинних захворювань дозволяє використовувати hsCRP та Лп-ФЛА2 як важливі додаткові серцево-судинні маркери, незалежні від традиційних факторів ризику.

Висновки: Використання біомаркерів Лп-ФЛА2 і hsCRP, специфічних до васкулярного запалення, дозволяє встановити взаємозв'язок між ендovasкулярним запаленням, атеросклерозом, розвитком та прогресуванням серцево-судинних захворювань та передбачає попередити церебральні та кардіальні порушення у хворих з традиційним фактором ризику.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: васкулярне запалення, біомаркери, нестабільність бляшки, цереброваскулярні захворювання, серцево-судинні захворювання.

ABSTRACT

Introduction: The increase in cardiovascular diseases requires the search for ways to predict complications based on research additional to traditional risk factors, conduct a study of the formation mechanisms of these complications and to design new treatment strategies.

Aim: To get an idea about the relationship between inflammation in the blood vessels, atherosclerosis and cardiovascular consequences based on the study of the role of biomarkers of inflammation. Material and methods: the literature on the estimation of risk development of cardiovascular diseases based on the study of the role of biomarkers of vascular inflammation; bibliographic, a systematic approach.

Results: Algorithm stratification of cardiovascular risk includes a review of the traditional risk factors for the purpose of preventive therapy. A large number of cases of cardiovascular events (myocardial infarction, stroke) occurs in бессymptomnom patients with normal lipid. The use of additional risk factors for development of cerebral and cardiac disorders will allow to foresee the consequences and to prevent mortality from cardiovascular disease. Study of the role of inflammation in development of cardiovascular diseases allows the use of SB and PL-ФЛА2 as an important additional cardiovascular markers, independent of traditional risk factors.

Conclusions: The use of biomarkers LP-ФЛА2 and SB specific to vascular inflammation, allows to establish the relationship between endovasular inflammation, atherosclerosis development and progression of cardiovascular diseases and to prevent cerebral and cardiac disorders in patients with traditional risk factor.

KEY WORDS: inflammation in the blood vessels, biomarkers, the instability of the plaque, cerebrovascular disease, cardiovascular disease.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. I, 182-186

ВСТУП

Незважаючи на величезні досягнення науки за останні роки, серйозні серцево-судинні події (інфаркт міокарду, інсульт, раптова смерть) залишаються основними причинами захворюваності і смертності в розвинених країнах. В даний час не заперечується зв'язок серцево-

-судинних захворювань (ССЗ) та ішемічного інсульту. Однак патогенез останнього не зовсім ясний і потребує подальшого вивчення, оскільки вже зараз відмінності в механізмі виникнення коронарної та цереброваскулярної недостатності стали очевидними. Добре вивчені механізми атерогенезу і атеротромбозу: оксидативний

стрес; запальний процес в стінці судини; ендотеліальна дисфункція; розвиток ішемії; тромбоутворення. Дослідження показують, що у осіб старше 45 років підвищення рівня загального холестерину (ЗХ) ніяк не збільшує ризик розвитку ішемічного інсульту [1].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета роботи - скласти уявлення про взаємозв'язок між васкулярним запаленням, атеросклерозом і серцево-судинними наслідками на підставі вивчення ролі біомаркерів васкулярного запалення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проаналізовано літературні джерела з оцінки ризику розвитку серцево-судинних захворювань на підставі вивчення ролі біомаркерів васкулярного запалення; використовувалися бібліографічний метод та метод системного підходу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для вирішення питання про початок первинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) застосовується оцінка традиційних факторів ризику згідно з показниками Framingham Score [1], шкали PROCAM Score [2], шкали European Society of Cardiology SCORE. Проте досить значна кількість осіб, у яких згодом розвивалися серйозні ССЗ, не мали зазначених факторів ризику [3, 4]. Результати дослідження Framingham Heart Study (Framingham Risk Study – FRS) виявили, що основними факторами, пов'язаними з підвищеним десятирічним ризиком інфаркту міокарда та кардіальної смерті є гіпертензія, дисліпідемія, ожиріння, цукровий діабет, куріння [5, 6, 7]. Алгоритм стратифікації серцево-судинного ризику у безсимптомних пацієнтів на основі шкали FRS рекомендований як основний принцип призначення превентивної терапії (NCEP/ATP III guidelines) [8]. У відповідності з вимогами Adult Treatment Panel III для скринінгу і моніторингу сумарного кардіоваскулярного ризику використовуються загальний холестерин (ЗХ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди (ТТ) [8]. На підставі традиційних факторів ризику: вік, стать, статус куріння, ЗХ, ХС ЛПВЩ і систолічного артеріального тиску (САТ) обчислюється показник ризику серцево-судинних подій протягом 10 років: низький (вірогідність < 10%), високий (вірогідність > 20%), проміжний (вірогідність між 10% і 20%). Визначення традиційних факторів ризику часто недостатньо для передбачення виникнення серцево-судинних ускладнень. Широко поширені в даний час діагностичні засоби оцінки ризику серцево-судинних захворювань (Фремингемська шкала), вимірювання вмісту ліпідів і ліпопротеїнів, ультразвукове дослідження (УЗД) сонних артерій,

тести з фізичним навантаженням, ехокардіографія, коронарна ангіографія і внутрішньосудинне УЗД коронарних артерій. Однак, жоден з цих методів не дозволяє встановити, чи є у пацієнта нестабільні, схильні до розриву бляшки. Ряд новітніх технологій (внутрішньосудинне УЗД з віртуальної гістологічної картиною, внутрішньосудинна ультразвукова еластографія і термографія, оптична когерентна томографія, МРТ сонних артерій) допомагають визначити структуру і морфологічні властивості бляшки. Але на жаль ці методи є інвазивними, або надто затратні для широкого використання [9]. Тому велике значення має вивчення нових запальних маркерів, що займають важливе місце в патогенезі виникнення нестабільності атеросклеротичної бляшки (АСБ), яка є одним з пускових механізмів розвитку тромбоутворення [10].

БІОМАРКЕРИ В СТРАТИФІКАЦІЇ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ

С-реактивний білок. Підвищення рівня запальних маркерів асоціюється зі збільшенням ризику розвитку ССЗ [4,11]. Ключова роль в атерогенезі відводиться С-реактивному білку (СРБ), як центральному компоненту двох типів запальних процесів: I. Гострого запального процесу, пов'язаного з системними інфекціями або з некрозом тканин. У цьому випадку концентрація СРБ зростає в гостро фазовому запальному діапазоні: від 10 мг/л і вище (іноді до 1000 мг/л) і є показником тяжкості системного запалення; II. Запального процесу, що відбувається в ендотелії, пов'язаного з атерогенезом. В цих випадках концентрація СРБ зростає в високочутливому діапазоні (від 0,05 до 10,0 мг/л). В результаті оксидативного стресу відбувається окислення ХС-ЛПНЩ і СРБ виявляється в АСБ [4].

С-реактивний білок: індукуює вихід прозапальних цитокінів з моноцитів; активує гладком'язові клітини, підвищуючи нестабільність АСБ; блокує утворення оксиду азоту (NO); порушує вазореактивність ендотелію; стимулює процеси тромбозу за рахунок пригнічення інгібітора активатора плазміногену I та тканинного активатора плазміногену. Синтез і секреція СРБ в місцях атеросклеротичних ушкоджень підвищує локальні концентрації СРБ вище тих, які виявляються в плазмі. Це призводить до різних ефектів: про-запального, про – когуляційного і про – атерогенного [12]. Для оцінки кардіоваскулярного ризику (КБР) запропонована шкала Reynolds Risk Score (RRS), яка в додаток до традиційних факторів ризику включає визначення рівні високочутливого білку (hsCRP). У порівнянні зі шкалою FRS шкала RRS рекласифікує рівні ризику у 30-45% жінок (вік ≥ 45 років) і близько 20% чоловіків (вік ≥ 50 років), у яких згідно зі шкалою FRS рівні ризику є проміжними [13,14, 15]. Проведені широкомасштабні проспективні дослідження, в яких встановлено, що у практично здорових осіб підвищені рівні hsCRP пов'язані з підвищеними ризиками середньосудинних та цереброваскулярних подій (інфаркту міокарда та

ішемічних інсультів. Використовується стратифікація ризику з урахуванням hsCRP: мінімальний <1,0, низький 1,1–1,9, помірний 2,0–2,9, високий 3,0–4,9, дуже високий > 5,0 – [11,16,17]. Включення вимірювання hsCRP в ліпідну панель вважається досить актуальним. Рівні hsCRP передбачають ризик інфаркту міокарда, ішемічного інсульту і кардіальної смерті в майбутньому [18]. Численні дослідження доводять, що підвищення hsCRP вказує на початкові стадії розвитку ендотеліальної дисфункції та оцінює ризик гострих коронарних та цереброваскулярних подій в наступні 5-7 років [19, 20, 21]. Чим вище hs CRP – тим глибше дисфункція ендотелію [22].

Ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза (ЛП-ФЛА2) в стратифікації КВР. У численних публікаціях наводяться дані досліджень, що підтверджують наявність зв'язку між рівнем Лп-ФЛА2 і ризиком виникнення ССЗ [23, 24]. ЛП-ФЛА2 розглядається як важливий додатковий серцево-судинний маркер, незалежний від традиційних факторів ризику і від hsCRP [25, 26]. Цей показник застосовують для класифікації ризику ССЗ у пацієнтів із середнім і високим ризиком серцево-судинних подій [27]. ЛП-ФЛА2 відноситься до сімейства фосфоліпази А2 і продукується моноцитами, тучними клітинами, клітинами Купфера і Т-лімфоцитами [28]. У плазмі 80% ЛП-ФЛА2 пов'язано з ЛПНЩ, решту 20% пов'язані з ЛПВЩ і ліпопротеїнами дуже низької щільності [29]. Під дією оксидативного стресу відбувається окислення всіх компонентів ХС-ЛПНЩ, зокрема фосфоліпідів. ЛП-ФЛА2 гідролізує окси-фосфоліпіди і при цьому утворюються медіатори - лизофосфатидилхолін і окислені жирні кислоти. Ці медіатори запалення беруть участь у дестабілізації бляшки та індукують апоптоз макрофагів, що веде до розростання некротичного ядра бляшки; потоншення фіброзної капелюшки; збільшення запальної інфільтрації в області фіброзної капелюшки та формування виразки бляшки. Підвищення показника ЛП-ФЛА2 свідчить про наявність бляшки, схильної до розриву [30]. У людини ідентифіковано два головних шляхи надходження Лп-ФЛА2 у місця атеросклеротичного ураження: 1) доставка в інтиму у зв'язаному стані з ЛПНЩ; 2) синтез de novo запальними клітинами бляшки (макрофагами, Т-клітинами, тучними клітинами). Синтез ЛП-ФЛА2 особливо інтенсивно відбувається в бляшках каротиди, де знаходяться високі рівні Лп-ФЛА2. Накопичення ЛП-ФЛА2 не тільки в ліпідному ядрі, але і в фіброзній капелюшці, веде до високої нестабільності бляшок каротидної артерії [31]. ЛП-ФЛА2 має ряд істотних відмінностей від відомих маркерів запалення, з допомогою яких можна прогнозувати збільшення ризику серцево-судинних подій: специфічність судинного запалення, безпосередня участь в атерогенезі [29]. На відміну від hsCRP Лп-ФЛА2 володіє високою специфічністю і низькою біоваріабельністю: знижує запалення та схильність до тромбоутворення за рахунок гідролізу фактора активації тромбоцитів (колишня назва ферменту – ацетилгідролаза фактора активації тромбоцитів) [25]. Роль Лп-ФЛА2, як маркера ризику ССЗ була вивчена у дослідженні WOSCOPS (The

West of Scotland Coronary Prevention Study) де включалися пацієнти з гіперхолестеринемією, що не мають клінічних проявів коронарного атеросклерозу. Вивчалися різні предиктори ризику в осіб, що перенесли серцево-судинну подію (інфаркт міокарду, ревазуляризацію або смерть від захворювання серця). Оцінювалася роль прозапальних маркерів (Лп-ФЛА2, CRP, кількість лейкоцитів, рівень фібриногену). Аналіз показав підвищений рівень всіх прозапальних маркерів, що асоціювався зі збільшенням ризику захворювання серця ($p < 0,001$), стабільність Лп-ФЛА2, як незалежного фактора ризику ішемічної хвороби серця (ІХС). [31, 32]. Результати фарбування тканин коронарних та сонних артерій свідчать про наявність ЛП-ФЛА2 у тонкій фіброзній капелюшкою бляшок, схильних до розриву, та про її відсутність в бляшках на ранніх стадіях їх формування [29, 33, 34]. ЛП-ФЛА2 утворює прозапальні і проатерогенні молекули з окисленого ЗХ-ЛПНЩ. Підвищені рівні ЛП-ФЛА2 — предиктор ішемічного інсульту, незалежний від ЛПНЩ [35, 36, 37]. Тест для визначення маси Лп-ФЛА2 дозволений Управлінням по контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) для клінічного застосування. Цього тесту присвоєно знак «СЕ», який підтверджує відповідність стандартам якості і безпеки Європейського Союзу) [36]. Підвищений рівень ЛП-ФЛА2 підвищує ризик ішемічного інсульту в 2 рази [37, 38, 39, 40]. Використання двох біомаркерів Лп-ФЛА2 і hsCRP, кожен з яких сам по собі є незалежним фактором КВР, дає набагато більше інформації для оцінки ризику, ніж використання одного лише hsCRP. Їх потрібно використовувати як доповнення до традиційних факторів ризику з метою поліпшення якості прогнозу майбутніх ССЗ [41]. Знання рівня біомаркерів васкулярного запалення (hsCRP та Лп-ФЛА2) дає можливість оцінити ризик розвитку ССЗ незалежно від інших факторів ризику, а також складає чітке уявлення про взаємозв'язок між запаленням, атеросклерозом і серцево-судинними наслідками [42, 43, 44]. Враховуючи ці дані є доцільним включення вимірювання hsCRP та Лп-ФЛА2 в програму скринінгу для виявлення осіб з підвищеним ризиком ССЗ та проведення моніторингу hsCRP та Лп-ФЛА2 при заходах, спрямованих на терапію ССЗ [45, 46, 47].

ВИСНОВКИ

Використання біомаркерів Лп-ФЛА2 і hsCRP, специфічних до васкулярного запалення, дозволяє встановити взаємозв'язок між ендovasкулярним запаленням, атеросклерозом і розвитком та прогресуванням серцево-судинних захворювань. Поєднання двох маркерів Лп-ФЛА2 і hsCRP дає набагато більше інформації для оцінки кардіоваскулярного ризику, ніж використання одного лише hsCRP. Використання біомаркерів васкулярного запалення Лп-ФЛА2 і hsCRP, як додаткових факторів кардіоваскулярного ризику, передбачає скласти стратегію лікування та попередити розвиток церебральних та кардіальних порушень у хворих з традиційним фактором ризику.

ЛІТЕРАТУРА

1. C. M. Ballantyne, Lipoprotein-associated phospholipase A2, high sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch. Intern. Med.* 2005. Nov. 28, Vol. 165. 2479–2484.
2. G. Assmann, P. Cullen, H., Schulte Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10 year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study, *Circulation*. 2002. Vol. 105. 310.
3. T. A. Pearson, G. A. Mensah, R. W. Alexander [et al.], Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association, *Circulation*. 2003. Vol. 107. 499–511.
4. M. R. Law, N. J. Wald, J. K. Morris, The performance of blood pressure and other cardiovascular risk factors as screening tests for ischaemic heart disease and stroke, *J. Med. Screen.* 2004. Vol. 11. 37.
5. W. B. Kannel, R. B. D'Agostino, L. Sullivan [et al.], Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles, *Am. Heart. J.* 2004. Vol. 148. 16–26.
6. E. S. Ford, W. H. Giles, A. H. Mokdad, The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43. 1791–1796.
7. R. B. Sr. D'Agostino, S. Grundy, L. M. Sullivan [et al.], Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation, *JAMA*. 2001. Vol. 286. 180–187.
8. A. Y. Cheng, L. A. Leiter, Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines, *Curr. Opin. Cardiol.* 2006. Vol. 21, № 4. 400–404.
9. R. Aloya, A. Shirvan, H. Grimberg [et al.], Molecular imaging of cell death in vivo by a novel small molecule probe, *Apoptosis*. 2006. Vol. 11. 2089–2101.
10. O. Vittos, B. Toana, A. Vittos [et al.], Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): a review of its role and significance as a cardiovascular biomarker, *Biomarkers*. 2012. Vol. 17, № 4. 289–292.
11. В. А. Амелюшкина, С. Ж. Уразалина, Т. И. Коткина [и др.], Секреторная фосфолипаза A2 и перенос липидов липопротеинами у пациентов с риском сердечно-сосудистой патологии (система Score) низкой и средней степени. Диагностическое значение теста, *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012. № 3. 4–10.
12. P. A. Kavsak, Elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome presentation is an independent predictor of long-term mortality and heart failure, *Clin. Biochem.* 2007. Vol. 40 (5–6). 326–332.
13. P. M. Ridker, N. P. Paynter, N. Rifai [et al.], C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men, *Circulation*. 2008. Vol. 118. 2243–2251.
14. P. M. Ridker, J. E. Buring, N. Rifai [et al.], Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score, *JAMA*. — 2007. Vol. 297. 611–619.
15. P. M. Ridker, J. E. Buring, N. Rifai [et al.], Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, *JAMA*. 2001. Vol. 285 (19). 2486–2497.
16. S. Devaraj, The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis, *Clin. Chem.* 2009. Vol. 55 (2). 229–238.
17. S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe [et al.], For the Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis, *Lancet*. 2010. Vol. 375. 132–140.
18. D. E. Laaksonen C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men, *Diabetologia*. 2004. Vol. 47. 1403–1410.
19. О. П. Шевченко, Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии, *Лабораторная медицина*. 2003. № 6. 35–41.
20. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report, *Circulation*. 2002. Vol. 106. 143–421.
21. S. Verma, C-reactive protein comes of age, *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2005. Vol. 2. 29–36.
22. A. Peisajovich, C-reactive Protein at the Interface Between Innate Immunity and Inflammation, *Expert. Rev. Clin Immunol.* 2008. Vol. 4 (3). 379–390.
23. H. Schoder, R. Campisi, T. Ohtake [et al.], Blood flow-metabolism imaging with positron emission tomography in patients with diabetes mellitus for the assessment of reversible left ventricular contractile dysfunction, *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. Vol. 33. 1328–1337.
24. N. N. Danial, S. J. Korsmeyer Cell death: critical control points, *Cell*. 2004. Vol. 116. 205–219.
25. В. Н. Титов, Диагностическое значение определения содержания фосфолипазы A2 в липопротеинах плазмы крови и функциональные связи с С-реактивным белком, *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010. № 8. 3–16.
26. Corson M. A., Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker, *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 101 (12A). 41F–50F.
27. K. J. Colley, R. L. Wolfert, M. E. Cobble, Lipoprotein associated phospholipase A(2): role in atherosclerosis and utility as a biomarker for cardiovascular risk, *EPMA J.* 2011. Vol. 2, № 1. 27–28.
28. F. D. Kolodgie, A. P. Burke, K. S. Skorija [et al.], Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. 2523–2529.
29. I. Gonçalves, A. Edsfieldt, N. Y. Ko [et al.], Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32, № 6. 1505–1512.
30. K. J. Colley, R. L. Wolfert, M. E. Cobble Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2: роль в развитии атеросклероза и пригодность для использования в качестве биомаркера риска сердечно-сосудистых заболеваний, *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011. № 3. С. 30–39.
31. J. L. Anderson, Lipoprotein-associated phospholipase A2: an independent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention, *Am. J. Cardiol.* 2008. Jun 16, Vol. 101 (12A). 23F–33F.
32. Y. Gerber, Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Prognosis After Myocardial Infarction in the Community, *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. 2517–2522.
33. D. Pagano, J. N. Townend, W. A. Littler [et al.], Coronary artery bypass surgery as treatment of ischemic heart failure: the predictive value of viability assessment with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998. Vol. 115. 791–799.

34. P. A. Kaufmann, T. Gnechi-Ruscone, K. P. Schäfers [et al.], Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 36, № 1. 103–109.
35. S. Mora, The Clinical Utility of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease and the Potential Implication of JUPITER on Current Practice Guidelines, *Clinical. Chemistry.* 2009. Vol. 55. 2219–2228.
36. P. Greenland, J. S. Alpert, G. A. Beller [et al.], 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56. 2182–2199.
37. Л. В. Вьюницкая, Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 – маркер нестабильности атеросклеротической бляшки, *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО. К.*, 2014. № 23 (3). 516–522.
38. В. Б. Сергиенко, А. А. Аншелес, Молекулярные изображения в оценке атеросклероза и перфузии миокарда, *Кардиологический вестник.* 2010. № 2. 76–83.
39. P. B. Gorelick, Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke, *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 101 (12A). 34F–40F.
40. E. C. Korngold, F. A. Jaffer, R. W. David [et al.], Noninvasive imaging of apoptosis in cardiovascular disease, *Heart Fail. Rev.* 2008. Vol. 13. 163–173.
41. L. R. Peterson, P. Herrero, K. B. Schechtman [et al.], Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women, *Circulation.* 2004. Vol. 109. 2191–2196.
42. В. В. Вельков, С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и оценке рисков сердечно-сосудистых патологий, *Клинико-лабораторный консилиум.* 2008. № 2 (21). 37–48.
43. A. Lerman, Lipoprotein-associated phospholipase A2: a risk marker or a risk factor? *Am. Cardiol.* 2008. Vol. 101 (12A). 11F–22F.
44. E. C. Korngold, F. A. Jaffer, R. W. David [et al.], Noninvasive imaging of apoptosis in cardiovascular disease, *Heart Fail. Rev.* 2008. Vol. 13. 163–173.
45. P. M. Ridker, C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease, *Clin. Chem.* 2009. Vol. 55. 209–215.
46. S. Tsimikas, J. T. Willerson, P. M. Ridker, C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47 (8 Suppl.). 19–31.
47. S. S. Virani The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a marker for atherosclerosis, *Curr. Atheroscler. Rep.* 2007. Vol. 9 (2). 97–103.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Світлана Г. Пузік

вул. Собранецька, 148,

88017, Ужгород, Україна.

тел.: +38 (0312) 64-22-29

e-mail.: Conferencefpo@uzhnu.edu.ua

Nadesłano: 20.03. 2017

Zaakceptowano: 20. 04. 2017

THE ROLE OF THE PERSISTENT ENTEROVIRUS INFECTION IN DEVELOPMENT OF ACUTE STROKE

Natalia G. Andriushkova, Nataliia S. Turchyna, Vadym A. Poniatowski, Ludmyla.V. Dolinchuk, Valentyna V. Melnyk, Volodymyr P. Shyrobokov, Nataliia V. Zakharchenko

O.O. BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The role of enteroviruses in development of dilated cardiomyopathy, myocardial infarction, myocarditis, pericarditis is known.

The aim. To examine the role of chronic enterovirus infections in development of acute stroke.

Material and methods: Blood samples from 72 patients with acute stroke (study group) and 35 patients without vascular disease (control group) were investigated by reverse transcription polymerase chain reaction for the presence of enterovirus RNA, by using virological method to detect enteroviruses, by ELISA for the levels of IgM and IgG antibodies to enteroviruses.

Results: The enteroviruses genomes were detected significantly often in the serum of patients with stroke ($23,6 \pm 5,9\%$) than in control group ($2,9 \pm 2,8\%$). The viruses were isolated and were identified as Coxsackie B (serotypes 2, 3, 4) and ECHO (serotypes 6, 9, 27 (two strains), 29), three strains have not been identified in study group. IgM to enteroviruses were not found in the sera of both groups of patients. IgG to enteroviruses were detected in 17 patients in study group ($23,6 \pm 5,9\%$) and 2 patients in control group ($5,7 \pm 3,9\%$). The presence of enteroviruses genomes and IgG in sera of patients in control group ($11,1 \pm 3,7\%$) indicate the persistence of enteroviruses. The proportion of patients with IgG to enteroviruses in sera is higher in study group ($12,5 \pm 3,9\%$) than in control group ($5,7 \pm 3,9\%$).

Conclusion: The enterovirus infections play trigger role in development of acute stroke.

KEY WORDS: patients with acute stroke, enteroviruses, enterovirus genome, immunoglobulins G and M.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. I, 187-191

INTRODUCTION

Nowadays enteroviruses (EVs) play more and more important role among other viruses which cause human diseases. The scientific interest to investigation of EVs is explained by annually decrease of number of detected viruses and extension of spectrum of diseases caused by enterovirus infections [1, 2, 3, 4]. EVs play a special role due to their persistence in human body and carrying viruses with long-term exciter excretion in environment [5, 6].

EVs are polyorganotropic and they infect people of different age. The enterovirus infections are detected more often in young patients: healthy children are carriers in 7,2-20,1 percent of cases, at the same time the frequency of carriers among the children aged up to year is about 32,6 percent [2]. The level of natural immunity is increasing with age, so above 90 percent of children aged 5 years and elder obtain antibodies to EVs in some regions. Antibodies to the most spread serovariants are usually detected in adults. Seropositivity among the population is higher in regions with low level of social living conditions [2]. The number of studies carried out by different authors have proved undisputable role of enteroviruses in development of myocardial infarction, myocarditis, pericarditis, dilated cardiomyopathy, atherosclerosis, acute coronary syndrome, kidney pathology, development of appendicitis, hepatitis, juvenile diabetes, dermatomycosis, psoriasis [1, 2, 3, 7, 8]. Prognosis for enteroviral infections is positive in the

prevailing number of cases. But central nervous system damage can cause neurological complications. Moreover, myopericarditis and chronic meningoencephalitis in patients with immunodeficiency can even lead to lethal cases [5, 7].

Scientists are considering the possible role of infection diseases causative agents in development of acute stroke. Some of them believe these causative agents can play a role of risk factors for development of stroke [9]. As a result, vascular death rates and hospitalizations for stroke are increased during influenza epidemics and after it [10]. It was found that Herpes zoster virus is a risk factor for increasing of stroke, especially during short period after infection [11].

Today it is actually to investigate the role of enteroviral infection in development of vascular pathology with the help of sophisticated technologies and methods [12, 13].

THE AIM

Aim to examine whether chronic enterovirus infections play trigger role in the development of acute stroke.

Objectives. To achieve abovementioned goal the following tasks were set: detection of existence of enteroviruses and their genomes in sera of patients with acute stroke and detection of M and G immunoglobulin types in blood sera of patients with acute stroke.

MATERIALS AND METHODS

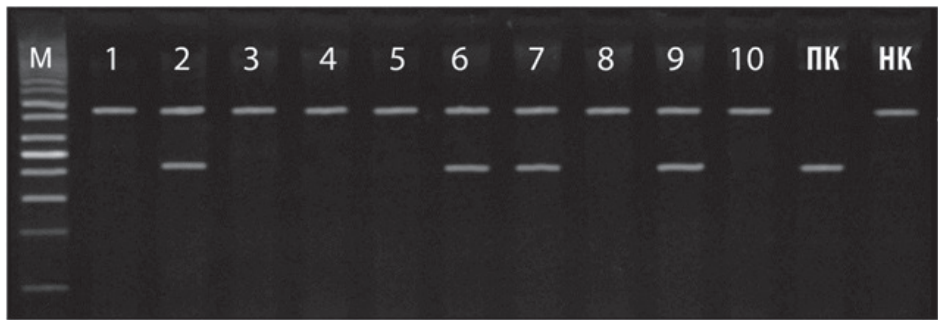
To provide the investigation there were involved patients from the hospital treatment in the neurological department and cerebrovascular pathology department of Oleksandriivska clinical hospital (Kyiv) during 2009-2016. The patients were divided into two groups. Study group included 72 patients with different types of acute stroke. Control group included 35 patients with neurological disorders without vascular disease.

The age of study group patients varied from 31 to 86 years and it was in average about 62,6±12,0 years. Average age of patients in control group was 56,4±19,3 years (from 18 to 88 years). 41 women (56,9 percent) and 31 men (43,1 percent) were examined in study group as well as 22 women (62,9 percent) and 13 men (37,1 percent) were examined in control group. The investigation was carried on according to requirements of the Good Clinical Practice (GCP). All patients were duly informed about the conditions of serologic, genetic and immunologic investigations.

Molecular-genetic, virology and serology examinations were carried on the basis of the Department of microbiology,

virology and immunology of O.O.Bogomolets National Medical University (Kyiv). To provide the examinations the deoxygenated blood was taken twice from the patients: on an empty stomach during the first hours of hospitalization and after 10-14 days.

Detection of enterovirus genome in patients sera was made with the help of reverse transcription polymerase chain reaction (PCR). The commercial test-system “Ampli-Sens” (Federal Budget Institution of Science “Central Research Institute of Epidemiology” of The Federal Service on Customers’ Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow) was used. Excretion of RNA from the blood serum was carried on by the method of affinity sorption on the fractions of silica gel with the help of reagent kit “Ribo-sorp” (“Ampli-Sens”, RF). Amplification of viral cDNA was made on the multichannel amplificatory “Parkin Elmer 2400” (U.S.A.) with reagents from test-system “AmpliSens Enterovirus-207”. Detection of the amplification products was carried on by the method of horizontal electrophoresis in 1,5 percent agarose gel with ethidium bromide. The result registration was made



Picture 1. Results of electrophoresis of blood sera in patients in study group (1-10 – samples for investigation: with negative result in 1, 3-5, 8, 10 samples and positive result in 2, 6, 7, 9 samples; M – marker; ПК – positive control, HK – negative control)

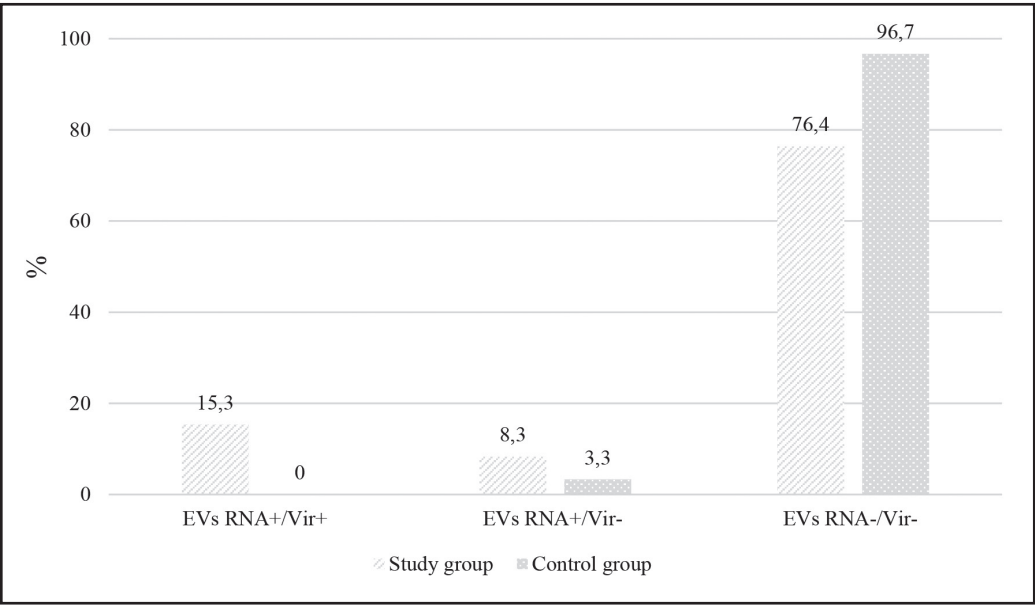


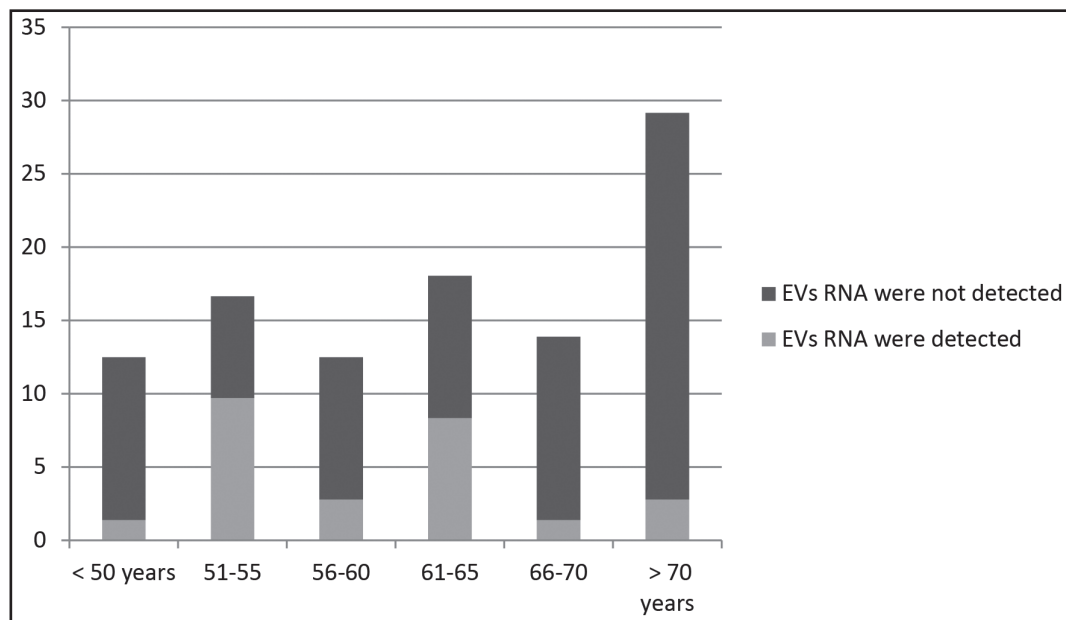
Fig. 1. Frequency of enterovirus detection by PCR and virology method in patients with acute stroke (EVs RNA+/Vir+ – enterovirus RNA was detected by PCR, cytotoxic agents were isolated; RNA+/Vir- – enterovirus RNA was detected by PCR, cytotoxic agents were not isolated; EVs RNA-/Vir- enterovirus RNA wasn’t detected by PCR, cytotoxic agents were not isolated).

Table 1. Results of molecular-genetic, virology and serologic investigations to detect persistent enterovirus infection in study group of patients.

Serologic test results	Molecular-genetic and viral test results				Number of patients in study group
	PCR+			PCR–	
	Enterovirus detected	Enterovirus not detected	Total PCR+		
IgG to enterovirus detected	5 (6,9±3,0 %)	3 (4,2±2,4%)	8 (11,1±3,7%)	9 (12,5±3,9%)	17 (23,6±5,9%)
IgG to enterovirus not detected	6 (8,3±3,3%)	3 (4,2±2,4%)	9 (12,5±3,9%)	46 (63,9±5,7%)	55 (76,4±5,9%)
Total	11 (15,3±4,2%)	6 (8,3±3,3%)	17 (23,6±5,9%)	55 (76,4± 5,9%)	72, (100%)

Table 2. Results of molecular-genetic, virology and serologic investigations to detect persistent enterovirus infection in control group of patients

Patient control group (n=35, 100 %)			
PCR+ / Vir- (n=1, 2,9 ±2,8 %)		PCR–/ Vir- (n=34, 97,1 ±2,8 %)	
IgG to enterovirus detected	IgG to enterovirus not detected	IgG to enterovirus detected	IgG to enterovirus not detected
0 (0 %)	1 (2,9 ±2,8%)	2 (5,7±3,9%)	32 (91,4 ±4,7 %)

**Fig. 2.** The enterovirus genome detection frequency depending on the age of patients with acute stroke.

visually with the help of the Ultraviolet Transilluminator (wave length 254 nm) with red color filter.

Viruses extraction and their identification were made simultaneously on three cell cultures by the common used methods recommended by the World Health Organization [6, 9]. The following cell lines were used: HEp-2 (Cicinatti) favorable for reproduction of polioviruses and viruses Cocksackie B; RD (cells of human rhabdomyosarcoma) which are the most sensitive to ECHO viruses; HeLa.

Cell cultures were grown in polystyrene flacons with medium 199 and RPMI-1640 which consist of 10 percent

of fetal calf serum (Sigma, Germany). Enterovirus presence was detected by the reaction of viral neutralization with micromethod in microtiter panels. To increase the viral titer so called “blind” viral passages were made on the cell cultures to 100 percent cytopathic effect (CPE).

Enterovirus identification was carried on by micromethod with use of sterile 96-hole tablet and viral neutralization reaction according to common methodology for polyvalent and monovalent enterovirus sera [14].

Serological method of diagnosis was carried on by method of immune-ferment analysis (IFA) with

enterovirus test-system ELISA (IgG Teskit / IgA Teskit / IgM Teskit) to detect G and M types of immunoglobulins (Ig) (producer – Sekisui Virotech GmbH, Germany). The existence of antibodies (G and M Ig types) in paired blood sera of patients in study and control groups was tested.

The reliability of results obtained was assessed with the Statistica 6.0 program.

RESULTS AND DISCUSSION

As a result of molecular-genetic investigation in blood sera in study group of 72 patients enterovirus genome was detected in 17 patients (23,6±5,0 percent) (Picture 1). The viral agents were detected successfully in 11 cases from 17 by a couple of “blind” passages on three lines of cell cultures (HEp-2, RD and HeLa). The virus strains were identified as Coxsackie B viruses (serotypes 2, 3, 4) and ECHO viruses (serotypes 6, 9, 27 (two strains), 29). The virus strain hasn't been detected in three samples.

Enterovirus genome was detected in control group by PCR only in 1 from 35 patients (2,9±2,8 percent). Virus agent on cell cultures hasn't been detected (Fig. 1).

Investigation of paired sera of patients blood from study and control groups to detect IgM to enteroviruses was completed with negative result and confirmed the IgM absence. IgG to enteroviruses (23,6±5,9 percent) were detected in paired sera of 17 patients in study group. It is important to note that enterovirus genome was detected in 8 from 17 patients (Table 1).

IgG was detected in blood sera of only 2 patients (5,7±3,9 percent) in control group whose PCR results were negative (Table 2). To explain results obtained it is important to note that enterovirus detection in patients in study group is reliably higher than in patients in control group ($p < 0,05$).

The frequency of enterovirus nucleic acid detection was investigated in patients of different age in study group. It was found that enterovirus genome was more frequently detected in patients from 51 to 55 years (58,3±14,8 percent). The lowest frequency (9,7±5,3 percent) of enterovirus genome detection was observed in patients from 60 years and elder (Fig. 2).

The results found confirm that enterovirus genome in blood serum was detected more often in patients with stroke in study group (23,6 ± 5,9 percent) that is more significant than in control group (2,9 ± 2,8%, $p < 0,05$). Enterovirus genomes and IgG to them were detected in both patient groups as well as IgM were not detected. That proves the possible persistent role of enterovirus infection [10].

Moreover, the higher frequency of detection of enteroviruses in blood sera from patients with non-extracted enteroviruses and their genomes was observed in study group (12,5±3,9 percent) in comparison with control group (5,7±3,9 percent).

The data found don't correspond with some results of other scientists (Kis Z., et al., 2007) who note the absence of connection between stroke and detection in blood sera of enteroviruses, chlamydia, cytomegaloviruses and antibodies to them (IgM, IgG, IgA), antibodies (IgG) to herpes simplex virus-1, herpes virus-6 and Epstein-Barr virus. At the same

time, these scientists found connection between stroke with HCMV IgG and level of antibodies HSw-1 IgA. These results are in line with hypothesis on participation of some pathogenetic microorganisms in stroke development. It gives ground to suppose that difference in results found regarding causative agents participating in stroke development can be explained by the singularities of infection disease, circulation of different causative agent strains in relevant regions where the investigations were carried on [12].

IgM to EVs were not found in the sera of both groups of patients. The presence of EV genomes and IgG and absence of IgM in sera of patients in control group in $11,1 \pm 3,7\%$ cases indicates the persistence of EVs. The proportion of patients with IgG to EVs in sera, which indicated that the EVs and their genomes have not been detected, is significantly higher in study group ($12,5 \pm 3,9\%$) than in control group ($5,7 \pm 3,9\%$).

It is important that enterovirus genome was most frequently detected in patients from 51 to 55 years ($58,3 \pm 14,8$ percent) and the lowest frequency ($9,7 \pm 5,3$ percent) was observed in patients from 60 years and elder ($9,7 \pm 5,3\%$). This can be explained by supposing that factors of non-infectious genesis are more involved in development of acute stroke in people over 60 years. While enterovirus infection may play a role of acute stroke factor in patients less than 60 years.

The virus strains detected were identified as Coxsackie B viruses (serotypes 2, 3, 4) and ECHO viruses (serotypes 6, 9, 27 (two strains), 29). Lower frequency of enterovirus detection in comparison with higher frequency of their genomes detection can be explained by using cultural method which doesn't allow to identify the majority of Coxsackie A viruses and new types of enteroviruses which diagnostic sera have being not available.

So, results found confirm the possible enterovirus persistence and their possible trigger role in stroke development [15].

CONCLUSIONS

It was proved that enterovirus genomes were extracted from 23,6±5,9 percent of patients with acute stroke blood sera. That is authentically higher than enterovirus genomes extracted from the patients in control group – 2,9±2,8 percent ($p < 0,05$). It was demonstrated that 11 from total amount of 17 cases with PCR-positive blood sera in study group have led to enterovirus extraction which were identified as Coxsackie B (serotypes 2, 3, 4) and viruses ECHO (serotypes 6, 9, 27 (two strains), 29). Three samples didn't allow to identify the extracted virus strain. Simultaneous detection in blood serum of 11,1±3,7 percent patients in study group of enterovirus genomes and IgG to them with IgM absence proves the persistent nature of enterovirus infection. Moreover, the higher frequency of detection of enteroviruses in blood sera from patients with non-extracted enteroviruses and their genomes was observed in study group (12,5±3,9 percent) in comparison with control group (5,7±3,9 percent). For diagnosis of persistent enterovirus infection in patients with acute stroke it is expediently to use

the combination of PCR for enterovirus genome detection and ELISA for detection of IgG to enteroviruses.

The prospects of further investigations are to be focused on detection of enterovirus associations and other infection agents role in acute stroke etiology.

REFERENCE

1. Andriushkova N.G. [The role of enteroviruses in cardiovascular diseases]. *Medychna nauka Ukrainy*. 2015; 11(1-2):105-109.
2. Anohyn V.A., Sabitvov A.M., Kravtchenko Y.A., Martinova T.M. [Enterovirus infection: modern features]. *Prakticheskaya medicina. Pediatria*. 2014; 85(9):58-67.
3. Wiyatno A., Antonjaya U., Ma'roef C.N. [et al.], Detection and identification of Coxsackie virus B3 from sera of an Indonesian patient with undifferentiated febrile illness, *J. Infect. Dev. Ctries*. 2016. № 10 (8). 880-883.
4. Pogka V., Labropoulou S., Emmanouil M. [et al.], Laboratory surveillance of polio and other enteroviruses in high-risk populations and environmental samples, *Appl. Environ. Microbiol.* 2017. Feb 2015; 83(5). doi: 10.1128/AEM.02872-16.
5. Bondarenko V.I., Zadorozhna V.I., Zubkova N.L., et al. [Modern views on the role of enteroviruses in the pathology of cardiovascular system]. *Profilaktychna medycyna*. 2008; 3:57-62.
6. Battistone A., Buttinelli G., Fiore S. [et al.], Sporadic isolation of sabin-like polioviruses and high-level detection of non-polio enteroviruses during sewage surveillance in seven Italian cities, after several years of inactivated poliovirus vaccination, *Appl Environ Microbiol.* 2014. № 80 (15). 4491-4501.
7. Amosova E.N. [Dilated cardiomyopathy (clinic, features, differential diagnosis with rheumatic heart disease, treatment)]: dissertation thesis of the doctor of medical sciences: (14.00.06), Kyiv, Institute of Cardiology named after N.D. Strazhesko. 1996; 1-44.
8. Caserta T. Overview of Enterovirus Infections. Last full review [Content last modified August 2013]. – Mode accessed : <http://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/enteroviruses/overview-of-enterovirus-infections>.
9. Miller E.C., Elkind M.S. Infection and Stroke: an Update on Recent Progress. *Curr Neurol Neurosci Rep.*: 2016 Jan ;16(1): 2. doi: 10.1007/s11910-015-0602-9.
10. Urbanek C., Palm F., Grau A.J. Influenza and stroke risk: a key target not to be missed? *Infect Disord Drug Targets*. 2010 Apr; 10(2): 122-31.
11. Marra F., Ruckenstein J., Richardson K. A meta-analysis of stroke risk following herpes zoster infection. *BMC Infect Dis*. 2017 Mar 7; 17(1): 198. doi: 10.1186/s12879-017-2278-z.
12. Fugate J.E., Lyons J.L., Thakur K.T., Smith B.R., Hedley-Whyte E.T., Mateen F. J. Infectious causes of stroke. *The Lancet. Infectious diseases.*: 2014, 14 (9): 869-880.
13. Kis Z., Sas K., Gyulai Z. et al. Chronic infections and genetic factors in the development of ischemic stroke. *New Microbiol.*: 2007, 30(3): 213-20.
14. Guidelines for virological studies of polio. WHO, Geneva. 1998: 1-114.
15. Dolinchuk L.V., Shyrobokov V.P., Basanets A.V., Poniatowski V.A. [The possibility of persistent enterovirus infection in Miners suffering with chronic obstructive pulmonary disease] *Ukrainskyi zhurnal z problem medycyny pratsi*. 2014;1(38): 11-17.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Natalia G. Andriushkova

st. Sobranetska, 148,
88017, Uzhhorod, Ukraine,
tel.: +38 (0312) 64-22-29
e-mail.: Conferencepo@uzhnu.edu.ua

Nadesłano: 20.03. 2017

Zaakceptowano: 20. 04. 2017

КОНЦЕПТУАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО УДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ ПРОФІЛАКТИЧНИХ МЕДИЧНИХ ОГЛЯДІВ ДОРОСЛОГО НАСЕЛЕННЯ

CONCEPTUAL APPROACHES TO IMPROVE THE SYSTEM OF PREVENTIVE MEDICAL EXAMINATIONS OF THE ADULT POPULATION

Олег Л. Зюков, Володимир А. Гандзюк, Наталія Ю. Кондратюк

ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА «НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ, КИЇВ, УКРАЇНА

РЕЗЮМЕ

Вступ: Показники здоров'я дорослого населення України упродовж останнього десятиріччя залишаються надто високими як для країни Європейської спільноти. Можливості профілактичного спрямування системи охорони здоров'я України, на сьогодні, використовуються вкрай обмежено. Існуючі підходи до планування та проведення профілактичних медичних оглядів в нашій державі є застарілими та носять формальний характер, тому удосконалення існуючої системи профілактичних медичних оглядів дорослого населення є необхідними і своєчасними.

Мета роботи: Науково обґрунтувати концептуальні підходи до удосконалення планування та проведення профілактичних медичних оглядів дорослого населення шляхом здійснення функціонально-структурних змін.

Матеріали й методи: Бібліосемантичний метод, системного аналізу та метод концептуального моделювання.

Результати: За результатами аналізу наявного досвіду нашої країни з профілактики найпоширеніших захворювань та стану ресурсної бази для її проведення теоретично обґрунтовано та представлено, функціонально-структурну модель проведення профілактичних медичних оглядів дорослого населення, основою якої стали: етапність проведення профілактичних оглядів, запровадження статеві-вікових карт, визначення груп підвищеного ризику розвитку захворювань та створення/удосконалення автоматизованої системи моніторингу факторів ризику розвитку неінфекційних захворювань.

Висновки: Проведення профілактичних медичних оглядів дорослого населення із використанням статеві-вікових карт дозволяє обрати найбільш прийнятні превентивні заходи і приділити особливу увагу тим профілактичним заходам, які спрямовані на запобігання лідируючих причин захворювання і втрати працездатності в певній віковій групі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: профілактичні медичні огляди, неінфекційні захворювання, фактори ризику, медико-соціологічний моніторинг, функціонально-структурна модель удосконалення профілактичних медичних оглядів дорослого населення.

ABSTRACT

Introduction: Health indicators Ukraine's adult population over the last decade still too high for both countries of the European Community. Features direction of preventive health system of Ukraine, currently used extremely limited. Existing approaches to planning and carrying out preventive medical examinations in our country are outdated and are formal, so improving the existing system of preventive medical examinations of the adult population is necessary and timely.

Aim: To prove scientifically conceptual approaches to improving the planning and implementation of preventive medical examinations of adults through functional and structural changes.

Materials and methods: Literature review, system analysis and conceptual modeling method.

Results: The analysis of the experience of our country for the prevention of the most common diseases and the state of the resource base for its conduct theoretically grounded and presented, functional-structural model of preventive medical examinations of the adult population, based on are: phasing of checkups, the introduction of sex and age of maps, determination at increased risk of diseases and the establishment / improvement of the automated monitoring systems of risk factors for noncommunicable diseases.

Conclusions: Carrying out preventive medical examinations of the adult population using gender and age card allows you to choose the most appropriate preventive measures and to pay particular attention to preventive measures aimed at preventing the leading causes of disease and disability in a particular age group.

KEY WORDS: preventive medical examinations, non-communicable diseases, risk factors, medical and sociological monitoring, functional-structural model to improve preventive medical examinations of the adult population.

ВСТУП

Ряд вітчизняних та зарубіжних авторів, зазначає, що актуальною медико-соціальною проблемою і стратегічним напрямом національної політики у сфері охорони здоров'я у більшості країн світу є скорочення поширеності неінфекційних захворювань (НІЗ). Пильна увага до проблеми НІЗ обумовлена негативними тенденціями до поширення цих захворювань, а також факторів ризику їх виникнення в усіх країнах і зростанням внеску НІЗ у формування загального тягаря хвороб [1–3].

Питання щодо визначення найбільш небезпечної хвороби у світі немає чіткої відповіді. Градація значущості основних причин смерті залежить від категорій причин які використовують дослідники. Чим ширше використовуються категорії причин, тим більше вірогідність того, що ці причини увійдуть до числа основних причин смерті. Згідно з останніми даними (2016 р.), у 2015 р. у світі померли понад 50 мільйонів чоловік. Від усіх неінфекційних хвороб, об'єднаних в одну загальну категорію, померли понад 36 мільйонів чоловік; інфекційні хвороби, ускладнення вагітності та пологів, перинатальні стани та аліментарні розлади забрали 14 мільйонів життів, а від травм, викликаних зовнішніми причинами, загинули 5 мільйонів чоловік. [2–4].

Неінфекційні захворювання спричиняють глобальні соціально-економічні втрати населення багатьох країн світу, включаючи й Україну. Саме вони на 82,8% визначають рівень загальної смертності населення нашої країни і на 62,4% – смертність населення працездатного віку [4–7].

Зростання тягаря неінфекційних захворювань у всьому світі – це лихо уповільненої дії у зв'язку з тим, що багато з цих хвороб розвиваються через якийсь час. Але нездоровий спосіб життя, ускладнюючий ці захворювання, поширюється із запаморочливою швидкістю і величезним розмахом. [8].

Аналіз наукової літератури та досвіду багатьох країн засвідчив, що реалізація науково обґрунтованих профілактичних і лікувальних заходів дозволяє протягом 15-20 років суттєво покращити демографічну ситуацію. При цьому вклад профілактичних заходів, суттєво менше затратний в порівнянні з лікувальними, обумовлював успіх більше, ніж на 50%.

Задля успішної корекції факторів ризику розвитку неінфекційних захворювань необхідне зміщення уваги на профілактичну складову роботи лікарів первинного контакту (дільничних лікарів, сімейних лікарів, фахівців центрів здоров'я тощо). Не менш важливу роль у профілактиці НІЗ має моніторинг показників популяційного здоров'я населення їх аналіз і обґрунтований вибір стратегій для збереження здоров'я населення.

МОЗ України у 2016 році ініціювало створення Центру громадського здоров'я для здійснення групової та популяційної профілактики захворюваності інфекційними та неінфекційними хворобами [9]. Центр створено на базі існуючих сьогодні закладів та установ, що займаються профілактичною діяльністю, проте вона не є для них основною.

Метою діяльності Центру громадського здоров'я задекларовано збір та аналіз стратегічної інформації для формування державної політики і стратегічного управління з питань громадського здоров'я, здійснення міжрегіональної координації щодо їх впровадження, реалізація комплексних заходів епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами і неінфекційними захворюваннями, виявлення ризиків для здоров'я населення, інформування суспільства.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета дослідження – науково обґрунтувати концептуальні підходи до удосконалення планування та проведення профілактичних медичних оглядів дорослого населення шляхом здійснення функціонально-структурних змін.

МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ

Бібліосемантичний метод, системного аналізу та метод концептуального моделювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні ретроспективного аналізу літературних джерел нами встановлено, що проведений в Україні у період середини минулого сторіччя великомасштабний натурний організаційно-економічний експеримент з переходу до загальної диспансеризації під науковим супроводом Всесоюзного науково-дослідного інституту соціальної гігієни та організації охорони здоров'я ім. М.А. Семашка став провальним і основні причини невдачі є досить глибокими та системними.

Спрацював комплекс прорахунків – і організаційно-управлінських і політичних і соціально-психологічних (наприклад, поширеність у ті часи скептичного ставлення виконавців подібних завдань до їх вирішення) тощо. Одним із найважливіших причин були організаційно-економічні. Це насамперед відсутність економічного обґрунтування завдання (методика загальної диспансеризації по необхідних ресурсах для її реалізації носила надлишковий характер) на тлі наростаючої рік у рік нестачі фінансування охорони здоров'я. Накопичений досвід проведення диспансеризації населення має надзвичайно велике значення для наукового обґрунтування якісно нової моделі профілактичних медичних оглядів дорослого населення в сучасних умовах реформування охорони здоров'я.

Отриманий досвід став основою для наукового обґрунтування та розробки концептуальних підходів до удосконалення системи профілактичних медичних оглядів дорослого населення на рівні сімейного лікаря, запроваджені у повсякденну практику роботи закладу охорони здоров'я, етапності проведення профілактичних оглядів, запровадження статеві-вікових карт та створення автоматизованої системи моніторингу факторів ризику розвитку неінфекційних захворювань. Проаналізувавши

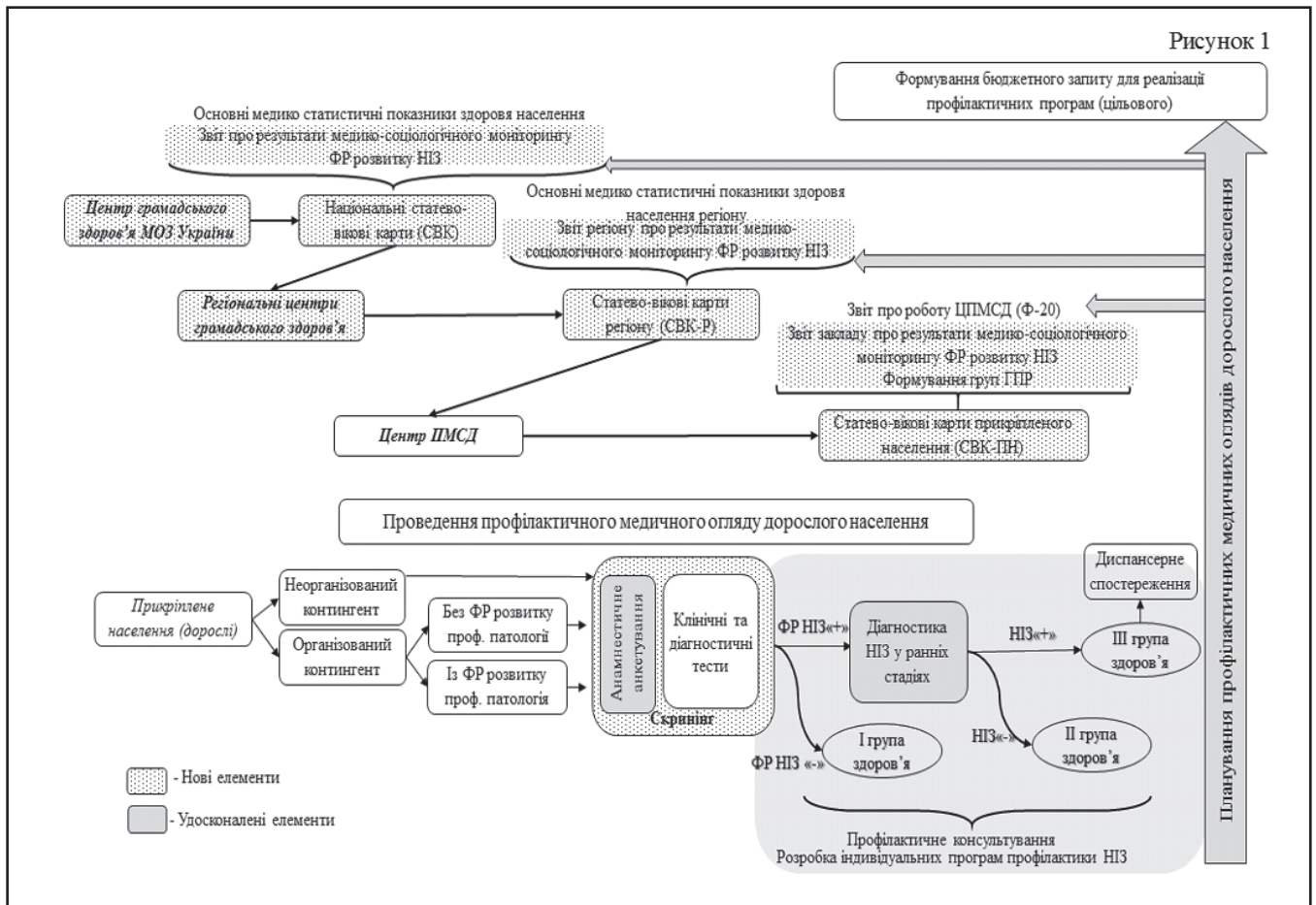


Рис. 1. Функціонально-структурна модель удосконалення системи профілактичних медичних оглядів дорослого населення

стан здоров'я населення України (з урахуванням регіональних особливостей) та сучасний стан ресурсної бази для проведення профілактичних медичних оглядів дорослого населення встановлено, що сучасний стан здоров'я населення працездатного віку є вкрай незадовільним. Так, серед населення віком 18–65 років понад 25% мають одне хронічне захворювання, понад 7% – більше трьох.

Окрім цього, рівні захворюваності та смертності дорослого населення від найпоширеніших НІЗ мають регіональні особливості та відрізняються за показниками серед населення різних місць поселення. У зв'язку з цим необхідно проведення комплексних медико-соціальних досліджень стану здоров'я населення окремих регіонів країни, що відрізняються за специфікою груп факторів-ризиків виникнення хронічних неінфекційних захворювань.

Структура захворюваності дорослого населення на рівні закладу охорони здоров'я залежить від структури прикріпленого населення. Динаміка показників захворюваності пов'язана із зміною статеві-вікової структури прикріпленого населення та змінами діяльності закладу (запровадження нових методів діагностики та лікування, стратегій з попередження та раннього виявлення).

При проведенні аналізу мережі, кадрового та матеріально-технічного стану ЗОЗ, що надають ПМД встановлено, що в Україні спостерігається стабільний

поступовий розвиток мережі закладів ПМД та їх кадрового забезпечення, хоча і залишається низка проблемних питань. Станом на кінець 2015 р. ПМД в Україні надавалася у 5832 (у 2009 р. – 4404) амбулаторіях загальної практики – сімейної медицини як у містах так і у сільській місцевості.

Доведено, що досить помітними упродовж 2009 – 2015 рр. були і темпи проросту кількості штатних посад сімейних лікарів.

На основі вищенаведеного, а саме: результатів аналізу ресурсної бази для проведення профілактичних заходів, досвіду перетворень в охороні здоров'я, рекомендацій міжнародних організацій, вітчизняних науковців, організаторів охорони здоров'я та лікарів первинної ланки теоретично обґрунтовано та розроблено функціонально-структурну модель удосконалення профілактичних медичних оглядів дорослого населення (рисунк 1).

Тактичним напрямком моделі є створення сучасної системи збору, обробки, аналізу та передачі інформації щодо організації проведення та планування профілактичних медичних оглядів дорослого населення і забезпечення взаємодії між структурними підрозділами ЗОЗ та забезпечення дотримання зворотного зв'язку із прикріпленим населенням за визначеними індикаторами в розрізі: структура, процес, результат.

Науковою новизною запропонованої моделі є доповнення складових елементів системи профілактичних медичних оглядів дорослого населення низкою нових елементів:

- здійснення медико-соціального моніторингу ФР НІЗ та формування відповідної звітності (за висхідним принципом: від рівня ЗОЗ до загальнодержавного рівня);
- розробка та запровадження примірних статеві-вікових карт різних рівнів (національні СВК, регіональні СВК та СВК для прикріпленого населення)
- використання інформатизації для проведення та планування профілактичних медичних оглядів дорослого населення, що дозволяє, в умовах єдиної інформаційної системи досягнути тактичних завдань та забезпечити безперервне якісне навчання медичного персоналу з питань профілактики НІЗ, виявлення та корекції основних ФР їх розвитку.

ВИСНОВКИ

Таким чином, запропонована функціонально-структурна модель удосконалення системи профілактичних медичних оглядів дорослого населення складається з наявних ресурсів (розгалуженої мережі ЗОЗ первинного рівня надання медичної допомоги, мережі закладів ВМД, автоматизовані робочі місця у ЗОЗ, доступ до мережі Інтернет), існуючих складових, але частково змінених за рахунок функціонального удосконалення та оптимізації (планування профілактичних медичних оглядів дорослого населення за висхідним принципом, формування бюджетного запиту для проведення профілактичних втручань, формування цільових груп серед прикріпленого населення, анамнестичних анкет, облікових та звітних статистичних форм) та якісно нових елементів (Центру громадського здоров'я МОЗ України та його міжрегіональні відділення, медико-соціологічний моніторинг факторів ризику розвитку НІЗ, єдина інформаційна медична система, єдиний реєстр пацієнтів, система безперервного навчання лікарів та медичних сестер).

Проведення профілактичних медичних оглядів дорослого населення із використанням статеві-вікових карт дозволяє обрати найбільш прийнятні превентивні заходи і приділити особливу увагу тим профілактичним заходам, які спрямовані на запобігання лідируючих причин захворювання і втрати працездатності в певній віковій групі.

ЛІТЕРАТУРА

1. S. S. Lim, T. Vos, A. D. Flaxman [et al.], A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet*. 2012. Vol. 380 (9859). 2224–2260.
2. I. Graham, Z. Reiner [et al.], Discussion: what is happening with the guidelines? *European Atherosclerosis Society, EAS*, 10–13 June 2007. Гельсінкі, 2007.
3. AHA Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics–2011 Update. A Report From the American Heart Association *Circulation*. 2011. V. 123. 180–209.
4. Грузєва Т. С. Інноваційна сутність та стратегічний і практичний потенціал нової європейської політики «Здоров'я – 2020», *Вісник проблем біології і медицини*. 2014, Вип. 3, Том 1 (110). 15.
5. Аранасенко Г. Л. В Україні, як і в світі, найбільш поширеною причиною смерті від ХНІЗ є серцево-судинні захворювання, *Львівський медичний часопис/Acta Medica Leopoliensia*. 2013. Т. 19, №. 1. 56–60.
6. D. L. Bhatt, P. G. Steg, E. M. Ohman, [et al.], Reach Registry Investigators: International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis, *JAMA*. 2006. V. 295. 180–9.
7. K. B. De Salvo, N. Bloser, Reynolds K. [et al.], Mortality prediction with a single general self-rated health question. A meta-analysis, *J Gen Intern Med*. 2006. V. 21. 267–275.
8. Линник С. О. Реалізація в Україні міжнародних стратегій щодо здорового харчування населення, *Університетські наукові записки*. 2013. № 2. 21–26.
9. Центр громадського здоров'я – Міністерство охорони здоров'я [електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20160601_b.html. – Назва з екрану

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Олег Л. Зюков

вул. Собранецька, 148,
88017, Ужгород, Україна.
тел.: +38 (0312) 64-22-29
e-mail.: Conferencefpo@uzhnu.edu.ua

Nadestano: 20. 03. 2017

Zaakceptowano: 20. 04. 2017

EVOLUTION OF SOME INDICATORS OF SYSTEMIC IMMUNITY IN PATIENTS WITH ACNE WHILE USING LASER THERAPY

Marianna Dashko, Orysya Syzon, Iryna Voznyak

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: One of the important problems in modern dermatology is to improve treatment efficiency of acne being a common cause for cicatricial skin changes, loss of performance capability and social activity and negatively affects the psycho-emotional state of patients and their quality of life. The topicality of the disease is due to the high degree of its proliferation, chronic and recurrent course, and resistance to existing therapies. Reducing the effectiveness of skin diseases treatment, including that of acne, at present, is associated with developing resistance to drugs, which causes the use of non-drug methods in dermatology nowadays, including low-intensity laser therapy.

Objective – to determine evolution of the systemic immunity indices in patients with acne with different degrees of severity in the course of a standard and comprehensive treatment by laser therapy.

Materials and methods: We observed 77 patients with acne aged 18-25 years; 32 of them received standard therapy, other 45 patients were additionally prescribed combined (superficial venous and external) laser therapy. We determined the indices of all patients' systemic immunity using well-known techniques.

Results: It has been established, that using laser therapy in comprehensive treatment of patients with acne promotes the normalization or a tendency to normalization of the systemic immunity and phagocytosis with significant difference between the indices of the individuals who received a standard therapy alone.

KEY WORDS: acne, systemic immunity, laser therapy.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. I, 196-199

INTRODUCTION

One of the important problems in modern dermatology is to improve treatment efficiency of acne being a common cause for cicatricial skin changes, loss of performance capability and social activity and negatively affects the psycho-emotional state of patients and their quality of life. The topicality of the disease is due to the high degree of its proliferation, chronic and recurrent course, and resistance to existing therapies. [1, 2, 3].

It was established, that the development of acne is due to the combined effect of endogenous and exogenous factors, including the important role played by the changes of immunological reactivity, justifying the administration of immunotropic techniques and drugs in their comprehensive treatment [4,5,6,7].

Reducing the effectiveness of skin diseases treatment, including that of acne, at present, is associated with developing resistance to drugs, which causes the use of non-drug methods in dermatology nowadays[4,5], including low-intensity (with capacity of 1-20 mV) laser therapy, which possesses an anti-inflammatory, antibacterial or bacteriostatic action, stimulates the immune system factors, without causing any side effects or complications [7-14].

THE AIM

Objective of the study – to determine evolution of the systemic immunity indices in patients with acne in the course of a standard and comprehensive treatment by laser therapy.

MATERIALS AND METHODS

We observed 77 patients with acne aged 18 to 25 years, among which 36 (46.75%) were male and 41 (53.25%) - female. In 29 (37.66 %) patients mild acne were diagnosed, in 31 (40.26%) – moderate, in 17 (22.08 %) persons – severe. The control group consisted of 35 healthy individuals (donors) of the similar age.

To assess the state of systemic immunity in patients with acne we determined: the number of total lymphocytes and their subpopulations in terms of CD3 +, CD3 + CD4 +, CD3 + CD8 +, CD19 + by indirect immunofluorescence with monoclonal antibodies to differentiated antigens of the cell surface, as well as the content of serum immunoglobulins (Ig) of classes M, G, A and indicators of non-specific resistance - phagocytic activity (PhA), phagocytic number (PhN), NBT- test spontaneous and stimulated by known methods. Statistical analysis of the results of research was carried out by methods of statistical analysis using the computer program Statistica 6.0.

RESULTS AND DISCUSSION

In determining the indices of systemic immunity in patients with acne, we 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 phagocytosis processes, manifested with a significant ($P < 0.05$) decrease in absolute number of total

Table I. Evolution of the systemic immunity and phagocytosis indices in patients with acne after using different treatments (M±m).

Indices, measurement units	Control group (n=35)	Patients with acne			
		I (comparative) group (n1=32)		II (main) group (n2=45)	
		Before treating	After treating	Before treating	After treating
lymphocytes, g/l	2,41±0,102	1,87±0,097***	2,05±0,095*	1,85±0,093*** p1-2>0,05	2,20±0,102 p1-2>0,05
		P>0,05		P<0,05	
T-lymphocytes (CD 3+), g/l	1,44±0,082	0,860±0,050***	1,08±0,053***	0,877±0,063*** p1-2>0,05	1,17±0,062* p1-2<0,05
		P<0,05		P<0,001	
T-helpers (CD3+CD4+), g/l	0,796± 0,054	0,541±0,034***	0,662±0,033*	0,554±0,040*** p1-2>0,05	0,787±0,040 p1-2<0,05
		P<0,05		P<0,001	
T-suppressors (CD3+CD8+), g/k	0,336± 0,042	0,299±0,021	0,321±0,021	0,288±0,022 p1-2>0,05	0,328±0,024 p1-2>0,05
		P>0,05		P>0,05	
B-lymphocytes (CD19+), g/l	0,361± 0,019	0,479±0,024***	0,469±0,030**	0,533±0,024*** p1-2>0,05	0,430±0,020** p1-2>0,05
		P>0,05		P<0,01	
Ig A, G/l	1,98±0,06	1,78±0,96	1,64±0,056***	1,79±0,140 p1-2>0,05	1,61±0,088*** p1-2>0,05
		P>0,05		P>0,05	
Ig M, G/l	1,44±0,060	1,87±0,140***	1,82±0,120***	2,08±0,125*** p1-2>0,05	1,59±0,077 p1-3>0,05
		P>0,05		P<0,01	
Ig G, G/l	9,49±0,342	14,1±0,660***	12,7±0,604***	14,7±0,425*** p1-2>0,05	10,2±0,426 p1-2<0,01
		P>0,05		P<0,001	
Phagocytic activity, %	62,9±4,28	55,2±1,86	58,1±1,49	55,9±2,34 p1-2>0,05	62,4±1,94 p1-2>0,05
		P>0,05		P<0,05	
Phagocytic number	6,88±0,540	4,01±0,315***	5,01±0,206**	4,33±0,306*** p1-2>0,05	5,98±0,206 p1-2<0,001
		P<0,05		P<0,001	
Spontaneous NBT- test %	12,5±0,850	9,84±0,220*	11,1±0,202	9,9±0,577* p1-2>0,05	12,4±0,827 p1-2>0,05;
		P<0,01		P<0,05	
Stimulated NBT-test %	29,3±0,723	20,3±0,970***	23,6±0,730***	20,7±0,790*** p1-2>0,05	26,5±0,650* p1-2<0,01
		P<0,01		P<0,001	

probability degree of the difference as compared to the patients from the main group:

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

p1-2 – probability of the indices difference in patients of different groups.

P – probability of indices difference in patients before and after the treatment.

lymphocytes (by 21.2%), T-helper ones (with CD3 + CD4 +) and T suppressor (with CD3 + CD8 +) lymphocytes (11.7% and 18.3% respectively), phagocytic number (by 29.9%), of NBT-test spontaneous and stimulated (by 23.0% and 15.0% respectively), while the most significant changes in these parameters were established in patients with moderate and

severe acne [9], justifying the administration of immunotropic techniques and drugs in their comprehensive treatment. The same changes in the indices of systemic immunity we observed in patients with pyoderma.

In order to optimize the treatment of acne, we developed a comprehensive treatment that includes, alongside with a

standard therapy, the administration of the combined laser therapy - percutaneous laser blood irradiation (PLBI) and of external laser therapy.

To determine the effectiveness of the developed method of comprehensive treatment of acne, the patients were divided into two groups of a similar age, gender and distribution of clinical forms of acne using the method of randomization: the first one (comparative) included 32 patients who received a standard therapy according to the protocols; the second (main) group consisted of 45 people, who were additionally administered combined laser therapy: PLBI sessions (10 minutes, every two days, the course contained 10-12 procedures) and external laser therapy (in the acute phase – laser photochemotherapy with 1% solution of methylene blue as photosensitizer, pustules and erosions drying up phase – laser photophoresis with cream containing azelaic acid 4-6 min for 1 field, total exposition was 20-25 min; 10-15 procedures per the treatment course). For laser therapy procedures we used a low-intensity semiconductor laser device SM-2 PL «Gurza» with a wavelength of 0.65 micrometers and laser power of 10 mw. The evolution of the systemic immunity indices and the body's non-specific resistance in patients with acne, who were in comparative and main groups, is displayed in the table 1.

As the results of our research, presented in the table, indicate, the patients from the first (comparative) group who were treated using a standard therapy showed a probable increase in the absolute number of T-lymphocytes (with CD3 +) and T-helper cells (with CD3 + CD4 +), by 12.7% and 22.6% respectively, ($p < 0.05$), which, however, were significantly lower at the end of the treatment (by 23.6% and 16.8% respectively, $p < 0.05$) compared to the control group parameters. Patients of the comparative group tended to increase the total number of lymphocytes (by 9.5%, $p > 0.05$), but preserved significant difference compared to that of the control group (by 14.1%, $p < 0.05$) without significant changes in humoral immunity indices.

At the same time, the patients of the main group had an increase in the absolute number of total lymphocytes (by 18.7%, $p < 0.05$) (see the table) with the approach to the values in the control group at the end of the treatment, and increased absolute number of T lymphocytes (with CD3 +) by 36.5% ($p < 0.001$) with a decrease in the difference, compared to the figures in the control group (by 16.7%, $p < 0.05$) and the predominance of their number at the end of the treatment in patients of the first group (by 9.1%, $p < 0.05$). The patients of the main group at the end of the treatment also increased the number of T-helper (with CD3 + CD4 +) lymphocytes (by 41.9%, $p < 0.001$) with a predominance over their number in individuals of the first group at the end of the treatment (by 13.8%, $p < 0.05$). The patients of the second group also had decreased the number of B-lymphocytes (with CD19 +) by 19.3% ($p < 0.05$), but preserved the difference compared to the control group indices (an increase by 19.7%, $p < 0.05$). However, the patients of the main group also had a decrease in the concentration of Ig M (by 23.8%, $p < 0.01$) and Ig G (by 30.2%, $p < 0.001$) and the patients from the control group

had close values too, but without significant evolution in concentration of Ig A.

Analysing non-specific resistance in patients with acne due to the use of different methods of treatment (see the table) found a significant increase in PhN (by 24.4%, $p < 0.05$) and a moderate increase in the spontaneous NBT-test (by 12.7%, $p < 0.05$) and stimulated NBT-test (by 16.2%, $p < 0.01$) in the patients of the first (comparative) group. At the same time, the patients of the second (main) group also showed an increase in the index PhA (by 11.6%, $p < 0.05$) and a significant increase in PhN (by 37.8%, $p < 0.001$), spontaneous NBT - test (by 24.8%, $p < 0.05$) and stimulated NBT - test (by 27.9%, $p < 0.001$) with significant difference between the indexes PhN and stimulated NBT - test, determined at the end of the treatment in the patients of the comparative group (by 20.2% and 12.2% respectively $p < 0.01$).

Thus, using laser therapy in comprehensive treatment of patients with acne leads to more significant, compared to a standard therapy, positive dynamics of most indices of the systemic immunity and phagocytosis, as evidenced by their probable difference at the end of the treatment from those in the patients of the comparative group. The data obtained prove immunostimulating effect of low-intensity laser radiation on the indices of systemic immunity, including its cell population and phagocytic activity of phagocytic blood cells both at the initial and the final stages of phagocytosis.

CONCLUSIONS

Using combined laser therapy (percutaneous laser blood irradiation, external laser therapy) in the treatment of acne causes more significant, compared to a standard therapy, positive dynamics of systemic immunity and non-specific resistance of the patients' organisms.

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, Aletas 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, M.T.; Auffret, N.; Poli, F.; Claudel, J.P.; 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. Tanzi E. L., Alster T. S.: Comparison of a 1450-nm diode laser and a 1320-nm Nd-YAG laser in the treatment of atrophic facial scars: a prospective clinical and histologic study. *Dermatol. Surg.* 2004, 30, 152-157.
11. Railan D., Alster T. S.: Laser treatment of acne, psoriasis, leukoderma, and SCARS. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2008, 4, 285-291.
12. Penner G., Hay R.: A guide to antibiotic resistance in bacterial skin infections. *Int. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2005, 19, 531-545.
13. Sachdev M., Hameed S., Mysore V.: Nonablative lasers and nonlaser systems in dermatology: current status. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2011, 77, 380-388.
14. 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.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**Marianna Dashko**

st. Sobranetska, 148,
88017, Uzhhorod, Ukraine,
tel.: +38 (0312) 64-22-29
e-mail.: Conferencefpo@uzhnu.edu.ua

Nadesłano: 20.03.2017**Zaakceptowano:** 20.04.2017

EFFECT OF APPLE POLYPHENOL CONCENTRATE ON LIPID METABOLISM IN RATS UNDER EXPERIMENTAL INSULIN RESISTANCE

Andriy L. Zagayko, Ganna B. Kravchenko, Viktoriia P. Fylymonenko, Oksana A. Krasilnikova

NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Obesity is strongly associated with an increased risk of developing insulin resistance as the metabolic indicator of prediabetes and a major risk factor in diabetes mellitus type 2 pathogenesis. Medicinal products obtained from apples can be used as potent prophylactic and therapeutic remedies in treatment of diabetes mellitus.

Aim: Experiment was designed to study the effect of total apple polyphenol food concentrate on lipid metabolism under experimental IR.

Materials and methods: Male Wistar rats weighting 180-210 g were used in the experiment. IR was induced by high-calorie diet enriched with fructose. The effect of total apple polyphenol food concentrate was compared with the action of epigallocatechin gallate and quercetin. To estimate the alterations in lipid metabolism in liver homogenate were measured triacylglycerols, free fatty acids, total phospholipids, TBA-reactive substance and conjugated dienes contents. In blood serum were measured total lipids, triacylglycerols, cholesterol, total phospholipids and reduced glutathione levels.

Results: The obtained results indicated that feeding rats with high-calorie diet enriched with fructose caused the dyslipidemia and oxidative stress development. The administration of quercetin, epigallocatechin gallate and total apple polyphenol food concentrate improved disorders of lipid metabolism and pro-oxidant-antioxidant homeostasis.

Conclusions. Total apple polyphenol food concentrate had a more pronounced effect on studied indices that is probably due to synergism and additive effect of extract numerous components.

KEY WORDS: insulin resistance, apple polyphenol concentrate, lipid metabolism, liver.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. I, 200-204

INTRODUCTION

In Ukraine, as well as in other countries we can speak of obesity epidemic and the incidence of diabetes mellitus type 2 (DM2) increased from year to year [1]. Obesity is strongly associated with an increased risk of developing insulin resistance (IR) as the metabolic indicator of prediabetes and a major risk factor in DM2 and atherosclerosis pathogenesis [2, 3]. The causes of IR are linked with personal lifestyle, primarily with diet, physical activity and harmful habits [4, 5]. A lot of evidence connected with dietary polyphenols consumption revealed there multiple effects including glucose homeostasis regulation and insulin sensitivity improvement. The protective effects of apples and medicinal products obtained from apples have been attributed to their phytochemical consumption – predominantly quercetin, catechin, gallic acid, phloretin and chlorogenic acid [6, 7, 8]. At the same time, the knowledge about mechanisms of action is contradictory or not fully investigated.

THE AIM

The aim of this experiment was to study the effect of total apple polyphenol food concentrate (TAPFC) obtained at National University of Pharmacy (NUPh) pharmacognosy department under the guidance of prof. Koshevoy O.M. on lipid metabolism under experimental IR induced by high-calorie diet enriched with fructose (HCFD).

MATERIALS AND METHODS

Tree month-old male Wistar rats weighting 180-210 g were used in the experiment. They were kept under the standard vivarium conditions in Central Scientific Laboratory of NUPh. Animals were divided for 8 groups: 1 – intact animals (intact control, IC), 2 – animal who were fed HCFD (29% fats of animal and plant origin with fructose addition in dose 2 g/100 g body weight per day) during 5 weeks [9] (control pathology, CP); 3 – animals who were fed HCFD (see group CP) and from the 3-d week were administered epigallocatechin gallate (EGCG) (“Sigma Aldrich”) in dose 30 mg/kg body weight during 2 weeks [10] (D+EGCG); 4 – animals who were fed HCFD (see group CP) and from the 3-d week were administered quercetin (Q) (“Quecetin” PJSC SIC “Borshchahivskiy CPP”) in dose 50 mg/kg body weight during 2 weeks [11] (D+Q); 5 – animals who were fed HCFD (see group CP) and from the 3-d week were administered TAPFC in dose calculated for 10 mg of polyphenols/100 g body weight during 2 weeks [9] (D+TAPFC); 6 – animals who from the 3-d week were administered epigallocatechin gallate (EGCG) in dose 30 mg/kg body weight during 2 weeks (EGCG); 7 – animals who from the 3-d week were administered quercetin (Q) in dose 50 mg/kg body weight during 2 weeks (Q); 7 – animals who from the 3-d week were administered TAPFC in dose calculated for 10 mg of polyphenols/100 g body weight during 2 weeks (TAPFC). TAPFC and EGCG and Q solutions were administered intragastrically.

Table I. Lipid metabolism indices in rat blood serum under experimental insulin resistance and/or polyphenol administration ($M \pm m$, $n=6$).

Animal groups	Indices				
	TL, mg/ml	Ch, mmol/l	FFA, mmol/l	TAGs, mg/ml	TPhL, mmol/l
IC	5,31 $\pm$ 0,47	5,93 $\pm$ 0,46	1,53 $\pm$ 0,11	0,61 $\pm$ 0,06	12,93 $\pm$ 0,83
CP	7,96 $\pm$ 0,63*	9,12 $\pm$ 0,79*	5,05 $\pm$ 0,57*	1,09 $\pm$ 0,09*	7,24 $\pm$ 0,41*
TAPFC	4,99 $\pm$ 0,21	5,77 $\pm$ 0,32	1,63 $\pm$ 0,14	0,58 $\pm$ 0,08	11,84 $\pm$ 1,67
Q	5,03 $\pm$ 0,49	5,83 $\pm$ 0,43	1,47 $\pm$ 0,15	0,62 $\pm$ 0,05	12,56 $\pm$ 1,73
EGCG	4,74 $\pm$ 0,45	5,95 $\pm$ 0,37	1,54 $\pm$ 0,13	0,63 $\pm$ 0,07	13,03 $\pm$ 1,85
D+TAPFC	6,05 $\pm$ 0,52 */**	7,03 $\pm$ 0,65**	3,09 $\pm$ 0,25*/**	0,75 $\pm$ 0,08**	8,87 $\pm$ 0,69*/**
D+Q	6,91 $\pm$ 0,64 */**	8,03 $\pm$ 0,59*/**	4,65 $\pm$ 0,49*/**	0,83 $\pm$ 0,08*/**	9,11 $\pm$ 1,03*/**
D+EGCG	6,83 $\pm$ 0,57 */**	8,34 $\pm$ 0,71*/**	3,88 $\pm$ 0,37*/**	0,87 $\pm$ 0,08*/**	9,74 $\pm$ 0,99*/**

* – $p < 0,005$ compared to IC (intact animals) group;** – $p < 0,05$ compared to CP (control pathology) group.**Table II.** Lipid metabolism indices in liver homogenate under experimental insulin resistance and/or polyphenol administration ($M \pm m$, $n=6$).

Animal groups	Indices		
	FFA, mmol/g tissue	TAGs, mmol/g tissue	TPhL, mmol/g tissue
IC	5,11 $\pm$ 0,41	17,7 $\pm$ 0,57	33,8 $\pm$ 2,5
CP	7,82 $\pm$ 0,45*	27,2 $\pm$ 1,21*	21,4 $\pm$ 2,6*
TAPFC	4,94 $\pm$ 0,51	15,9 $\pm$ 1,61	30,1 $\pm$ 2,3
Q	5,05 $\pm$ 0,37	16,3 $\pm$ 1,95	32,5 $\pm$ 3,7
EGCG	4,87 $\pm$ 0,43	15,8 $\pm$ 0,99	32,9 $\pm$ 2,1
D+TAPFC	5,88 $\pm$ 0,58**	19,53 $\pm$ 1,55**	28,8 $\pm$ 2,8*/**
D+Q	6,38 $\pm$ 0,46*/**	21,6 $\pm$ 1,87*/**	25,9 $\pm$ 1,9*/**
D+EGCG	6,69 $\pm$ 0,51*/**	23,4 $\pm$ 1,78**	35,7 $\pm$ 2,1**

* – $p < 0,005$ compared to IC (intact animals) group;** – $p < 0,05$ compared to CP (control pathology) group.**Table III.** Antioxidant-pro-oxidant status indices in liver homogenate under experimental insulin resistance and/or polyphenol administration ($M \pm m$, $n=6$).

Animal groups	Indices		
	CD, nmol/mg of lipids	TBARS, nmol/mg of protein	GSH, mmkg/mg of protein
IC	1,42 $\pm$ 0,17	3,07 $\pm$ 0,21	8,03 $\pm$ 0,75
CP	4,74 $\pm$ 0,33*	7,22 $\pm$ 0,66*	4,96 $\pm$ 0,31*
TAPFC	1,25 $\pm$ 0,13	3,0 $\pm$ 0,27	7,84 $\pm$ 0,57
Q	1,31 $\pm$ 0,07	2,97 $\pm$ 0,15	7,75 $\pm$ 0,64
EGCG	1,33 $\pm$ 0,13	2,99 $\pm$ 0,24	7,93 $\pm$ 0,45
D+TAPFC	2,41 $\pm$ 0,34*/**	3,57 $\pm$ 0,35*,**	7,5 $\pm$ 0,52**
D+Q	3,49 $\pm$ 0,27*/**	5,04 $\pm$ 0,29*,**	6,75 $\pm$ 0,37*/**
D+EGCG	2,94 $\pm$ 0,22*/**	4,31 $\pm$ 0,35*,**	5,5 $\pm$ 0,65*

* – $p < 0,005$ compared to IC (intact animals) group;** – $p < 0,05$ compared to CP (control pathology) group.

After rat decapitation under chloralose urethane narcosis blood samples were taken, cooled and centrifugated at 3000 turns per minute in order to obtain blood serum. The livers were perfused by ice-cold 0.1 M Tris-NCl buffer

(pH 7.4) and homogenized in the same buffer. Lipids were extracted according to Folch et al. [12]. The chloroform phase was collected and dried under N_2 at 37°C. The lipids were redissolved in chloroform/methanol (1:2, v/v)

and applied on TLC plates. For triacylglycerols (TAGs), free fatty acids (FFA) and total phospholipids (TPhL) determination the solvent system hexane/diethyl ether/acetic acid (80:20:2, v/v) was used. The lipids masses were determined as described in article [13]. TBA-reactive substances (TBARS) and conjugated dienes (CD) concentrations were determined in liver homogenates using methods described in laboratory manual [14]. In blood serum total lipids (TL), TAGs and cholesterol (Ch) were determined by the standard kits ("Filisit-Diagnostika", Ukraine) and TPhL ("Sentinel Diagnostics", Italy); FFA content by method [15] and reduced glutathione (GSH) by the method [16].

The studies were performed in accordance with "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1985) and the "Ethics Code of the World Medical Association" (Declaration of Helsinki, 1964). All procedures were approved by NUPh Institutional Animal Care and Use Committee.

Data were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by post hoc Fisher's protected least significant difference (Fisher PLSD) test. The results obtained represent the means $\pm$ standard error of the mean (SEM) and are deemed statistically significant when $p < 0.05$. The statistical analysis was carried out with StatSoft Statistica v6.0.

RESULTS

Feeding animals with HCFD induced IR development that was verified using HOMA-IR (the data are not given). As it is shown in Tables I and II the experimental IR was accompanied by significant alterations in lipid metabolism indices in blood serum as well as in rats liver. Thus, the blood serum TL content was increased in 1.5 times, Ch – in 1.54 times, FFA – in 1.79 times, but TPhL content was decreased by 44% compared with IC group (Tab. I).

FFA accumulation (153% of IC animals) and TAGs (154% of IC animals) and also lowering of TPhL concentration (in 1.58 times) was observed in liver (Tab. II).

HCFD led to disturbances in pro-oxidant-antioxidant balance. Thus, the levels of CD and TBARS were elevated in 3.34 times and 2.35 times respectively in animals' liver, and GSH concentration was decreased by 38% (Tab. III).

The administration of studied polyphenol substances for healthy animals did not influence anyone of investigated indices and pro-oxidant-antioxidant status (Tab. I-III).

At the same time, polyphenols administration differently improved the studied lipid metabolism indices as well as reduced lipid peroxidation products (LPOP) under the HCFD. Under TAPFC administration hyperlipidemia decreased by 24%, under Q administration – by 14% and did not differ in animals administered EGCG (Tab. I). The similar more pronounced effect of TAPFC administration compared with Q and EGCG was found when measured Ch level (accumulation decreased by 23%), FFA (decreased accumulation by 38% in blood serum and 25% in liver) and

TAGs (decreased accumulation by 31% in blood serum and 22% in liver) compared with CP animals (Tab. I, II). As for lowering TPhL level, EGCG introduction was the most effective leading to increased TPhL content by 35% in blood serum and complete renewal in liver (Tab. I, II). However, EGCG administration did not influence the GSH depletion (Tab. III). Animals treatment by TAPFC showed more pronounced normalizing effect on studied pro-oxidant-antioxidant indices: accumulation of CD and TBARS was attenuated by 49% and 51% respectively compared with CP group and GSH concentration was not significantly differ from IC group (Tab. III).

DISCUSSION

This experimental model of IR development is caused by adipocyte size increase as a result of diet fructose excess and accompanied by reduction of plasma insulin receptors and disorders in the early stages of insulin signal transduction that all together leads to hyperglycemia. Blood glucose accumulation also is mediated by fructose intake due to suppression of liver glucose absorption as well as glucose release activation [17]. The hyperlipidemia (Tab. I) under HCFD is developed due to activation of de novo lipid synthesis from fructose, which unlike glucose doesn't need insulin, so in excess absorbed by liver cells [18]. At the same time, under IR are observed increased lipolysis and fat mobilization from adipose tissue. Blood FFA content increased significantly (Tab. II). So, hepatocytes intensively absorbed FFA as one more source for de novo lipid synthesis and, as a result, glucose uptake and intracellular metabolism is attenuated causing hyperglycemia and IR that generates the "vicious circle" of metabolic disorders [17]. TPhL content decreasing (Tab. I, II) is mediated by HDLP lowering that is happened due to lipoprotein metabolism reorganization under IR: increased VLDLP concentration and reduction of their utilization and also HDLP catabolism acceleration. [17].

The toxicity of excessive glucose and FFA content leads to the free-radical oxidation activation by different ways including the inflammatory pathways induction [19] that is evidenced by the CD and TBARS concentration increase (Tab. III). The antioxidant defense attenuation, which is marked by the decreased content of the main water-soluble antioxidant – GSH (Tab. III), may be the result of elevated glutathione consumption and also its decreased reduction by glutathione reductase due to enzyme oxidative damage and / or lack of NADPH +H⁺ out of pentose phosphate pathway inhibition.

The revealed protective effects of studied polyphenols (Tab. I-III.) are mediated by antioxidant, antiinflammatory, antidiabetic and lipid-lowering properties of these substances.

It is known that Q accelerates glucose absorption and utilization by the liver and skeletal muscle cells preventing hyperglycemia [20]. Moreover, Q enhances lipid absorption by adipose tissue and fat oxidation, modulating the signaling pathways involved in inflammation and IR under high-fructose diet [21]. It has been shown that Q administration

increased the mitochondria quantity in myocytes and improves their functioning as well as uncouples oxidative phosphorylation, thereby contributing to increased energy consumption and reducing obesity, hyperlipidemia and IR [22]. Also the Q antioxidant properties make the great contribution into its protective effects: the ability to interact with both ROS and lipid peroxide radicals, as well as to suppress the activity of enzymes that generate ROS and activate antioxidant enzymes [20]. The EGCG protective effect mediated by hypoglycemic as well as lipid-lowering properties – Ch and TAGs levels decrease due EGCG action is associated with intestinal lipid absorption inhibition and activation of lipid oxidation [23]. Furthermore, it was shown that EGCG is able to inhibit the key enzyme in Ch synthesis – HMG-CoA reductase [20]. In addition, the antidiabetic polyphenol effects contribute to the antioxidant and anti-inflammatory properties [23]. TAPFC has more pronounced protective effect concerning studied parameters, obviously due to the multicomponent composition, and accordingly more diverse mechanisms of dyslipidemia and IR prevention and treatment. In addition to Q and EGCG TAPFC composition contains other polyphenol representatives: flavonoids (procyanidins, catechins, epicatechins, phloridzin) and neoflavonoids (chlorogenic acid, gallic, salicylic, coumaric, ferulic acids and others) [24].

Each of the concentrate components reveals a number of protective properties, which summarizing provides for substance more powerful properties. It is known that signaling pathways modulating by anthocyanidins normalize glucose-insulin homeostasis [20]. Lipid-lowering anthocyanidin impact mediated by inhibition of acyl-CoA carboxylase-1, that is the fatty acids synthesis in adipose tissue and liver, activation of lipid oxidation, and increased cholesterol excretion in the bile [20]. Catechins increase the glucose flow into the cells and stimulate the adiponectin production [20]. Gallic acid normalizes insulin and glucose homeostasis and lipid profile [25].

Furthermore, apple polyphenols are enzyme inhibitors of carbohydrate hydrolysis and also inhibit gastrointestinal tract transporter GLUT1, thus reduce glucose production and absorption in the intestine [6], and also inhibit the pro-inflammatory factors formation [26]. The antioxidant properties of polyphenol components extract are no less important: lipid peroxidation inhibition at the stage of initiation as well as at chain elongation, pro-oxidant enzymes suppression and antioxidant system [24, 26, 27].

CONCLUSIONS

Thus, the data obtained in this work indicated that feeding rats with HCFD caused the dyslipidemia and oxidative stress development. Because of polyphenol multiple effects on the different links in the IR pathogenesis the administration of Q, EGCG, and TAPFC improved disorders of lipid metabolism and pro-oxidant-antioxidant homeostasis. TAPFC had a more pronounced action on studied indices that is probably due to synergism and additive effect of extract numerous components.

REFERENCES

1. Kretowski A., Ruperez F. J., Ciborowski M. Genomics and Metabolomics in Obesity and Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res* [serial online] 2016 Apr [cited 2016 Apr 12]; 2016: [2 screens]. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9415645>.
2. Castro A. V., Kolka C. M., Kim S. P., Bergman R. N. Obesity, insulin resistance and comorbidities – Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014; 58/6: 600-9.
3. McArdle M. A., Finucane O. M., Connaughton R. M., McMorrow A. M., Roche H. M. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front. Endocrinol.* [serial online] 2012 Dec 2013 [cited 2013 May 10]; 4 (52): [23 screens]. Available from: URL: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2013.00052/full>.
4. Al-Jada D. N., Ahmad M. N. Dietary fat and insulin resistance: a connection through leptin and PPAR γ activation. *Journal of FFHD* 2016; 6(6): 306-28.
5. Le T.; Flatt S. W., Natarajan L., Pakiz B., Quintana E. L., Heath D. D. et al. Effects of Diet Composition and Insulin Resistance Status on Plasma Lipid Levels in a Weight Loss Intervention in Women Clinical Trial Registration. *J Am Heart Assoc.* [serial online] 2015 Oct Des [cited 2016 Jan 25]; 5(1): [9 screens]. Available from: URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT01424007.
6. Manzano M., Giron M. D., Vilchez J. D., Sevillano N., El-Azem N., Rueda R. et al. Apple polyphenol extract improves insulin sensitivity in vitro and in vivo in animal models of insulin resistance. *J Nutr Metab* [serial online] 2015 Dec [cited 2016 Apr 19]; 13(32): [10 screens] Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4852413>.
7. Bahadoran Z., Mirmiran P., Azizi F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *Diabetes Metab J* [serial online] 2013 Apr [cited 2013 Aug 13]; 12(43): [9 screens]. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3751738>.
8. Watson R.R., Preedy V.R., Zibady S., editors. *Polyphenols in Human Health and Disease*. UK: Elsevier; 2014.
9. Charradi K., Elkahoui S., Karkouch I., Limam F., Hassine F. B., May M. V., et al. Protective effect of grape seed and skin extract against high-fat diet-induced liver steatosis and zinc depletion in rat. *Dig Dis Sci* 2014; 59(8): 1768-78.
10. Devika P. T., Stanely Mainzen Prince P. Preventive effect of (-) epigallocatechin gallate on lipids, lipoproteins, and enzymes of lipid metabolism in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2009; 23(6): 387-93.
11. Zhang M., Xie Z., Gao W., Pu L., Wei J., Guo C. Quercetin regulates hepatic cholesterol metabolism by promoting cholesterol-to-bile acid conversion and cholesterol efflux in rats. *Nutr Res* 2016; 36(3): 71-9.
12. Folch J, Lees M, Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem.* 1957; 226(1): 497-509.
13. Marsh J.B., Weinstein D.B. Simple charring method for determination of lipids. *J Lipid Res.* 1966; 7(4):574-6.
14. Карпищенко А.И., редактор. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
15. Орел Н.М., редактор. Биохимия мембран: методическое пособие к лабораторным занятиям для студентов биологического факультета. Мн.: БГУ; 2010.
16. Кондрахин И. П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: Справочник. М.: Колос; 2004.
17. Tappy L., Lê K. A., Tran C., Paquot N. Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions. *Nutrition J* 2010; 26: 1044-49.

18. Yan L.-J. Pathogenesis of Chronic Hyperglycemia: From Reductive Stress to Oxidative Stress. *J Diabetes Res* [serial online] 2014 Apr May [cited 2014 June 16]; 2014: [11 screens]. Available from: URL: <http://doi.org/10.1155/2014/137919>.
19. Altaş M., Var A., Köse C., Özbilgin K., Ari Z. Endothelial dysfunction in high fructose containing diet fed rats: increased nitric oxide and decreased endothelin-1 levels in liver tissue. *Dicle Med J* 2010; 37(3): 193-8.
20. Hossain M. K., Dayem A. A., Han J., Yin Y., Kim K., Saha S. K., et al. Molecular Mechanisms of the Anti-Obesity and Anti-Diabetic Properties of Flavonoids. *Int J Mol Sci* [serial online] 2016 Mar Apr [cited 2016 Apr 15]; 17(4): [32 screens]. Available from: URL: <http://doi.org/10.3390/ijms17040569>.
21. Prieto M. A., Bettaieb A., Lanzi C. R., Soto V. C., Perdicaro D. J., Galmarini C. R., et al. Catechin and quercetin attenuate adipose inflammation in fructose-fed rats and in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59(4): 622-33.
22. Henagan T. M., Cefalu W. T., Ribnicky D. M., Noland R. C., Dunville K., Campbell W. W., et al. Morrison In vivo effects of dietary quercetin and quercetin-rich red onion extract on skeletal muscle mitochondria, metabolism, and insulin sensitivity. *Genes Nutr* [serial online] 2015 Jan [cited 2014 Dec 27]; 10(1-2): [24 screens]. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277553>.
23. Legeay S., Rodier M., Fillon L., Faure S., Clere N. Epigallocatechin Gallate: A Review of Its Beneficial Properties to Prevent Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2015; 7(7): 5443-68.
24. Boyer J., Liu R. H. Apple phytochemicals and their health benefits. *Nutrition J.* [serial online] 2004 Jan May [cited 2004 May 12]; 3: [15 screens]. Available from: URL: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-3-5>.
25. Doan K.V., Ko C.M., Kinyua A.W., Yang D.J., Choi Y.H., Oh I.Y., et al. Gallic Acid Regulates Body Weight and Glucose Homeostasis Through AMPK Activation. *Endocrinology* 2015; 156(1): 157-68.
26. Hussain T., Tan B., Yin Y., Blachier F., Tossou M. C., Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev* [serial online] 2016 Mar Aug [cited 2016 August 21]; 2016: [9 screens]. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7432797>.
27. Fathy S. M., Drees E. A. Protective effects of Egyptian cloudy apple juice and apple peel extract on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and inflammatory status in diabetic rat pancreas. *BMC Complement Altern Med* [serial online] 2015 May Dec [cited 2016 Jan 11]; 16(8): [14 screens]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707737>.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Andriy L. Zagayko

st. Sobranetska, 148,
88017, Uzhhorod, Ukraine,
tel.: +38 (0312) 64-22-29
e-mail.: Conferencefpo@uzhnu.edu.ua

Nadesłano: 20.03. 2017

Zaakceptowano: 20. 04. 2017

FEATURES OF SOME CLINICAL EXAMINATION PARAMETERS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Orysya Syzon, Iryna Voznyak, Marianna Dashko

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The relationship of cause-and-effect mechanisms of exacerbation and progressing with defining of the role of stress reaction in the psoriatic arthritis (PA) development has been examined in the article by analyzing the characteristics of medical history, current dynamics as well as clinical, instrumental and laboratory examinations. **The objective** was to study the role of basic indices of laboratory examinations of patients used clarify their role in the pathogenesis of PA.

Materials and methods: The concentration of trigger cytokines - IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22, stress hormones - ACTH and cortisol, state of cell-antibody mediated immunity (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, IRI, IgM, IgG levels) in the serum of patients were defined.

Results and discussion: We have detected the possible changes of stress-reaction mediator concentrations in the serum of patients with PA (i.e. decreasing of the status of cell immunity indices (CD3+, CD4+, CD8+ T-lymphocytes, B-lymphocytes CD22+ fraction, IRI with compensatory increasing of the levels of CD16+ T-cells, cytokines — IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22, stress hormone – cortisol, immunoglobulins IgM, IgG, CIC) irrespective of the disease duration which testifies the strain of their stress-realising mechanisms, even if clinical stabilization of skin and joint process is normalized.

Conclusions: Thus, the final diagnosis of PA is determined only under aggregation of anamnestic, clinical, instrumental and laboratory data and the results of additional examinations. The indices mentioned above are key mediators of stress-realizing immune-neuroendocrine system and play an ambiguous role in the development of PA, their various effects require further study.

KEY WORDS: cytokines, ACTH, cortisol, immunity, psoriatic arthritis, diagnostic.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. I, 205-207

INTRODUCTION

According to the literature the frequency index of psoriatic arthritis (PA) in patients with psoriatic disease (PD) varies from 1 to 13% [1, 2, 3]. In recent years there has been detected the tendency of increasing of patients with PA in Ukraine. 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 which leads to psychoemotional stress and, as the result, to decreasing of clinical remission period in patient and more frequent relapses [4, 5, 6]. In 20-60 % of patients pathological processes are progressing in the association with the development of osseous-articular destruction, disablement and notable worsening of the quality of life [3, 7].

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 PA [8, 9, 10]. No less actual is the relation of detected clinical-instrumental disorders, changes of some indices of hormone, immune and cytokine state. Today a lot of attention is paid to the role of components of stress-realizing immune-neuroendocrine system at PA development [4, 10, 11].

THE AIM

The objective of the work was to study the role of main indices of laboratory examinations of patients to specify their role in PA pathogenesis and to develop the system of integrated diagnostics of patients with PA whose locomotor system is affected due to psoriasis with the indication of characteristic features.

MATERIALS AND METHODS

178 patients with PA have been examined integrally for the four recent years. The volume of diagnostic measures has been defined based on the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 312 as of May 8, 2009. The diagnosis of PA was verified under the diagnostic criteria of the Institute of Rheumatology of RAMS. All patients with suspected or proved PA had their damaged joints examined radiologically (ultrasonography if necessary). Additional level of T- and B-lymphocytes subpopulations in patients with PA 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 immunoglobulines 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

It was established that for the last 20 years (1993-2014) the number of registered cases of psoriasis among the population in Lviv region has increased by 1.9 times. We have examined PA patients with varying severity of process development, generalization and the severity of skin and osseous-articular apparatus damage, the presence of associated pathology. In 57.9% of cases PA was diagnosed in individuals aged 30-49, mostly in men – 62.3%. The characteristic of pain syndrome was in the direct correlation with morning stiffness and pain. Asymmetric polyarthritis prevailed in 82.2% of patients with the affection of hand joints in 74.5%, feet joints – in 68.2%, knees joints – in 55.6%. The character of inflammatory process in patients with PA was the direct expressed correlation with acute condition agent and the term of the last disease recurrence within the limits from (+0.6) to (+0.7). The frequency of recurrent cases per year and the development of the PA last recurrence had the direct influence on the character of relapse. Joints affection totally depended on the efficacy of previous treatment and it is in positive expressed correlative dependence with thickening of periarticular tissues, its functional deficiency - with the sprain occurrence, subluxation – from (+0.8) to (+0.9).

The analysis of laboratory examinations indicates the decreased number of thrombocytes, expressed hypoalbuminemia, hypergammaglobulinemia. In 1/3 of patients with PA anemia 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 PA, 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 was proved that PA activity is characterized by the expressiveness of functional deficiency of joints, the stage

of their affection, and developing of disease are defined by joints affection signs, relapse and inflammatory process character that can be proved instrumentally.

In the regard of patients with locomotion system disorder who suffer from psoriasis, by using ultrasound diagnostics, psoriatic enthesopathy was proved in 24 (13.41 %) of cases, including asymptomatic disease course – in 4 (2.23 %). Accurate USD PA signs have been identified: the presence of enthesitis, tendosynovitis of long muscle of finger flexor, hydrarthrosis, especially of knees joints (up to 3-25 ml), thickening of synovial (2 - 10 mm) and fibrous tunics (1-3 mm), and change in cartilage thickness. When the expressiveness of USD signs was correlated with radiology data, it was defined that in 19 (10.61 %) of patients no bone and joints changes had been detected on X-ray images, but USD images showed the signs of inflammatory manifestations on joint surface. This fact indicates that USD should be performed and testifies the assumption that PA starts to develop due to enthesopathy. Central affection in patients with PA is verified by the data of not only X-ray character, but also by MRT examination. Ostitis, being defined during MRT examination, should be treated as a premonitory symptom of possible joint affection visible at further X-ray image and its future ankylosis.

During radiological examination of patients with PA it was detected 88 (49.44 %) cases of PA and 66 (37.08 %) cases of deforming PA, at that, in 120 (67.42 %) of cases PA was the dominant disease on clinical picture in the form of poly- or peri-arthritis of distal interphalangeal joints, at that, in 19 (10.67 %) of cases it was associated with axial affection of spine. At early stages of PA development using radiological examination the following facts were accurately defined more frequently than the others: non-uniform narrowing of joint gap, osteoporosis in bone epimetaphys 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.

The estimation of the obtained results of historical ultrasound densitometry and at the time of examining has shown that in 38 % of patients with PA the indices of bony tissue state are within the norm limit, in 45 % – osteopenia is detected and only in 17 % of cases osteoporosis was confirmed.

In blood serum of patients with PA, notwithstanding the duration of the disease, we have detected the possible changes in concentrations of stress reaction mediators (decreasing of indices of cell immunity (CD3+, CD4+, CD8+ T-lymphocytes, fractions CD22+ of B-lymphocytes with compensatory decreasing of CD16+ T-cells levels, cytokines — IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22, stress hormone – cortisol, immunoglobulines IgM, IgG, CIC) that testifies the strain of their stress-realizing mechanisms even sometimes despite clinical stabilization of skin-joint process.

In PA patients a stable tendency for decreasing of functional activity indices of T-, B-lymphocytes of system in comparison with the control group of healthy individuals was defined, in particular, possible decreasing of the number of

immune-competent cells with phenotype CD3+ (0.90 ± 0.03 g/L - in PA patients and 1.80 ± 0.02 g/L - in control group), CD4+ (0.54 ± 0.02 g/L - in PA patients and 0.62 ± 0.03 g/L - in control group), CD 22+ or B- lymphocytes (0.39 ± 0.01 g/L - in PA patients and 0.73 ± 0.03 g/L - in control group), moderate decreasing of CD8+ (0.37 ± 0.01 g/L - in PA patients and 0.46 ± 0.01 g/L - in control group) and increasing of CD16+ content (0.31 ± 0.01 g/L - in control group and 0.38 ± 0.02 g/L - in PA patients). Herewith, at the onset of PA more expressed tendency for decreasing of specified indices than at clinically expressed PA with formed joint pathology and functional deficiency was observed. This indicates the possibility of apoptosis development and is important as it is considered to be one of the mechanisms of forming of inadequate programmed death of immunocytes.

When humoral immunity of patients with various forms of PA was estimated, the general increase in immunoglobulines Ig G (48.5 ± 2.7 mg/ml and 9.6 ± 1.5 mg/ml - in control group), moderate increase in Ig M (2.8 ± 0.1 mg/ml and 0.9 ± 0.7 - in control group) and high level of CIC (139.7 ± 5.7 SU and 43.1 ± 4.4 SU - in control group) was identified. This fact is necessary to estimate anti-inflammatory function of immune system and the development of pathological process in PA patients. The detected increased concentration of IgG, IgM and CIC in blood of patients with PA may be considered as an indirect characteristic of the presence of persisted infection which promotes the initiation and residence of inflammatory process activity. The most important disorders are observed after PA has been developing for 10 years. The indicated immune indices were in the direct expressed correlative relation with CIC level and index of C-reactive protein - from (+0.8) to (+0.9).

In blood serum of patients suffering PA prior to treatment it was obtained deviation of increased level of IL-1 β (15.7 ± 1.5 pg/ml at 1.8 ± 1.2 pg/ml - in control group), IL-8 (53.9 ± 17.4 pg/ml at 2.5 ± 1.5 pg/ml - in control group), IL-17 (17.0 ± 2.1 pg / ml at 1.6 ± 0.5 pg/ml - in control group) and IL-22 (24.5 ± 1.4 pg / ml if compared with the norm of 5.4 ± 1.3 pg/ml). In the case of extended PA with expressed bone destructive changes and in synovial liquid higher values of specified cytokines were observed. It was stated that the specified cytokines in blood serum and synovial liquid (IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-22) are the key mediators of integrated stress-realizing immune system, as, from one side, they provoke inflammatory reaction, and from the other side they promote remodeling of tissue and regulate bone lysis processes as well as joint contractures forming. We assume that increasing of concentration of specified cytokines in blood serum of PA patients is 2 times higher during first 6 months starting from the moment of joint syndrome occurrence, and this fact may be used as the additional criterion for PA early diagnostics. Thus, changes in indices should be used to evaluate activity, disease stage and efficacy of treatment provided.

In patients with PA prior to treatment it has been noted a significant increase in serum cortisol (up to 803.0 ± 42.9 nmol/L) which is almost 2 times higher than the corresponding reference values; at that, its highest growth was observed in patients with expressed bone pathology. As cortisone is

the regulator of carbohydrate, protein and fat metabolism, thus, if cholesterol, glucose, protein levels are changed and increased it is considered to be a characteristic feature of PA.

Only an integrated approach to the examination of psoriatic patients with damaged locomotor system can provide the efficacy of early PA diagnostics and treatment.

CONCLUSIONS

Thus, the genetic susceptibility to psoriasis development of any segment in immune-neuroendocrine system creates the risk of dysregulation pathology in multifaceted clinical forms of PD, PA with relevant clinical and functional changes. That is why, the final diagnosis of PA should be determined only by aggregation of anamnestic, clinical, instrumental and laboratory data and the results of additional examinations.

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. Malakhov V.A., Monastyrskiy V.A.: Modern views on immune-neuroendocrine system in normal and pathological state. News of medicine and pharmacy, 2010, 316, 3-4.
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. Karnaukh Yu.V.: The evolution of mechanisms of psoriatic arthritis. Ukrainian therapeutic journal, 2010, 2, 101-106.
8. Molochkov V.A., Badokin V.V., Albanova V.I., Volnuhin A.V.: Psoriatic arthritis and psoriasis. Red. Molochkov V.A., Moscow, 2007.
9. 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.
10. Veale D., Ritchlin C., Fitz O.: Gerald Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2005, 64, 26-29.
11. Plotnikoff N.P., Faith R.E., Murgo A.G., Good R. A.: Cytokines: Stress and Immunity. Second Edition, CRC, 2006.

ADRESS FOR CORRESPONDENCE

Orysya Syzon

st. Sobranetska, 148,
88017, Uzhhorod, Ukraine,
tel.: +38 (0312) 64-22-29
e-mail.: Conferencepo@uzhnu.edu.ua

Nadeslano: 20.03.2017

Zaakceptowano: 20.04.2017

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА КЛІНІЧНОГО ПРОТІКАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ПРЕДІАБЕТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

THE DIAGNOSTICS AND CLINICAL PATTERN OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH PRE-DIABETES AND TYPE 2 DIABETES AND OBESITY

Ксенія І. Чубірко

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

РЕЗЮМЕ

Вступ: Дані епідеміологічних досліджень (Lazo M. et al., 2010; Keating S.E. et al., 2012) підтверджують тенденцію до збільшення захворюваності на НАЖХП у пацієнтів з резистентністю до інсуліну, що виникає на фоні ожиріння, цукрового діабету (ЦД) 2 типу та наявності метаболічного синдрому.

Мета: Оптимізація діагностики та підвищення ефективності лікування у пацієнтів з неалкогольним стеатозом та стеатогепатитом на тлі ожиріння.

Матеріали і методи: Загальноклінічне обстеження хворих; лабораторні та інструментальні методи дослідження (індекс ожиріння печінки, неінвазивна оцінка морфології печінки, електрокардіографія (ЕКГ), тредмілгерометрія, ультразвукова діагностика органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), еластографія печінки, КТ, МРТ, методи статистичного аналізу).

Результати: Неалкогольну жирову хворобу печінки діагностовано у 98,4% хворих на цукровий діабет 2 типу, в тому числі стеатоз зустрічався у 54,84%, а стеатогепатит – у 45,16%. У осіб з предіабетом НАЖХП встановлено у 70,5%, з них у 85,45% – стеатоз та у 14,55% – стеатогепатит ($p < 0,05$). В клінічній картині пацієнтів з НАЖХП переважали такі скарги як метеоризм (у 43,59% хворих), загальна слабкість та біль у правому верхньому квадранті (у 29,9% пацієнтів). Дещо менша кількість хворих скаржилась на дискомфорт в черевній порожнині (28,21%), закрепи (21,37%) та відчуття гіркоти в ротовій порожнині (21,37%).

Висновки: Особливостями клінічної картини НАЖХП є олігосимптомність, коморбідність і переважання диспепсичного синдрому (метеоризм зустрічався у 43,59%, біль у правому підребер'ї та дискомфорт у черевній порожнині – у 29,91% та у 28,21% відповідно, закрепи та відчуття гіркоти в ротовій порожнині – по 21,37%). Визначення індексу ожиріння печінки (Fatty Liver Index) є інформативним методом скринінгу пацієнтів зі гепатостеатозом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: НАЖХП, ожиріння, індекс ожиріння печінки.

ABSTRACT

Introduction: The data of epidemiological researches confirm the tendency in increasing of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with insulin resistance which occurs because of obesity, diabetes type 2 and metabolic syndrome.

Aim: Optimization of diagnostic and treatment efficacy in patients with non alcoholic steatosis and steatohepatitis on the background of obesity.

Materials and methods: General clinical examination of patients, laboratory and instrumental methods (fatty liver index, non invasive assessment of liver, morphology, electrocardiography, treadmillingometry, ultrasound examination of abdominal organs, liver elastography, CT, MRI, methods of statistical analysis).

Results: NAFLD was diagnosed in 98.4% of patients with diabetes type 2, from which steatosis was found in 54.84% and steatohepatitis in 45.16%. In individuals with prediabetes NAFLD was in 70.5%, of which 85.45% with steatosis and 14.55% steatohepatitis ($p < 0.05$). The clinical picture of patients with NAFLD prevailed such symptoms and complaints: flatulence in 43.59% of patients, weakness and pain in the right upper quadrant in 29.9% of patients. Fewer patients complained on discomfort in abdomen 28.21%, constipation 21.37% and feeling of bitterness in the mouth 21.37%.

Conclusion: Clinical features of NAFLD are polysymptomatic. There are prevalence of dyspeptic syndromes (bloating met in 43.59% of patients, pain in right upper quadrant and discomfort in abdomen – 29.91%, constipation – 28.21%, bitterness in mouth – 21.37%. Determination of fatty liver index is very informative method of screening patients with hepatosteatosis.

KEY WORDS: NAFLD, obesity, fatty liver index.

ВСТУП

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) в даний час є найчастішою причиною хронічних захворювань печінки в багатьох розвинених країнах. Дані епідеміологічних досліджень підтверджують тенденцію до збільшення захворюваності на НАЖХП у пацієнтів з резистентністю до інсуліну, що виникає на тлі ожиріння, цукрового діабету (ЦД) 2 типу та наявності метаболічного синдрому [1, 2]. А зв'язок між метаболічним синдромом (МС) та НАЖХП настільки сильний, що останню вважають печінковою маніфестацією метаболічного синдрому. Цікаво, що НАЖХП виявляється у пацієнтів з інсулінорезистентністю без ожиріння та без ЦД, а значить – при розвитку в осіб з нормальною вагою може бути предиктором ранніх метаболічних розладів і захворювань. У ряді робіт показано, що НАЖХП підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) незалежно від інших предикторів і проявів МС і збільшує смертність від них в 1,8 рази [3]. Так, жирова інфільтрація печінки з елементами фіброзу виявляється у 90% пацієнтів з кардіоваскулярною патологією, поширеним атеросклерозом та дисліпідемією [4, 5].

Вище наведене підтверджує актуальність проблеми, а враховуючи ризики, які зумовлює поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу та НАЖХП, спонукає до розробки ефективної схеми діагностики неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу на основі вивчення метаболічних порушень.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оптимізація діагностики та підвищення ефективності лікування у пацієнтів з неалкогольним стеатозом та стеатогепатитом у поєднанні з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу на тлі ожиріння.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на предіабет та цукровий діабет 2 типу.
2. Дослідити інформативність індексу ожиріння печінки (Fatty Liver Index (FLI)) у порівнянні з даними ультразвукового дослідження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Загальноклінічне обстеження хворих; лабораторні та інструментальні методи дослідження (загальний аналіз крові з визначенням формули, біохімічні тести, цукор крові натще, глікозильований гемоглобін, ліпідограма, індекс ожиріння печінки, неінвазивна оцінка морфології печінки, електрокардіографія (ЕКГ), тредмілгергометрія, ультразвукове дуплексне дослідження екстракраніального відділу сонних артерій, ультразвукова діагностика органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), в тому числі еластографія печінки, КТ і/або МРТ, методи статистичного аналізу).

У даній роботі діагноз НАЖХП встановлювали на основі таких ознак:

- а) наявність жирової дистрофії печінки, виявленої за допомогою УЗД та індексу ожиріння печінки, еластографії, КТ чи МРТ;
- б) відсутність споживання алкоголю більше 40 г етанолу/д;
- в) відсутності інших можливих причин розвитку жирової дистрофії печінки;
- г) відсутності супутніх факторів для розвитку іншого хронічного захворювання печінки.

ІМТ розраховували за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$$

ІМТ від 18,5 до 24, 99 кг/м² розцінювали як нормальну масу тіла, ІМТ від 25 до 29, 99 кг/м² – як надмірну масу тіла, від 30,1 до 35,0 кг/м² – як ожиріння першого ступеня, від 35,1 до 40,0 кг/м² – як ожиріння другого ступеня, від 40,1 кг/м² та більше – як ожиріння третього ступеня.

УЗД органів черевної порожнини проводили за допомогою апарату ESAOTE з метою визначення стану печінки, селезінки та портальної системи, виключення органічних і функціональних захворювань жовчного міхура (механічної жовтяниці), підшлункової залози.

УЗД критеріями стеатозу печінки вважали наявність гепатомегалії, гіперехогенності («яскравості») паренхіми внаслідок дифузної жирової інфільтрації, дрібно- чи середньозернистого ущільнення, дорзального затухання ультразвукового сигналу.

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».

РЕЗУЛЬТАТИ

У роботі представлено результати комплексного обстеження 141 хворих з цукровим діабетом 2 типу та предіабетом, які перебували на стаціонарному лікуванні у університетській клініці КЗ «Ужгородська районна лікарня». Спостереження та лікування осіб, включених у дослідження, тривало 12 місяців.

Серед обстежених пацієнтів частка чоловіків складала 44,7% (63/141), а жінок – 55,3% (78/141) (Таблиця І).

Згідно із результатами клініко-лабораторного та інструментального обстеження у 117 із 141 пацієнта було діагностовано НАЖХП. Діагноз неалкогольного стеатогепатозу встановлювали, опираючись на дані УЗД, в той час як на наявність НАСГ вказували підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АСТ, АЛТ) додатково до змін, виявлених за даними УЗД ОЧП.

Визначення індексу ожиріння печінки паралельно з проведенням ультразвукової діагностики дозволило оцінити інформативність методу щодо скринінгу пацієнтів зі стеатозом. Так, у 8,33% пацієнтів із FLI < 30 за даними УЗД, були ознаки стеатозу. Поряд із цим, у 16,27% хворих індекс ожиріння печінки вказував на

Таблиця І. Розподіл обстежених пацієнтів за віком та статтю (n; %)

Вік	Група обстежених пацієнтів (n=141)			
	чоловіки		жінки	
	n	%	n	%
40-49 років	31	49,20	39	50,0
50-59 років	27	42,86	32	41,03
60-69 років	5	7,94	7	8,97
Всього	63	44,7	78	55,3

Таблиця ІІ. Частота виявлення НАЖХП серед пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу за даними УЗД та FLI (%)

Стан печінки	Група обстежених хворих			
	Пацієнти з предіабетом		Пацієнти з ЦД 2 типу	
	n	%	n	%
НАЖХП	55	70,5	62	98,4
Без НАЖХП	23	29,5	1	1,6
Всього	78	100	63	100

У подальшому пацієнти з НАЖХП були розділені на 2 групи

Таблиця ІІІ. Частота та структура супутньої патології у обстежених пацієнтів по групах (%)

Нозологія	Кількість хворих у групах досліджень				p
	I група (n=55)		II група (n=62)		
	n	%	n	%	
Хронічний простатит	2	3,64	3	4,84	0,75
Фіброміома матки	1	1,82	2	3,23	0,63
ЖКХ	1	1,82	3	4,84	0,37
Хронічний панкреатит	1	1,82	0	0	0,29
Хронічний гастрит	9	16,36	8	12,90	0,59
Артеріальна гіпертензія	17	30,91	20	32,26	0,88
Субклінічний атеросклероз	17	30,91	20	32,26	0,88
ВХШ / ДПК	3	5,45	5	8,06	0,58

n – кількість хворих; % – відсоток пацієнтів від загальної кількості пацієнтів у даній групі; ВХШ/ДПК – виразкова хвороба шлунку/12-палої кишки.

можливий стеатоз печінки (FLI>60), а ультразвукова діагностика не виявляла жодних змін, характерних для гепатостеатозу. Отже, чутливість індексу ожиріння печінки у обстежених нами хворих на НАЖХП складала 75,4%.

Таким чином, частота виявлення НАЖХП у пацієнтів з предіабетом становила 70,5% (55/78), серед пацієнтів з ЦД 2 типу НАЖХП зустрічалась у 98,4% (62/63) випадків (табл. ІІ).

І група (n = 54) – пацієнти з НАЖХП та предіабетом;

ІІ група (n = 63) – пацієнти з НАЖХП та цукровим діабетом 2 типу.

Для порівняння використано контрольну групу практично здорових осіб (n = 30).

Серед обстежених пацієнтів у структурі частоти супутньої соматичної патології переважала артеріальна гіпертензія (31,62%), та хронічний гастрит (13,68%).

Враховуючи те, що клінічні форми ІХС були критерієм виключення, серед обстежених пацієнтів стенокардію не виявлено, проте у 30,91% хворих І групи та у 32,26% пацієнтів ІІ групи за допомогою ультразвукового дуплексного дослідження екстракраніального відділу сонних артерій було діагностовано субклінічний атеросклероз. Частота реєстрування виразкової хвороби шлунку та/або 12-палої кишки складала 6,84%, хронічного простатиту – 4,27%, ЖКХ – 3,42%, а фіброміоми матки – 2,56%. Хронічний панкреатит зустрічався у 0,85% обстежених пацієнтів.

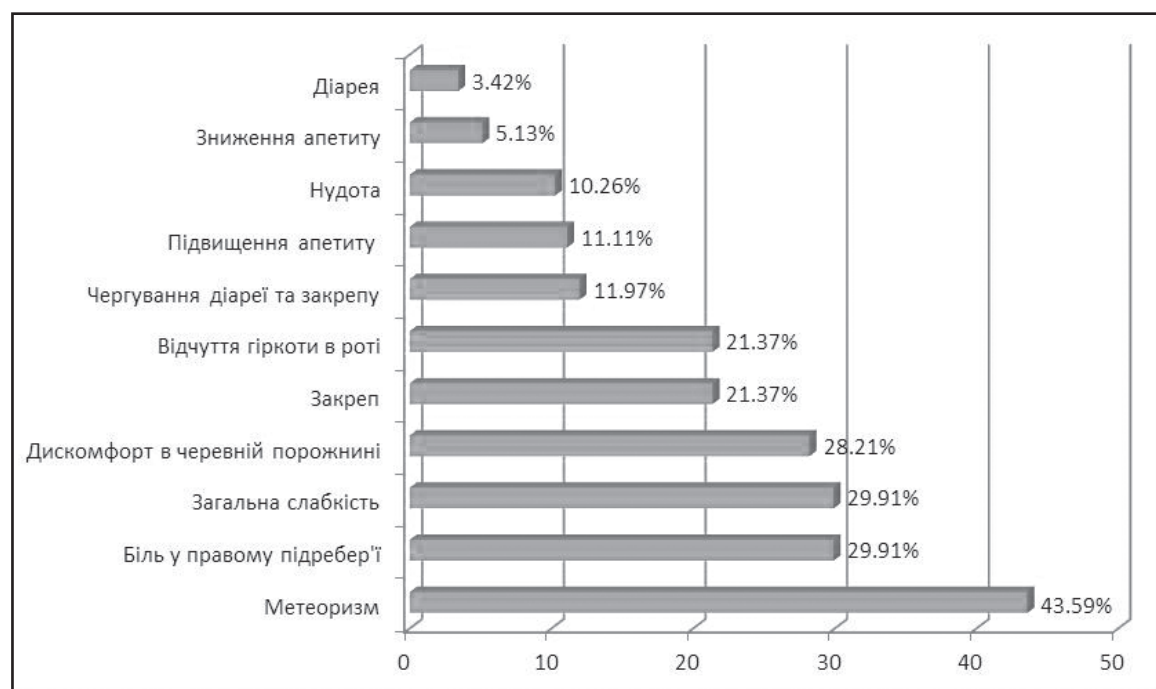
Порівняльний аналіз структури супутньої патології між групою І та групою ІІ не виявив достовірної різниці ні по одній із супутніх нозологій (p>0,05) (табл. ІІІ).

Підступність НАЖХП полягає в тому, що частіше перебіг цього захворювання безсимптомний, а при наявності будь-яких симптомів зі сторони шлунково-кишкового тракту, вони є неспецифічними

Таблиця IV. Структура скарг зі сторони шлунково – кишкового тракту у обстежених пацієнтів (%)

Скарги з боку ШКТ	Група обстежених пацієнтів					
	Група I (n=55)	Група II (n=62)	Група III (n=30)			
	n(%)	n(%)	n(%)	pI-II	pI-III	pII-III
Зниження апетиту	2(3,6)	4(6,5)	1(3,3)	0,48	0,94	0,52
Підвищення апетиту	4(7,3)	9(14,5)	2(6,7)	0,17	0,91	0,28
Метеоризм	18(32,7)	33(53,2)	2(6,7)	0,03*	<0,01*	<0,01*
Діарея	1(1,8)	4(6,5)	0(0)	0,21	0,53	0,15
Закреп	12(21,8)	13(20,9)	3(10)	0,89	0,17	0,19
Чергування діареї та закреп	5(9,1)	9(14,5)	1(3,3)	0,40	0,32	0,11
Відчуття гіркоти в роті	7(12,7)	18(29,0)	2(6,7)	0,04*	0,39	0,02*
Нудота	1(1,8)	11(17,8)	0(0)	<0,01*	0,46	0,01*
Біль у правому верхньому квадранті живота	14(25,5)	21(33,9)	0(0)	0,32	<0,01*	<0,01*
Загальна слабкість	7(12,7)	29(46,8)	0(0)	<0,01*	0,04*	<0,01*
Дискомфорт в черевній порожнині	16(29,1)	17(27,4)	2(6,7)	0,84	0,02*	0,02*

* – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників між відповідними групами.

**Рис. 1.** Розподіл пацієнтів за скаргами (%)

і не дозволяють диференціювати НАЖХП від інших захворювань. Провідними симптомами у хворих з НАЖХП, за даними деяких авторів, є нудота, біль, метеоризм та порушення стільця [30, 34].

Аналіз скарг зі сторони шлунково – кишкового тракту обстежених пацієнтів виявив, що найчастіше пацієнтів обох груп турбував метеоризм (43,59%) (рис. 1).

Загальна слабкість і біль у правому верхньому квадранті зустрічались у 29,9% пацієнтів, включених у дослідження. Дещо менша кількість хворих скаржилась на дискомфорт в черевній порожнині (28,21%), на закреп та відчуття гіркоти в ротовій порожнині – 21,37%. На

діарею, зниження апетиту та нудоту скаржилось відповідно 3,42%, 5,13% та 10,26% пацієнтів відповідно. Підвищення апетиту відмічали 11,11% обстежених осіб, а чергування діареї та закрепів – 11,97%.

У межах груп розподіл пацієнтів за скаргами був неоднорідним (табл. IV). Достовірно значимі відмінності між пацієнтами I та II групи були виявлені тільки за такими скаргами як: метеоризм, загальна слабкість, відчуття гіркоти в ротовій порожнині та нудота.

При цьому, було виявлено достовірно більшу кількість пацієнтів I групи зі скаргами на метеоризм ($p < 0,01$),

біль у правому верхньому квадранті живота ($p<0,01$), загальну слабкість ($p=0,04$) та дискомфорт в черевній порожнині ($p=0,02$), ніж осіб контрольної групи.

При порівнянні кількості хворих II групи та контрольної групи вірогідною виявилась різниця кількості пацієнтів з такими скаргами як: метеоризм ($p<0,01$), відчуття гіркоти в роті ($p=0,02$), нудота ($p=0,01$), біль у правому верхньому квадранті живота ($p<0,01$), загальна слабкість ($p<0,01$) та дискомфорт в черевній порожнині ($p=0,02$).

Таким чином, особливостями клінічної картини НАЖХП є олігосимптомність, коморбідність та переважання диспепсичного синдрому.

ОБГОВОРЕННЯ

Визначення індексу ожиріння печінки паралельно з проведенням ультразвукової діагностики дозволило оцінити інформативність методу щодо скринінгу пацієнтів зі стеатозом. Так, у 8,33% пацієнтів дані УЗД підтверджували наявність стеатозу, а згідно індексу ожиріння печінки стеатоз не визначався. При цьому, у 16,27% хворих індекс ожиріння печінки вказував на можливий стеатоз печінки, в той час як ультразвукова діагностика не виявляла жодних змін властивих гепатостеатозу.

Отже, НАЖХП діагностовано у 70,5% пацієнтів з предіабетом та у 98,4% хворих на ЦД 2 типу. Причому, серед пацієнтів з предіабетом у 85,45% було встановлено стеатоз і тільки у 14,55% – стеатогепатит. В той час, як серед пацієнтів з ЦД 2 типу частка хворих зі стеатогепатитом була значно більшою – 45,16%, а зі стеатозом – 54,84%.

В клінічній картині пацієнтів з НАЖХП переважали такі скарги як метеоризм (у 43,59% хворих), загальна слабкість та біль у правому верхньому квадранті (у 29,9% пацієнтів). Дещо менша кількість хворих скаржилась на дискомфорт в черевній порожнині (28,21%), закрепи (21,37%) та відчуття гіркоти в ротовій порожнині (21,37%). На діарею, зниження апетиту та

нудоту скаржилось відповідно 3,42%, 5,13% та 10,26% пацієнтів. Підвищення апетиту відмічали 11,11% обстежених осіб, а чергування діареї та закрепів – 11,97%.

ВИСНОВКИ

1. Неалкогольну жирову хворобу печінки діагностовано у 98,4% хворих на цукровий діабет 2 типу, в тому числі стеатоз зустрічався у 54,84%, а стеатогепатит – у 45,16%.
2. У осіб з предіабетом НАЖХП встановлено у 70,5%, з них у 85,45% – стеатоз та у 14,55% – стеатогепатит ($p<0,05$).
3. Особливостями клінічної картини НАЖХП є олігосимптомність, коморбідність і переважання диспепсичного синдрому (метеоризм зустрічався у 43,59%, біль у правому підребер'ї та дискомфорт у черевній порожнині – у 29,91% та у 28,21% відповідно, закрепи та відчуття гіркоти в ротовій порожнині – по 21,37%).
4. Визначення індексу ожиріння печінки (Fatty Liver Index) є інформативним методом скринінгу пацієнтів зі гепатостеатозом.

ЛІТЕРАТУРА

1. M. Lazo, S. Solga, A. Horska [et al.], Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. 2156-2163.
2. S.E. Keating, D.A. Hackett, J. George [et al.], Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012. 57. 157-166.
3. G. Musso, R. Gambino, M. Cassader [et al.], A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010. Vol. 52. 79-104.
4. L.A. Adams, K.D. Lindor, Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann. Epidemiol*. 2007. 17. 863-869.
5. G. Vernon, A. Baranova, Z.M. Younossi, Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011. Vol. 34. 274-285.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Ксенія І. Чубірко

вул. Собранецька, 148,
88017, Ужгород, Україна.
тел.: +38 (0312) 64-22-29
e-mail.: Conferencefpo@uzhnu.edu.ua

Nadesłano: 20.03.2017

Zaakceptowano: 20.04.2017

IMPROVEMENT OF THE COMPLEX MEDICAL TREATMENT FOR THE PATIENTS WITH CHRONIC BILIARY PANCREATITIS

L. S. Babinets, K. Yu. Kytsai, Yu. Ya. Kotsaba, I. M. Halabitska, N. A. Melnyk, I. V. Semenova, O. S. Zemlyak

DEPARTMENT OF PRIMARY HEALTH CARE AND GENERAL PRACTICE/FAMILY MEDICINE. SHEI "TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

BY I. HORBACHEVSKY OF MPH OF UKRAINE", TERNOPIL, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The most common reason of chronic pancreatitis is liver and bile ducts disease: functional disorders, chronic cholecystitis, cholelithiasis and cholecystectomy in medical history. All these changes are associated with the colloidal structure of bile, increased lithogenicity, gallstones formation, Oddi's sphincter dysfunction, dysmotility and inflammation in the bile ducts.

The aim: to study the effectiveness of using medicine Livial IC (metadoxine) in standard therapy as well as effect on spectrum of blood serum lipids and structural condition of liver (stiffness) and pancreas in patients with chronic biliary pancreatitis combined with obesity.

Materials and method: 115 patients suffering from chronic biliary pancreatitis and obesity were the subjects of the study. They were compared to etiological factor socio-economic conditions and nutrition (regular food 5 times a day without aggressive food (fatty, spicy, sour, fried products)). Also the effect of the alcohol factor was excluded.

Results: The obtained decrease in stiffness of the liver and pancreas indicates an improvement of their structural state.

Conclusions: Using medication Livial IC (metadoxine) as the part of the complex therapy for the patients who are suffering from CBP combined with obesity gives some improvement of the lipid profile indices and the structural condition of liver and pancreas (according to the data of SWE) ($p < 0.05$).

KEY WORDS: chronic biliary pancreatitis, treatment, metadoxine, liver stiffness.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. I, 213-216

INTRODUCTION

Chronic pancreatitis (CP) is one of the most common and actual problem in gastroenterology because of difficulties in early diagnostic and low effectiveness of treatment. Early diagnostic is still difficult, especially for mild and hidden forms of CP, when the metabolic and pathomorphological abnormalities of tissue are compensated, and the clinical symptoms of disease are hidden or missing. CP is a long term, progressive disease, that is lasting for over then 6 months and characterized by inflammation and degeneration as well as some necrotic changes in the pancreas tissue, dysfunction of pancreas ducts, gradual fibrotic replacement of gland, that's leading to the loss of exocrine and endocrine function [1, 2, 3, 4].

The annual incidence of CP in Europe ranges from 4 to 8 per 100.000 and prevalence of CP is about 200-500 per 100.000 patients. There was noticed some correlation between prevalence of CP and socio-economic situation in country. The highest prevalence level of disease is observed in poor countries, which's associated with bad nutrition as well as in economically developed countries because of alcohol abuse and high fat diet. The incidence of CP tends to grow. In developed European countries CP has tendency to affect patients at a younger age and the average age of those patients ranges from 50 to 39 as well as increased percentage of female patients to 30 % [5, 6, 7]. The frequency of occurrence of this

pathology is constantly growing, which is associated with alcohol abuse and improvement of hepatobiliary system diseases diagnostic.

The most common reason of CP is liver and bile ducts disease (BDD): functional disorders, chronic cholecystitis, cholelithiasis, and cholecystectomy in medical history [8, 9]. All these changes are associated with the colloidal structure of bile, increased lithogenicity, gallstones formation, Oddi's sphincter dysfunction, dysmotility and inflammation in the bile ducts. Various world scientific sources show that, in 35-60 % cases BDD is the main factor that's leading to CP [10]. The indicator of BDD prevalence varies between 26.6 – 45.5 cases per 100.000 persons. About one third of whole population on the planet suffers from biliary system dysfunction. The biliary system disease is characterized as widespread disorder with various clinical features and complications. This is why timely qualified diagnostic, proper medical treatment, and prevention actions are very important and may prevent from disease development. During recent decades we have been watching constant growth of diseases in biliar-pancreodoudenal zone.

In cases of obesity we can see hormonal disorders with decreased secretion of hormones that have anti-inflammatory effects and increased secretion of hormones with proinflammatory effects. It's accompanied by maintenance and growth of chronic inflammatory process in pancreas as well as increased risk to develop

complications. As result of fatty replacement of acinar cells, obesity reduces the exocrine function of pancreas; it also leads to atherosclerosis of vessels with circulation deficiency in pancreas. In case of obesity we observe increased cholesterol production and excretion that is accompanied by increased lithogenicity of bile as well as biliary concrements formation.

The therapy of any chronic disease is a very difficult process not only for a doctor but for a patient as well, because it requires good self-control and some changes in lifestyle.

Today each practitioner has difficult choice about choosing effective combination of medications to individually treat patients with CP. Because the right choice of optimal treatment for this category of patients can reduce treatment process, cases of hospitalization and also prevent complications or improve life quality.

During the treatment process for the patients with chronic biliary pancreatitis combined with obesity is very useful to use medication that has hepatoprotective effect, because the liver function improvement can result in optimization of pancreas function.

Liveria IC is an innovative medication, the active ingredient is metadoxine (pyridoxine-L2-pyrrolidone-5-carboxylate). Metadoxine prevents cell membrane destruction as well as primary structural degeneration of hepatocytes and improves their function. It has hepatoprotective and detoxifying effects, reduces anti-inflammatory cytokines secretion, increases resistance of hepatocytes to the peroxidation products induced by exposure to various toxic agents; prevents fat accumulation in hepatocytes and lipid infiltration of liver as well as fibronectin and collagen deposition and inhibits fibrotic processes in the liver [11,12,13,14].

THE AIM

To study the effectiveness of using medicine Liveria IC (metadoxine) in standard therapy as well as effect on spectrum of blood serum lipids and structural condition of liver (stiffness) and pancreas in patients with chronic biliary pancreatitis combined with obesity.

MATERIALS AND METHOD

115 patients suffering from chronic biliary pancreatitis and obesity were the subjects of the study. They were compared to etiological factor socio-economic conditions and nutrition (regular food 5 times a day without aggressive food (fatty, spicy, sour, fried products)). Also the effect of the alcohol factor was excluded. Among the patients were 75 women and 40 men, the average age of patients was (52.4 ± 3.2) years. The duration of the disease was (12.8 ± 3.1) years, body mass index (BMI) averaged (31.8 ± 2.1) kg/m². Examination of patients was performed with their consent. The studies meet the requirements of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association «Ethical principles for medical research

involving human subjects as the object of the study» opinion of the Committee on bioethics SHEI «Ternopil State Medical University by I. Horbachevsky of MPH of Ukraine» № 35/2016.

The diagnosis of CP was made based on a generally accepted classification in Ukraine suggested by the Research Institute of Medical Science of Ukraine, which corresponds to the Marseille-Cambridge classification according to the «Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) medical care and medical rehabilitation of patients with chronic pancreatitis», approved by the Act of Ministry of Healthcare of Ukraine as of 10.09.2014 under № 638).

In patients with CP the level of fecal elastase- α was determined. It was (116.94 ± 1.31) mg/g, which corresponded to the average level of ESI of pancreas and was significantly ($p < 0.05$) different from the one in the control group - (240.35 ± 5.47) mg/g.

Its average value was (3.42 ± 0.15) points, and there were no corresponding changes in the control group - 0 points. Index of pancreas stiffness in patients with CP was (8.11 ± 1.00) kPa and was significantly higher than that in the control group, (4.80 ± 0.58) kPa ($p < 0.05$), indicating a decrease in pancreas elasticity, i.e. deterioration of its structural state in patients with CP.

The patients were divided to two different groups: the first one (54 people) was treated according to the generally accepted treatment scheme, that included pancreatin 25000 during the meal, pantoprazole 0,40 mg once a day and/or domperidone 0,10 3 times a day. The second group (61 people) along with the generally accepted treatment received medication Liveria IC (metadoxine) – 1 (0.5 g) pill twice a day, 15 - 30 minutes before meals within 3 months. The patients of these two groups were compared by age, gender, and disease duration. The lipid profile was evaluated according to generally accepted criteria of the hospital. The structural conditions of liver and pancreas were evaluated according to their elasticity (stiffness) by using shear wave elastography (SWE), on a scanning US-apparatus Ultima PA made by «Radmir» company (Kharkiv, Ukraine), with linear detector on frequency of 2-5 MHz and depth of 10-50 mm. During liver examination using this method were taken 5 measurements in different parts of each hepatic lobe and 10 measurements in different parts of pancreas.

RESULTS AND DISCUSSIONS

The table I shows us indices changes of lipid profile during using different treatment programs for the patients who are suffering from chronic biliary pancreatitis combined with obesity.

There were found the decreased atherogenic indices of lipid and increased protective (antiatherogenic) fraction of high-density lipoprotein (HDL).

The next stage of research was the exploring of indicators dynamic of the liver and pancreas stiffness during applying the suggested treatment regimens.

Table I. Indices of dynamic of the lipid profile indices among the patients who are suffering from chronic biliary pancreatitis combined with obesity

Lipid profile indices	Groups of comparison			
	Group 1		Group 2	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Chl, mmol / l	6.83±0.13	6.68±0.13*	6.76±0.15	6.93±0.15**
Tg, mmol / l	2.48±0.03	2.38±0.03*	2.48±0.03	2.01±0.06**
HDL, mmol / l	1.20±0.02	1.22±0.02*	1.20±0.03	1.31±0.02**
VLDL, mmol / l	1.13±0.01	1.08±0.01*	1.12±0.01	0.91±0.03**
LDL, mmol / l	4.50±0.14	4.41±0.13*	4.42±0.16	3.97±0.14**
AI	4.95±0.29	4.65±0.21*	4.86±0.30	3.52±0.16**

* regarding indicators of the group before treatment ($p < 0.05$)

** regarding indicators of the group 1 after treatment ($p < 0.05$)

Table II. Indices of dynamic of liver and pancreas stiffness among the patients who are suffering from chronic biliary pancreatitis combined with obesity, kPa

Organ	Groups of comparison			
	Group 1		Group 2	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Liver	7.49±0.23	7.09±0.22*	7.76±0.24	5.48±0.21**
Pancreas	6.88±0.19	6.50±0.19*	7.14±0.19	5.58±0.16**

*credible difference regarding indicators of the group before treatment ($p < 0.05$)

** credible difference regarding indicators of the group 1 after treatment ($p < 0.05$)

The obtained results indicate the decrease in stiffness of the liver and pancreas, which indicates an improvement of their structural state.

In both groups was noticed positive dynamic. (Tables I, II). The patients who also received LIVERIA IC (metadoxine) showed more significant measures of lipid profile and liver-pancreas elasticity. The cholesterol (Chl) index was reduced to 11.8 % in Group 2 if compare to Group 1, the triglyceride (Tg) index – to 15.0 %, the very low density lipoproteins (VLDL) index – to 15.0 %, the low-density lipoprotein (LDL) index – to 7.0 %, the atherogenic index (AI) – to 20.1 %, and the HDL fraction was grown to 9.0 %. The indices of the liver and pancreas stiffness were reduced to 20.0 % and 16.3 % correspondingly. The data the second group after the medical treatment were statistically credible as compared to those in the first one ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS

Using medication LIVERIA IC (metadoxine) as the part of the complex therapy for the patients who are suffering from CBP combined with obesity gives some impro-

vement of the lipid profile indices and the structural condition of liver and pancreas (according to the data of SWE) ($p < 0.05$).

The future research perspective: to explore effect of complex treatment program including medicine LIVERIA on clinical parameters in patients with CP combined with obesity.

REFERENCES

1. Babinets L.S., Nazarchuk N.V., Patohenetychni aspekty khronichnoho pankreatytu biliarnoho henezu pislya kholetsystektomiyi. Vestnyk kluba pankreatolohov. 2014. №3(24). 4 – 8.
2. Berberat P.O. Friess H., Buchler M.W. Chronic pancreatitis new pathophysiological concepts Swiss. Surg. 2010. Vol. 6 (5). 227-230.
3. 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.
4. Corazziari E., Shaffer E.A., Hogan W.J. [et. al.], Functional disorders of the biliary tract and pancreas. Gut. 1999. Vol. 45 (Suppl. 2). 48-54.
5. Babinets L.S., Kitsay K. Yu., Nazarchuk N.V., Strukturnyy stan pidshlunkovoyi zalozy ta parametry koprohramy v otsyntsi khvorykh na khronichnyy pankreatyt pislya kholetsystektomiyi. /L. S. Babinets, Likarska sprava. 2014. 11. 82-84.

6. Stebbing J., Farouk L., Panos G. [et al.], A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J ClinGastroenterol*. 2010. 44. 214-219.
7. Ed. M.W. Buchler [et al.], *Diseases of the pancreas*. Basel: Karger, 2004. 212.
8. Fujioka K., Management of obesity as a chronic disease: nonpharmacologic, pharmacologic, and surgical options. *Obes. Res*. 2002. 10. 116-123.
9. Tukiainen E., Kylanpaa M.L., Ebeling P. [et al.], Leptin and adiponectin levels in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2006. Vol. 32, 2. 211–214.
10. Beger H.G., Poch B. Chronic pancreatitis: life outcome after medical and surgical treatment. *The Pancreas*. Blackwell Publishing. 2008. 561-565.
11. Huberhryts N.B., Kolkyna V.Ya., Patohenetycheskye podkhody k lechenyy usochetanyya khronycheskoho hepatyta y khronycheskoho pankreatyta toksycheskoy etyolohyy. *Vesnyk kluba pankreatolohov*. 2015. 3. 45-60.
12. Gubergrits N.B., Kolkina V. Ya., New possibilities of chronic pancreatitis treatment using drug LIVERIA IC. *SanatePublica*, 2014. 5(56). 160-162.
13. Feher J. [et al.], The Beneficial Effect of Metadoxine in the Treatment of Fatty Liver Disease. *Cemed*. 2009. Vol. 3, 1. 65-79.
14. Kolkyna V.Ya., Klynicheskay a'effektyvnost' preparata Lyveryya IS v lechenyy bol'nykh khronycheskym pankreatyto. *Problemy ekolohichnoy ta medychnoy henetyky ta klinichnoy iimunolohiyi*. 2014. 340-344.

ADRESS FOR KORRESPONDENCE

L. S. Babinets

st. Sobranetska, 148,
88017, Uzhhorod, Ukraine,
tel.: +38 (0312) 64-22-29
e-mail.: Conferencefpo@uzhnu.edu.ua

Nadesłano: 20.03.2017

Zaakceptowano: 20.04.2017

ВПЛИВ ДОЗОВАНОГО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА АНТРОПОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ПРЕДІАБЕТУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

IMPACT OF PHYSICAL ACTIVITY ON ANTHROPOMETRIC INDICES IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND PRE-DIABETES OR TYPE 2 DIABETES

Віталіна В. Івачевська

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

РЕЗЮМЕ

Вступ: Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) в даний час є найчастішою причиною хронічних захворювань печінки в багатьох розвинених країнах. Перший крок, який пропонується всім пацієнтам з НАЖХП, включає модифікацію способу життя: низькокалорійна дієта, підвищення фізичної активності та відмова від паління.

Мета дослідження: оцінити вплив щоденних 30-хвилинних піших прогулянок в швидкому темпі на динаміку антропометричних показників пацієнтів із НАЖХП на тлі предіабету та ЦД 2 типу.

Матеріали та методи: у дослідження було включено 59 пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою печінки та порушеннями вуглеводного обміну, яким проводилось комплексне клінічне обстеження, що включало збір антропометричних даних, об'єктивне обстеження та взяття венозної крові для проведення лабораторних аналізів, УЗД органів черевної порожнини.

Результати: за даними статистичного аналізу, у пацієнтів з НАЖХП на тлі предіабету та цукрового діабету 2 типу, які виконували щоденні 30-хвилинні піші прогулянки в швидкому темпі, було виявлено вірогідну зміну антропометричних показників.

Висновки: Виконання щоденних 30-хвилинних піших прогулянок в швидкому темпі є ефективним методом щодо редукції маси тіла у пацієнтів з НАЖХП на тлі предіабету та ЦД 2 типу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, редукція маси тіла, дозоване фізичне навантаження.

ABSTRACT

Introduction: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently the most common cause of chronic liver disease in many developed countries. The first step, which is offered to all patients with NAFLD includes lifestyle modifications, low-calorie diet, increased physical activity and giving up smoking.

Objective: to evaluate the efficiency of the daily 30-minute walking at a fast pace on the dynamics of anthropometric indices in patients with NAFLD and pre-diabetes or type 2 diabetes.

Materials and methods: The study included 59 patients with nonalcoholic fatty liver disease and impaired carbohydrate metabolism, which conducted a comprehensive clinical examination that included collection of anthropometric data, physical examination and taking venous blood for laboratory analysis, ultrasound of the abdomen.

Results: According to statistical analysis, patients on the background of NAFLD and pre-diabetes / type 2 diabetes, performing daily 30-minute walks at a fast pace, found significant changes of anthropometric indices.

Conclusions. Daily 30-minute walking at a fast pace is an effective method on reduction of body weight in patients with NAFLD and pre-diabetes or type 2 diabetes.

KEY WORDS: Nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes, reduction of body weight, physical activity.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. I, 217-220

ВСТУП

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) в даний час є найчастішою причиною хронічних захворювань печінки в багатьох розвинених країнах [1]. Дані епідеміологічних досліджень [2, 3] підтверджують тенденцію до збільшення захворюваності на НАЖХП

у пацієнтів з резистентністю до інсуліну, що виникає на тлі ожиріння, цукрового діабету (ЦД) 2 типу та наявності метаболічного синдрому.

Перший крок, який пропонується всім пацієнтам з НАЖХП, включає модифікацію способу життя: низькокалорійна дієта, підвищення фізичної активності та відмова

від паління [4, 5, 6]. Недавнє рандомізоване контрольоване дослідження продемонструвало, що 4 місяці аеробних тренувань ефективно знижують вміст жиру в печінці у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та НАЖХП [7, 8, 9].

Зміна способу життя призводить до зниження ризику серцево-судинних захворювань за рахунок впливу на фактори ризику (артеріальний тиск, глікемія і ліпідний профіль) та структуру і функцію міокарду [9, 10]. Звертає на себе увагу той факт, що фізична активність знижує загальну смертність та рівень смертності від ССЗ у пацієнтів з ЦД 2 типу з помірно підвищеним рівнем С-реактивного білка в плазмі, тоді як цей позитивний ефект не спостерігається у пацієнтів з нормальним рівнем С-реактивного білка. Ймовірно, зниження смертності від серцево-судинних захворювань у фізично активних пацієнтів пов'язане із протизапальною дією регулярного фізичного навантаження, незалежно від традиційних факторів ризику ССЗ [11, 12].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета - оцінити вплив щоденних 30-хвилинних піших прогулянок в швидкому темпі на динаміку антропометричних показників пацієнтів із НАЖХП на тлі предіабету та ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилося на базі терапевтичного відділення ВКЛ ст. Ужгород було обстежено 59 хворих на НАЖХП та порушення вуглеводного обміну: з них 28 пацієнтів з НАЖХП на тлі предіабету та 31 хворий на НАЖХП та ЦД 2 типу. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб.

Всім пацієнтам рекомендували виконувати щоденні 30-хвилинні піші прогулянки у швидкому темпі. Оцінку динаміки антропометричних показників проводили через 6 та 12 місяців.

Всім пацієнтам проводилось комплексне клінічне обстеження, що включало збір антропометричних даних, об'єктивне обстеження та взяття венозної крові для проведення лабораторних аналізів. Для діагностики НАЖХП використовувався метод ультразвукової діагностики печінки. Критеріями наявності стеатозу вважали дифузне однорідне підвищення ехогенності печінки («біла печінка») із більшою ехогенністю ніж правої нирки (гепаторенальний індекс) та дорзальне затухання ультразвукового сигналу.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері за допомогою пакетів програм «Microsoft Office Excel 2003» та «Statsoft Statistica 8.0». Розбіжність вважали вірогідною, якщо значення вірогідності дорівнювало або перевищувало 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ

За даними статистичного аналізу, у пацієнтів з НАЖХП та предіабетом було виявлено вірогідну зміну антропометричних показників ($p < 0,05$). Так, під впливом

лікування середнє значення маси тіла через 6 місяців зменшилось на 8,52%, через 12 місяців – на 18,63% ($p < 0,01$). Середнє значення індексу маси тіла (ІМТ) через 6 місяців лікування зменшилось на 8,91%, через 12 місяців – на 18,98% ($p < 0,01$). Зменшення середнього значення об'єму талії (ОТ) виявилось вірогідним тільки через 12 місяців лікування та склало 18,18% порівняно з вихідними даними ($p = 0,0005$). Вірогідної зміни середнього значення об'єму стегон (ОС) у пацієнтів цієї групи не виявлено ($p > 0,05$). При цьому спостерігалось вірогідне зменшення середнього значення відношення ОТ до ОС через 12 місяців і становило 17,76% ($p = 0,03$) (табл. І).

При порівнянні середніх значень антропометричних показників пацієнтів з НАЖХП та предіабетом через 12 місяців лікування з відповідними показниками практично здорових осіб статистично вірогідної різниці не виявлено ($p > 0,05$), що вказує на позитивний ефект виконання щоденних 30-хвилинних піших прогулянок щодо покращення антропометричних показників.

За період проведення дослідження пацієнти з НАЖХП та ЦД 2 типу продемонстрували достовірне зниження середніх значень антропометричних показників (табл. ІІ). Так, середнє значення маси тіла вірогідно зменшилось через 6 та 12 місяців лікування на 11,70% ($p < 0,01$) та 24,54% ($p < 0,01$) відповідно. Середнє значення ІМТ теж вірогідно зменшилось через 6 (на 11,67%, $p < 0,01$) та 12 місяців (24,52%, $p < 0,01$) порівняно до вихідних даних. Зменшення середнього значення ОТ у пацієнтів цієї групи виявилось вірогідним тільки через 12 місяців лікування і склало 27,11% порівняно з вихідними даними ($p = 0,02$). Вірогідних змін середнього значення ОС у хворих цієї групи не виявлено ($p > 0,05$). Зменшення середнього значення ОТ/ОС через 12 місяців лікування виявилось статистично вірогідним та склало 15,24% ($p = 0,02$).

При порівнянні середніх значень антропометричних показників пацієнтів з НАЖХП на тлі ЦД 2 типу через 12 місяців лікування з відповідними показниками практично здорових осіб вірогідної різниці не виявлено ($p > 0,05$), що демонструє ефективність обраного дозованого фізичного навантаження у хворих з НАЖХП та ЦД 2 типу.

ОБГОВОРЕННЯ

Подібні результати були отримані й іншими дослідниками. Так, Keating S.E. та співавтори, Johnson N.A. та співавтори, а також Hallswordth K. та співавтори у своїх дослідженнях підтвердили, що фізичні вправи можуть зменшувати прояви стеатозу печінки і рівень печінкових ферментів у сироватці крові у пацієнтів з НАЖХП, незалежно від змін маси тіла [13, 14, 15]. В той час, як Thoma C. та співавтори у своїх дослідженнях демонструють значне зниження вираженості стеатозу печінки і некрозапальних змін у пацієнтів з НАЖХП на тлі редукції маси тіла [16]. Перспективи подальшого розвитку в даному напрямку полягають у вивченні стану печінки під впливом щоденного виконання дозованого фізичного навантаження у пацієнтів з НАЖХП та порушеннями вуглеводного обміну.

Таблиця І. Динаміка антропометричних показників пацієнтів з НАЖХП та предіабетом ($M \pm m$)

Група порівняння		Антропометричний показник				
		Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	ОТ, м	ОС, м	ОТ/ОС, Од
Група пацієнтів з НАЖХП та предіабетом (n =28)	До лікування	85,79	28,82	0,99	0,95	1,07
		±7,85	±1,30	±0,15	±0,12	±0,26
	Через 6 місяців	78,48	26,25	0,91	0,94	0,97
		±7,57	±1,22	±0,18	±0,14	±0,17
	Через 12 місяців	69,81	23,35	0,81	0,92	0,88
		±6,65	±1,51	±0,21	±0,16	±0,19
Група практично здорових осіб (n=30)		70,54	24,01	0,79	0,95	0,86
		±8,52	±1,96	±0,16	±0,15	±0,16
	p0-6	0,0008*	<0,01*	0,08	0,78	0,94
	p0-12	<0,01*	<0,01*	0,0005*	0,43	0,03*
	p6-12	<0,01*	<0,01*	0,06	0,62	0,07
	p12-III	0,72	0,16	0,68	0,46	0,67

n – кількість хворих;

p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів Іа до лікування та через 6 місяців;

p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Іа до лікування та через 12 місяців;

p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів Іа через 6 та 12 місяців лікування;

p12-III – достовірність різниці показників пацієнтів Іа через 12 місяців лікування та пацієнтів III групи;

* – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

Таблиця ІІ. Динаміка антропометричних показників пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2 типу ($M \pm m$)а

Група порівняння		Антропометричний показник				
		Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	ОТ, м	ОС, м	ОТ/ОС, Од
Група пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2 типу (n =31)	До лікування	98,44	32,91	1,18	1,14	1,05
		±9,25	±1,45	±0,17	±0,15	±0,16
	Через 6 місяців	86,92	29,07	1,02	1,08	0,95
		±8,36	±1,22	±0,57	±0,49	±0,53
	Через 12 місяців	74,28	24,84	0,86	0,97	0,89
		±7,52	±1,31	±0,71	±0,62	±0,22
	Група ІІІ (n=30)	70,54	24,01	0,79	0,95	0,86
		±8,52	±1,96	±0,16	±0,15	±0,16
p0-6		<0,01*	<0,01*	0,14	0,51	0,31
p0-12		<0,01*	<0,01*	0,02*	0,14	0,02*
p6-12		<0,01*	<0,01*	0,33	0,44	0,69
p12-ІІІ		0,07	0,06	0,60	0,87	0,55

Примітка: n – кількість хворих;

p0-6 – достовірність різниці показників пацієнтів ІІа до лікування та через 6 місяців;

p0-12 – достовірність різниці показників пацієнтів ІІа до лікування та через 12 місяців;

p6-12 – достовірність різниці показників пацієнтів ІІа через 6 та 12 місяців лікування;

p12-III – достовірність різниці показників пацієнтів ІІа через 12 місяців лікування та пацієнтів III групи;

* – статистично вірогідна різниця при порівнянні показників в динаміці.

ВИСНОВКИ

За вищевказаними результатами можна зробити висновки, що виконання щоденних 30-хвилинних піших прогулянок в швидкому темпі є ефективним методом щодо редукції маси тіла у пацієнтів з НАЖХП на тлі предіабету та ЦД 2 типу. Адже середні значення антропометричних показників даних груп хворих наблизились до таких у практично здорових осіб та статистично не відрізнялись від них ($p > 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Г. Д. Фадєєнко, В. А. Чернишов, Коморбідна патологія, що впливає на серцевосудинний ризик у постінфарктних хворих. Український терапевтичний журнал. 2014. 2. 10—20.
2. M. Lazo, S. Solga, A. Horska [et al.], Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2010. Vol. 33. 2156—2163.
3. S.E. Keating, D.A. Hackett, J. George [et al.], Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2012. 57. 157—166.
4. P. Loria, L.E. Adinolfi, S. Bellentani [et al.], NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. Dig Liver Dis. 2010. 42(4). 272—282.
5. F. Nascimbeni, R. Pais, S. Bellentani [et al.], From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. J Hepatol. 2013. 59. 859—871.
6. Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, А.М. Пилецкий [та ін.], Использование функционального питания в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Вип. 17, книга 3. К., 2008. 390—397.
7. E. Bacchi, C. Negri, G. Targher [et al.], Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (The RAED 2 Randomized Trial). Hepatology. 2013. 58. 1287—1295.
8. Е.И. Вовк, Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: что? где? когда? РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2011. 17. 1038—1047.
9. П.В. Селивестров, В.Г. Радченко, Оптимизация терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени. РЖГГК. 2014. 4. 39—44.
10. J. Frohlich, A. Al-Sarraf, Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention. Cardiovasc Pathol. 2013. 22. 16—18.
11. T. Vepsäläinen, M. Soinio, J. Marniemi [et al.], Physical activity, high-sensitivity C-reactive protein, and total and cardiovascular disease mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011. 34. 1492—1496.
12. Т.Д. Звягинцева, Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. Сучасна гастроентерологія. 2009. 3. 35—42.
13. N.A. Johnson, J. George, Fitness versus fatness: moving beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010. 52. 370—381.
14. K. Hallsworth, G. Fattakhova, K.G. Hollingsworth [et al.], Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. Gut. 2011. 60. 1278—1283.
15. S.E. Keating, D.A. Hackett, J. George [et al.], Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2012. 57. 157—166.
16. C. Thoma, C.P. Day, M.I. Trenell, Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. J Hepatol. 2012. 56. 255—266.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Віталіна В. Івачевська

вул. Собранецька, 148,
88017, Ужгород, Україна.
тел.: +38 (0312) 64-22-29
e-mail.: Conferencefpo@uzhnu.edu.ua

Nadesłano: 20.03.2017

Zaakceptowano: 20.04.2017

CHANGES OF LIPIDIC AND THE IMMUNOLOGICAL STATE AT PATIENTS WITH A METABOLIC SYNDROME IN UKRAINE

Olena O. Karlova¹, Sergei T. Omelchuk², Olena V. Kuzminska², Valentyna V. Melnyk²

¹ NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION NAMED P.L.SHUPYK, KYIV, UKRAINE

² A.A. BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The metabolic syndrome has become pandemic nature and tends to rejuvenation in the world. Elucidation of the pathogenic mechanisms on membrane-cell level will optimize the treatment of patients with metabolic syndrome and prevention of metabolic syndrome on the level of pre-clinical manifestations.

Aim: to study the immunological status and lipid metabolism in the patients with metabolic syndrome and the pathogenetic mechanisms of metabolic syndrome were established.

Material and methods: There were 4 groups of patients (110) with: metabolic syndrome, ischemic heart disease and hypertension, hypertension; control group. General clinical, instrumental, laboratory and statistical methods were used.

Results: The levels of immune factors - interleukin-6 in supernatants of mononuclear cells by 65%, sICAM-1 by 20% is elevated in patients with metabolic syndrome compared with the control group. The increasing of the content of saturated fatty acids by 9.4% and polyunsaturated fatty acid by 36.6% lead to fundamental breach of structural and functional properties of membranes. There is significant common carotid artery intima media thickness on average twice at the patients with metabolic syndrome and with ischemic heart disease and hypertension.

Conclusions: The immunoinflammatory reactions were more revealed in the group of patients with metabolic syndrome than in other groups. The lipid state at patients with metabolic syndrome was changed more than in patients with hypertension or patients with ischemic heart disease and hypertension both. Moreover our data indicate the presence of structural changes in the vessel wall in patients with metabolic syndrome.

KEY WORDS: metabolic syndrome, immunological state, lipid metabolism.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. I, 221-223

INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MS) is a complex of pathological conditions combined with the simultaneous lesion of endocrine and cardiovascular systems. This syndrome is accompanied by changes in lipid, carbohydrate metabolism (dyslipidemia, impaired glucose tolerance, etc.). The main known clinical manifestations of MS are obesity and hypertension [1, 2, 8].

The prevalence of metabolic syndrome is much higher than the prevalence of diabetes II type among the population and varies from 14 to 24%. Elevated medical morbidity and mortality rates is expected by 5% in patients with metabolic syndrome for the next 25 years [4]. According to WHO estimating, MS is a pandemic of the XXI century, consequently MS is diagnosed in 22-25% of persons older than 20 years [7]. This problem has the same tendency in Ukraine [2].

Because obese young adults often were overweight as children or teens, so preventing childhood obesity seems to be very important [5, 9].

However, despite some studies of the pathogenesis of MS, the identification of the earliest manifestations of MS as soon as detection of pathogenic mechanisms in membrane-cell level remains insufficient.

THE AIM

Aim: to study the immunological status and lipid metabolism in the patients with MS and the pathogenic mechanisms of MS.

Objectives

1. To study the functional activity of mononuclear cells based on their ability to synthesize immune factors - interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor - α (TNF- α), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in patient with MS.
2. To identify the features of changes of lipid fatty acid composition of erythrocyte membranes, energy metabolism, osmotic resistance of erythrocyte membranes (OREM), sorption capacity of red blood cells (SZE) in patients with MS.
3. To explore the condition of common carotid artery intima media (CCAIM) in patients with MS.

MATERIAL AND METHODS

This study was performed on the 110 patients (Kyiv, Ukraine): 40 patients with metabolic syndrome (group 1), 40 patients with ischemic heart disease (IHD) (stable angina II-III FC, functional class) in combination with hypertension (HT) (group 2) and 30 patients with hypertension (HT) (group 3). Mean age of patients in the first group was 53.2 ± 4.0 years (from 30 to 65 years), in the second – 55.0 ± 1.5 years (from 50 to 65 years), in the third – 45.4 ± 4.1 years (from 36 to 55 years). The control group consisted of 20 healthy persons matched for the main group by age and sex: 9 (45%) men and 11 (55%) women. Mean age of patients in control group was 43.3 ± 1.5 years.

All patients gave written consent to participate in the study according to the general recommendations of the Declaration of Helsinki.

General clinical methods, instrumental methods, laboratory methods and statistical methods were used. The clinical data, anthropometric measurements, blood pressure, electrocardiogram, echocardiogram and analytical parameters were obtained. Lipid fatty acid composition of red blood cells of peripheral blood was studied by using of gas-liquid chromatography. Commission of TNF- α in the supernatant of mononuclear cells (MNCs) and the level of IL-6, sICAM-1 was studied. The level of C-peptide in the blood was detected by immunoradiometric method. The condition of common carotid artery intima-media was studied by ultrasound examination.

Metabolic syndrome was defined, according to the WHO definition and Committee of Experts of the National US cholesterol program.

RESULTS AND DISCUSSIONS

Testing for basal secretion of C-peptide in blood in patients with MS was revealed significant increase of its level in three times (1802.1 pmol) as compared to the rate in the control group, which could indicate stress of insulin production of β -cells of the pancreas. However, the levels of C-peptide in the blood of patients with ischemic heart disease and hypertension (743.2 pmol) as well as in the blood of patients with 30 patients with hypertension (47.6 pmol) did not exceed rates in the control group (Table I).

The elevated levels of C-peptide in blood can be used as a diagnostic feature to indicate hyperinsulinemia in patients and precede the development of clinical features of metabolic syndrome. The obesity as a component of metabolic syndrome in patients of this group promotes hyperinsulinemia due to potentiate the development of metabolic events in patients with metabolic syndrome. The hyperinsulinemia act as a proinflammatory and promotes autochthonous process, it proceeds through all stages are programmed, with the participation of cascading principle and mechanism.

The hyperinsulinemia induces changes in cytokine profile in patients with metabolic syndrome, which is showed in the results of determining an individual's ability of mononuclear cells to secrete proinflammatory cytokines and sICAM-1 levels in serum of patients. The data are presented in Table II.

According to the table data, the increased levels of IL-6 by 65% (in vitro) in the supernatants of mononuclear cells and sICAM-1 at 20% in patients with MS is probable found, what indicates the presence of active immunoinflammatory process. The level of IL-6 (in vitro) in supernatants is greater significantly (in 2.5 times) and the level of sICAM-1 at 33% in patients with IHT and HT compared with the control group. However, the increasing of the level of IL-6 (in vitro) in supernatants of mononuclear cells was less significant in patients with IHT and HT compared with the patients with MS. These data correspond to data of some

scientist [3, 6]. This points to an important role of IL-6 to show their anti-inflammatory activity. Significant changes in these parameters in patients with HT were not found.

The study of lipid fatty acid composition of erythrocyte membranes of peripheral blood established the cytokine profile changes, which has induced disfunction of lipid metabolism (Table III).

The quantity of saturated fatty acids in the group of patients with MC was detected such as probable decrease of the amount of stearic fatty acid and the increase of the amount of myristic fatty acid. The tendency to increase the amount of quantity of unsaturated fatty acids, increase the level of eicosatrienoic and arachidonic fatty acid and reduction of oleic fatty acid in the group of patients with MC was also detected. Such multidirectional changes of unsaturated fatty acids might be predicted for cardiovascular complications of MS. The increase of PUFA amount in patients with MS is mainly detected due to significant increase of arachidonic acid. Our data suggest that changes in the content of arachidonic fatty acid cause disturbance of metabolism of essential fatty acids during the formation of eicosanoids.

The significant increase in the amount of PUFA and arachidonic fatty acid in patients with IHT and HT and patients with HT was found. This was associated with quantitative changes in the amount of saturated and unsaturated fatty acids background of increase was absent (Table III). It could also indicate the activation of peroxidation processes in the body.

The next stage of research was studied the intima-media complex of the common carotid artery. It was established that the maximum thickness of the intima-media complex of the common carotid artery occurred in patients with MS, which is higher in 2 times than that in the control group. The maximum thickness of the intima-media complex of the common carotid artery in patients with IHD and HT is higher in 1.75 times than in control group, while there was no difference between the maximum thickness of the intima-media complex of the common carotid artery in patients with HT and in the control group. Thus, the morphological substrate of pathobiochemical and pathophysiological changes in patients with metabolic syndrome are the changes of intima-media common carotid artery.

CONCLUSIONS

1. The elevated levels of immune factors as interleukin-6 (in vitro) in supernatants of mononuclear cells by 65%, sICAM-1 by 20% in patients with MS compared with the control group suggest about immunoinflammatory reaction.
2. The lipid composition of erythrocyte membranes in patients with MS varies more than in patients with ischemic coronary disease and HT and patients with HT. These changes are to reduce the content of saturated fatty acids by 9.4% and polyunsaturated fatty acid by 36.6%, leading to a fundamental destroying of structural and functional properties of membranes.
3. There is significant thickening of intima-media common carotid artery overall average twice in patients with MS and in patients with IHD and HT. There are not structural changes in the vessel wall in patients with HT.

Table I. The level of C-peptide, body mass index (BMI) in patients with MS, patients with ischemic heart disease and hypertension both and patients with hypertension

The group of patients	n	C-peptide, pmol	BMI, kg/m ²	Stage of obesity
The group of patients with MC	40	1802.1±409.4*	40.1±1.47	II-III
The group of patients with IHT and HT	40	743.2±153.8	35.2±1.7	I-II
The group of patients with HT	30	473.6±30.6	25.3±7.8	Norma
Control group (healthy persons)	20	601.7±86.6	23.3±1.2	Norma

* The difference between groups is probable ($P<0.05$).

Table II. The level of proinflammatory cytokines and sICAM-1 in patients with MS, patients with ischemic heart disease and hypertension both and patients with hypertension

Indicators, pg/мл	Control group (M±m)	The group of patients with MC (M±m)	The group of patients with IHT and HT (M±m)	The group of patients with HT (M±m)
ФНП- α in vitro	122.3±11.93	127.5±40.6	122.5±31.5	53.8±7.4*
ИЛ-6 in vitro	293.2±13.49	829.5±218.6*	732.2±20.5*	273.5±25.6
ИЛ-6 in vivo	5.5±0.39	4.5±0.9	7.0±0.7	5.3±1.3
sICAM-1	647.5±19.29	806.8±17.2*	56.8±76.9*	734.2±32.1

* The difference between groups is probable ($p<0.05$).

Table III. Fatty acid composition of erythrocyte lipids in patients with MS, patients with ischemic heart disease and hypertension both and patients with hypertension

Indicators	Показник, %			
	Control group (M±m)	The group of patients with MC (M±m)	The group of patients with IHT and HT (M±m)	The group of patients with HT (M±m)
Total saturated fatty acid	51.2±1.4	46.4±1.8*	50.0±1.6	50.1±2.8
Total unsaturated fatty acid	48.8±1.4	51.4±1.8	50.1±1.2	49.9±2.8
Total polyunsaturated fatty acid (PUFA)	28.4±1.0	38.8±2.1*	37.6±1.6*	36.6±2.2*

* The difference between groups is probable ($p<0.05$).

REFERENCES

- Bonamichi B.D., Parente E.B., Campos A.C., Cury A.N., Salles J.E., Hyperglycemia effect on coronary disease in patients with metabolic syndrome evaluated by intracoronary ultrasonography. PLoS One. 2017, Feb 10;12(2).
- Byrjak L. I., Belitskaya E. N., Shchudro S. A., Grygorenko L. V., Alimentary obesity as hygienic problem. Dnipropetrovsk: „Thresholds”, 2012, 274 p.
- Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org., 1999, 1-59.
- Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care, 2001, 24, 683–689.
- Lawlor D.A., Benfield L., Logue J. et al.: Association between general and central adiposity in childhood, and change in these, with cardiovascular risk factors in adolescence: prospective cohort study. BMJ. 2010, 341, 6224.
- Norde M.M., Oki E., Ferreira Carioca A.A., Teixeira Damasceno N.R., Fisberg R.M., Lobo Marchioni D.M., Rogero M.M., Influence of IL1B, IL6 and IL10 gene variants and plasma fatty acid interaction on metabolic syndrome risk in a cross-sectional population-based study. Clin Nutr. 2017, Feb 17, doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.009. [Epub ahead of print].
- Obesity. Preventing and managing the global epidemic. - Geneva: World Health Organization, 2000. - (WHO Technical Report Series S94).
- Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H., Shapiro J. I., Sodhi K., Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. Int J Med Sci. 2016, 13(1), 25–38.
- Teixeira F.C., Pereira F.E., Pereira A.F., Ribeiro B.G., Metabolic syndrome's risk factors and its association with nutritional status in schoolchildren. Prev Med Rep. 2017, 6, 27-32.

ADRESS FOR CORRESPONDENCE

Olena O. Karlova

st. Sobranetska, 148,
88017, Uzhhorod, Ukraine,
tel.: +38 (0312) 64-22-29
e-mail.: Conferencefpo@uzhnu.edu.ua

Nadeslano: 20.03.2017

Zaakceptowano: 20.04.2017

SUSCEPTIBILITY OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE TO FLUOROQUINOLONES AND MACROLIDES IN UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Yaroslav O. Mykhalko¹, Tetyana V. Duhovych¹, Pavlo P. Kish²

¹ SHEI "UZHHOROD NATIONAL UNIVERSITY", FACULTY OF POSTGRADUATE EDUCATION AND PRE-UNIVERSITY TRAINING, DEPARTMENT OF THERAPY AND FAMILY MEDICINE, UZHHOROD, UKRAINE

² SHEI "UZHHOROD NATIONAL UNIVERSITY", MEDICAL FACULTY, DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY, VIROLOGY, IMMUNOLOGY WITH THE COURSE OF INFECTIOUS DISEASES, UZHHOROD, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Streptococcal species are known as the most common cause of bacterial upper respiratory tract infections (URTI). Once bacterial infection is diagnosed it demands empirical antibiotic prescription. On the other hand antimicrobial resistance is a global burden in today's medicine. For that reason, knowing of antimicrobial susceptibility patterns in population is an important background for successful treatment of bacterial caused URTI.

The aim of this study was to analyze *S. pneumoniae* resistance and susceptibility patterns to fluoroquinolones and macrolides in URTI.

Materials and methods: The results of microbiological examination of 2,055 pharyngeal swabs taken from patients with bacterial caused tonsillitis, pharyngitis and laryngitis were analyzed. Antimicrobial susceptibility testing for levofloxacin, ofloxacin, gatifloxacin, erythromycin, clarithromycin, azithromycin was performed with the disk-diffusion method.

Results: The incidence of *S. pneumoniae* in the etiological structure of bacterial caused URTI was increasing from 22.47% of cases in 2011 to 36.48% in 2015. The susceptibility of this microorganism to ofloxacin, gatifloxacin and levofloxacin decreased from 96.25%, 100% and 95.00% in 2011 to 44.22%, 65.99% and 62.59% in 2015 respectively. The susceptibility of *S. pneumoniae* to erythromycin, azithromycin and clarithromycin also decreased from 30.00%, 63.75% and 41.25% in 2011 to 6.80%, 26.53%, 27.21 in 2015.

Conclusions: Among investigated antibiotics levofloxacin can be recommended for empiric therapy of URTI because of high pneumococci susceptibility to this drug.

KEY WORDS: *Streptococcus pneumoniae*, susceptibility, fluoroquinolones, macrolides.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. I, 224-226

INTRODUCTION

Today, *Streptococcus pneumoniae* is considered as the most common cause of acute bacterial upper respiratory tract infections (URTI) [1, 2]. On the other hand, pneumococcal infection is one of the most dangerous due to high morbidity and mortality rates [3]. According to data, published by Ministry of Health of Ukraine, the incidence of pneumococcal infection among adults in 2007 and 2008 was 411 and 394 of 100 000 respectively. The highest incidence was reported in Kiev, Poltava and Ternopil regions [4]. Treatment of patients with pneumococcal infection is based on the use of antibiotics, mostly penicillins. However, since 1967 penicillin-resistant *S. pneumoniae* strains have been reported. In 1980s, the problem of antimicrobial resistance become be global. First multi-drug resistant pneumococcal strain was isolated in 1977 in South Africa. Since the mid-90s of last century resistance of this microorganism to lactam antibiotics, macrolides and fluoroquinolones began to grow steadily [5]. According to the European Antimicrobial Resistance Surveillance System, at the end of 2015 resistance of *S. pneumoniae* to penicillin varied in wide ranges from. In the majority of European countries

resistance did not exceed 5 % but in the eastern part of the continent it was over 15%. Thus, in Slovakia pneumococcal resistance to penicillin was 18.5%, in Croatia – 19.0%, in Bulgaria – 22.9% and in Romania – 28.8% [6]. There are reports of high pneumococcal resistance to cotrimoxazole (66.7%), azithromycin (55.6%), erythromycin (16.7%), chloramphenicol (16.7%) and clindamycin (11.1%) [7]. Among the global trends of pneumococcal antibiotic resistance it is worth to mention about decreasing susceptibility to macrolides [8]. Thus, according to Torumkuney and coauthors, susceptibility of *S. pneumoniae* to these antimicrobial agents in South Korea was reported as 20% but in Thailand, Singapore and India ranged between 50%-60% [9]. There are also an increasing number of reports on strains resistant to glycopeptides, tetracyclines, sulfonamides, chloramphenicol and rifampin [10].

THE AIM

The aim of this study was to analyze *S. pneumoniae* resistance and susceptibility patterns to fluoroquinolones and macrolides in URTI.

MATERIALS AND METHODS

This study included data of bacteriological examination of 2,055 pharyngeal swabs taken from patients treated in Uzhhorod outpatient facilities during 2011-2015 due to bacterial caused tonsillitis, pharyngitis and laryngitis. Isolation and cultivation of pathogens were performed according to standard methods in the Uzhhorod central clinical hospital microbiology laboratory. Antimicrobial susceptibility testing was performed by the disk-diffusion method. The following disks with antibiotics were used: levofloxacin (5 mg), ofloxacin (5 mg), gatifloxacin (5 mg), erythromycin (15 mg), clarithromycin (15 mg), azithromycin (15 mg). All the statistical inferences were carried out using Statistica® software.

RESULTS AND DISCUSSION

Among all identified in the study pathogens *S. pneumoniae* was found as the most common cause of acute bacterial URTI. Besides, the incidence of this microorganism was growing year by year. Thus, in 2011 *S. pneumoniae* was isolated in 22.47% of cases, and in 2015 – in 36.48% (table. I).

Also an increasing frequency of *Str. pyogenes* caused infections (from 13.48% in 2011 to 19.11% in 2015) was found. However, reducing levels of *S. aureus*, *Str. agalactiae* and *Candida* spp. (from 34.55%, 19.94% and 8.99% in 2011 to 22.83%, 14.39% and 5.46% in 2015 respectively) was noticed.

Analysis of *S. pneumoniae* antimicrobial susceptibility to fluoroquinolones during the studied period showed a statistically significant decrease in the susceptibility of this pathogen to studied antibiotics. Thus, the susceptibility to ofloxacin decreased almost by half (from 96.25% in 2011 to 44.22% in 2015, $p<0.001$). Susceptibility to gatifloxacin and levofloxacin also decreased, although not so significantly (from 100% and 95.00% in 2011 to 65.99% and 62.59% in 2015 respectively, $p<0.001$). These changes of antimicrobial susceptibility were at the background of increasing resistance (table. II).

In particular, antimicrobial resistance of *S. pneumoniae* to ofloxacin rised from 3.75% in 2011 to 30.61% in 2015 ($p<0.001$), to levofloxacin – from 5.00% to 19.05% ($p=0.003$) and to gatifloxacin from 0.00% to 17.01% ($p<0.001$).

It should also be noted a steady increase frequency of intermediate resistant strains occurrence. So, in 2011 there were no detected cases of intermediate antibiotic resistance to studied fluoroquinolones, but in 2015 this values were 17.01%, 25.17% and 18.37% to gatifloxacin, ofloxacin and levofloxacin, respectively. This increment in percentage of pneumococcal strains with intermediate resistance to tested fluoroquinolones was statistically significant ($p<0.05$).

Analysis of *S. pneumoniae* susceptibility patterns to macrolides showed that susceptibility to erythromycin significantly decreased almost in 4.5 times (from 30.00% in 2011 to 6.80% in 2015, $p<0.001$). Susceptibility of this microorganism to azithromycin also significantly decreased (from 63.7552% to 26.53%, $p<0.001$). A decreasing susceptibility trend to clarithromycin (from 41.25% to 27.21%, $p=0.053$) was also found. In contrast, statistically significant increasing in frequency of pneumococci strains resistant to erythromycin (from 46.25% to 77.55%, $p<0.001$), clarithromycin (from 35.00% to 49.66%, $p=0.037$) and azithromycin (from 31.25% to 48.98%, $p=0.012$) took place (table. III).

Researching the peculiarities of intermediate resistance patterns showed its decreasing for erythromycin (from 23.75% to 15.65%, $p>0.05$), and statistically significant increasing to azithromycin (from 5.00% to 24.49%, $p<0.001$), however intermediate resistance to clarithromycin remained at almost the same level (23.75% in 2011 and 23.13% in 2015, $p>0.05$) during the studied period.

CONCLUSIONS

According to received results, *S. pneumoniae* is one of the most common causative agent of acute bacterial URTI. The frequency of this pathogen is constantly rising. Among investigated fluoroquinolones levofloxacin can be recommended for empiric therapy because of high susceptibility of pneumococci to this drug. Despite good susceptibility and resistance patterns to gatifloxacin, a relatively high frequency of described serious side effects, particularly cardiovascular, restricts its use as a drug of choice. Low susceptibility of *S. pneumoniae* to studied macrolides combined with

Table I. The structure of pathogens in acute bacterial URTI (%).

Pathogen \ Year	2011, n=356	2012, n=419	2013, n=436	2014, n=441	2015, n=403
<i>S. pneumoniae</i>	22,47	20,29	32,11	33,79	36,48
<i>Str. pyogenes</i>	13,48	20,29	19,04	23,13	19,11
<i>S. aureus</i>	34,55	35,80	23,17	19,05	22,83
<i>Str. agalactiae</i>	19,94	15,99	17,89	17,69	14,39
<i>Candida</i> species	8,99	6,21	7,80	4,99	5,46

n – number of tested isolates

Table II. *S. pneumoniae* resistance and susceptibility patterns to fluoroquinolones (n, %).

Year \ Pathogen	Gatifloxacin, %			Ofloxacin, %			Levofloxacin, %		
	R	S	I	R	S	I	R	S	I
2011, n=80	0,00	100,00	0,00	3,75	96,25	0,00	5,00	95,00	0,00
2012, n=85	3,53	94,12	2,35	3,53	96,47	0,00	3,53	96,47	0,00
2013, n=140	3,57	92,86	3,57	3,57	90,71	5,71	4,29	92,14	3,57
2014, n=149	8,72	81,88	9,40	8,72	81,88	9,40	18,12	75,17	6,71
2015, n=147	17,01*	65,99*	17,01*	30,61*	44,22*	25,17*	19,05*	62,59*	18,37*

R – resistant;*S* – sensitive;*I* – intermediate;*n* – number of isolates;* – the difference is statistically significant when comparing data between 2011 and 2015 ($p < 0.05$).**Table III.** *S. pneumoniae* resistance and susceptibility patterns to macrolides (n, %)

Year \ Pathogen	Erythromycin, %			Azithromycin, %			Clarithromycin, %		
	R	S	I	R	S	I	R	S	I
2011, n=80	46,25	30,00	23,75	31,25	63,75	5,00	35,00	41,25	23,75
2012, n=85	20,00	62,35	17,65	28,24	71,76	0,00	34,12	54,12	11,76
2013, n=140	35,71	44,29	20,00	32,14	47,14	20,71	49,29	27,14	23,57
2014, n=149	43,62	33,56	22,82	52,35	36,91	10,74	38,93	40,27	20,81
2015, n=147	77,55*	6,80*	15,65	48,98	26,53*	24,49*	49,66*	27,21	23,13

R – resistant;*S* – sensitive;*I* – intermediate;*n* – number of isolates;* – the difference is statistically significant when comparing data between 2011 and 2015 ($p < 0.05$).

quite high level of intermediate resistant strains does not allow to recommend these antibiotics as a first-line drugs in URTI treatment unless maximal therapeutic doses can be used.

REFERENCES

1. А. Е. Абатуров, О. М. Герасименко, Особенности антибактериальной терапии респираторных инфекций у детей. Здоровье ребёнка. 2014. 5 (65). 61–65.
2. С. М. Пухлик, Адекватная терапия острого тонзилита. Журнал вушних і горлових хвороб. 2016. 3. 122.
3. Козлов Р. С. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС I), KMAX. 2002. 3, Т. 4. 267–277
4. Ю. И. Фещенко, А. Я. Дзюбик, Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей. Український пульмонологічний журнал. 2009. 4. 5–8
5. Tl. Welte, A. Torres, A. Nathwani, Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax. 2012. Vol. 67(1). 71–9
6. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Available from: URL: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Instance=GeneralAtlas>
7. P. Krishnan, P. Rajendran, A. P. Sambandan [et al.], Evaluation of coamoxiclav and other antibiotics against *S. pneumonia* and *H. influenzae* from paediatric cases of acute respiratory infections. J Indian Med Assoc. 2011. Vol. 109 (4). 241–2, 244.
8. S. G. Jenkins, D. J. Farrell, Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States. Emerg. Infect. Dis. 2009. Vol. 15 (8). 1260–1264.
9. D. Torumkuney, R. Chaiwarith, W. Reechaipichitkul [et al.], Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2012–14 in Thailand, India, South Korea and Singapore. Antimicrob. Chemother. 2016. Vol. 71. 13–19.
10. J. D. Fuller, D. E. Low, A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolones resistance. Clin. Infect. Dis. 2005. Vol. 41. 118–121.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Yaroslav Mykhalko.

Mynaiska str., 71, Uzhhorod, Ukraine.

tel: +380312664694

e-mail.: yaroslavik@gmail.com

Nadeslano: 20.03.2017

Zaakceptowano: 20.04.2017

FEATURES OF THE IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PRIMARY TUMORS AND RECURRENCES OF BREAST CANCER AFTER RADICAL TREATMENT

Yurij Y. Prystash

DEPARTMENT OF ONCOLOGY AND MEDICAL RADIOLOGY. DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Appearance of Recurrence (RC) of breast cancer (BC) is associated with a high risk of distant metastases, needs re-treatment and indicates the tumor aggressiveness. It has been remained unclear the molecular characteristics both of the RC and primary tumors in patients with invasive forms of breast cancer after mastectomy by Madden.

The aim: To explore the changing of the receptor status of the primary tumor and local RC in patients with breast cancer.

Materials and methods: Immunohistochemical study were conducted on 262 patients with invasive breast cancer. Patients were divided into two groups: only local RC - 131 women and primary tumors of patients without local RC - also 131 persons.

Results: The difference of the receptor status of the tumors is presented. In the group of patients with recurrent "triplet negative" cancer and patients with positive reaction of epidermal growth factor (HER2neo) is more than 15.2%. In patients where RC (control group in the study) was not observed we have the mass greater proportion of tumors with positive hormone receptors in various combinations.

Conclusions: Relapses are accompanied by lower levels of hormone receptors and increasing the frequency of "triplet negative" cancer as well as increasing of epidermal growth factor.

KEY WORDS: breast cancer, recurrence, mastectomy.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. I, 227-230

INTRODUCTION

For the correct choice based therapy in patients with breast cancer (BC) is a high likelihood of recurrence and metastasis process. The mechanisms of this process in breast cancer definitively known. Due to factors such as - heterogeneity of tumors, genetic factors, type and amount of treatment. Recurrences of breast cancer variable in its manifestations. Local-regional recurrences (RC) always accompany the surgical treatment of malignant tumors. And the most common manifestations of RC are observed in the first 2-3 years after treatment. Later on the frequency of relapse is reduced. RC emergence of breast cancer is associated with a high risk of distant metastases, needs re-treatment and indicates the tumor aggressiveness. It can be argued that RC contributed to the improvement of the technique of the cancer operations and formation of the principles of radical surgery - ablative removal of the affected organ with regional lymph nodes within natural fascial packs. Local RC - a tumor process that occurs after radical surgery in the skin and soft tissues of the chest wall in the area bounded by the lower edge of the clavicle, rib arch, middle and posterior axillary line. [4] It is a formation similar in morphological structure to the primary tumor. The term "regional relapse" describes the emergence of metastases in regional lymph nodes after pre-treatment (surgery or combined) regardless of the amount of lymph node dissection (total, I-II levels, after biopsy of guard lymph nodes) [4,5,6]. The of Experts 12th International Conference in St. Gallen (2011) recommended to take into

account the predictive value of certain biological subtypes of breast cancer to evaluate the results of treatment [7, 8]. The highest percentage of RC is inherent to HER2 - hyperexpressive form of breast cancer, triple-negative and basal-like breast cancer; and also to expression in cells of the tumor vascular growth factor and lack of hormone receptors. The molecular characteristics of the RC and primary tumors in patients with invasive forms of breast cancer after mastectomy by Madden remains unclear.

THE AIM

Objective: to examine changing in receptor status of the primary tumors and local RC in patients with breast cancer.

MATERIALS AND METHODS

Immunohistochemical study was conducted on 262 patients with invasive breast cancer who were treated at the Lviv State Cancer Diagnostic Center during 2005 – 2012. Primary breast tumors before the special treatment (medical or radiatory) were subjected to analysis. All patients were subjected to Madden mastectomy. After surgery, patients received adjuvant treatment according to national standards. In case of operable RC they were removed (operative removal), and if the RC was inoperable the trepan biopsy was applied. The histological examination confirmed the presence of the local RC in all

patients. Patients were divided into two groups: a) only local RC - 131 women and b) primary tumors in patients without local RC - also 131 persons (Table 1). For the main parameters of tumor process, the both groups of observation are identical. Immunohistochemical studies were conducted in histopathological laboratory of Lviv State Cancer Diagnostic Center. (Table 2). We determined the receptors for estrogen (clone 1D5), progesterone (clone 636), epidermal growth factor (clone SV11). Interpretation of the survey results receptor expression was performed based on a qualitative assessment of nuclear reactions Assessment receptor expression of estrogen and progesterone conducted based particles stained nuclei and intensity of staining (Figure 1).

It was believed the negative reaction amount of points 0 - 2 weakly positive - 3 - 4 points, positive - 5 - 6 and very positive - 7 - 8 points. To determine the expression of HER-2 / neo - clone SV11 monoclonal antibodies in a dilution of 1: 100. Evaluation of reactions performed using point scale evaluation - 0, 1+, 2+, 3+, test developed by the manufacturer and approved by the FDA.

0 – in the absence of reaction product or its detection on membranes less than 10% of tumor cells

1+ – in small quantities in the reaction product of membranes more than 10% of tumor cells

2+ – in moderation reaction product on the membranes more than 10% of tumor cells

3+ – if pronounced reaction product on the surface of the entire cell membrane staining in more than 10% of tumor cells

The survey results were analyzed on the basis of statistical analysis ($M = 36$, $\delta = 11.35$, $C = 3.5\%$, $m = 3.4$) with determining the arithmetic average value, standard deviation, reliability index of Student-Fisher-3.4 > 99.4%. A significant difference was considered less than <5%.

RESULTS AND DISCUSSION

In study the difference of receptor status of the tumor exists in the form of: - increasing the number of so-called aggressive cancer. It concerns the more quantity of it in the group with recurrent patients with “triplet negative” cancer and the positive reaction of the epidermal growth factor (HER-2neo) - 15.2% more. Patients without RC (control group in the study) have the mass greater proportion of tumors with positive hormone receptors in various combinations - 15.2% who are construed as more favorable in prognosis.

The results of this study correlate with previous results of similar studies of US and European scientists. In our work we have conducted research on some of the most important figures in our opinion tumor of heterogeneity. To underpin further solution further treatment strategy of patients with problems relapse of breast cancer. In modern literature not held many similar studies similar to ours. This demonstrates once again open the issue emergence of recurrence breast cancer, finding prognostic factors RC breast cancer. And also need to find a modern and effective approach to the treatment of this cohort of patients.

Usually the cancer recurrence is affected by many factors such as stage of disease, the vastness of intra ductal component, lymph-vascular invasion, tumor differentiation (category G2- 3-4), the presence of regional metastases at the time of initial treatment; multifocality and multicentering of the tumor. I think these important issues will be highlighted in our further research. They are no less important in the treatment of breast cancer recurrence

CONCLUSIONS

The emergence of local RC after mastectomy leads to changes in certain biological parameters of tumor process. The recurrent

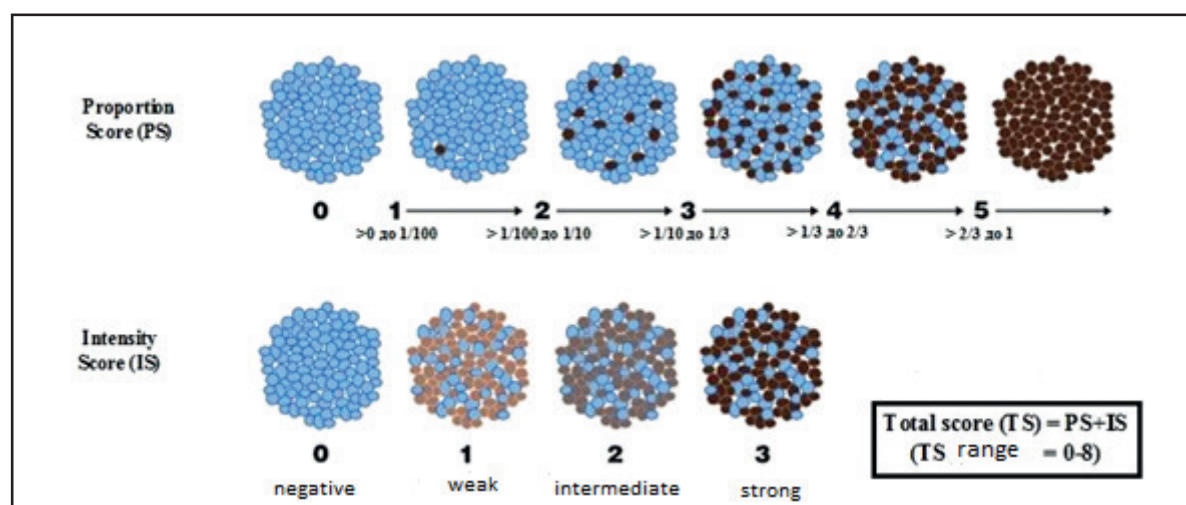
Table 1. The general characteristics of patients with breast cancer

Options of tumor process	Groups of patients	
	With local recurrence of breast cancer	Without local recurrence of breast cancer
	Percentage of patients (%)	Percentage of patients (%)
T1N0M0	16 (12,2%)	18 (13,7%)
T2N0M0, T1N1M0	36 (27,5%)	38 (29%)
T2N1M0, T1N2M0, T3N0M0	20(15,3%)	21(16%)
T2-3N2M0, T2-3N1M0	36(27,5%)	34(26%)
T2-3N3M0	7(5,3%)	5(3,8%)
T4N0M0, T4N2-3M0	16 (12,2%)	15(11,5%)
G1	14(10,7%)	17(13%)
G2	82(62,6%)	89(68%)
G3	35(26,7%)	25(19%)
Infiltrative ductal carcinoma	89(67,9%)	95(72,5%)
Infiltrative lobular cancer	42(32,1%)	36(27,5%)

Table 2. Immunohistochemical characteristics of primary tumors and breast cancer recurrences

Options	Groups of patients		Difference
	With local recurrence of breast cancer	Without local recurrence of breast cancer	
EP +, ПР +, HER-2/neo negative	25 (19%)	31 (23,7%)	- 4,7%
EP -, ПР - HER-2/neo negative	34 (26.1%)	19 (14.6%)	11,5% P < 5 %
EP +, ПР +, HER-2/neo positive	17 (13%)	24 (18,5%)	-5,5%
EP -, ПР -, HER-2/neo positive	19 (14.5%)	14 (10,8%)	3,7%
EP +, ПР -, HER-neo positive	18 (13.7%)	22 (16,9%)	-3,2%
EP -, ПР +, HER-2/neo positive	18 (13,7%)	20 (15,5%)	-1,8%

*EP – estrogen receptors,
 ПР – prohesterpon receptors,
 HER-2/neo – epidermal growth factor receptor
 Pq- recurrences
 PM3- breast cancer

**Figure 1.** Estimated expression of estrogen receptor and progesterone

tumors are accompanied by lower levels of hormone receptors and increasing frequency of “triplet negative” cancer and increasing the frequency of epidermal growth factor (HER-2neo). By histological structure RC fits with the primary tumor histology, but available data of comparative characteristics of molecular structure and the degree of malignancy evidence that patients with “triplet negative” cancer and the positive response of HER2neo recur more often than those with positive hormone receptors tumors. This is confirmed by the results of numerous studies on the study of prognostic factors in the appearance of recurrence of breast cancer.

This work was performed within writing the thesis on “Predictors of recurrence of breast cancer after radical

treatment.” This study was conducted entirely at the expense of the applicant, in compliance with all ethical standards required within writing scientific papers, according to the current legislation of Ukraine.

REFERENCES

1. Savran V. V. Radykalizm khirurhichnoho likuvannia raku molochnoi zalozy: osoblyvosti khirurhichnoi tekhniki ta profilaktyka uskladnen': avtorefer. dys.kand.mend. nauk: 14.01.07 Instytut onkologhii AMN Ukrainy. Kyiv, 2005. 19 ts.
2. Miasoiedov S.D., Olijnichenko H.P., Miasoiedov D.V. ta inshi. Vplyv naslidkiv evoliutsii khirurhichnoho metodu likuvannia raku molochnoi zalozy na obsiah suchasnykh operatyvnykh vtruchan'. Mystetstvo likuvannia, 2008. 54(8). 71-72.

3. Bozhok F. F., Semyhlazov V. F., Semyhlazov V. V. y druhye. Faktory prohoza pry rake molochnoj zhelezy. Klynycheskaia onkologiya, 2005. 7(1). 10-14.
4. Torsten U., Opri F., Moreno-Richter I., Weitzel H.K. Tumor properties of primary tumors and local recurrence of breast cancer. Zentralbl.Gynakol., 1993. 115(3). 99-104.
5. Cowen D., Houvenaeghel G., Jacquemier J. et al. Local recurrences after conservative treatment to breast cancer: risk factors and influence on survival. Cancer Radiother., 1998. 2(5). 460-8.
6. Wood W. C., Muss H. B., Solin L. G., Olopade O. I. Malignant tumors of the breast: Local and regional recurrence. In: Principles and Practice of Oncology. 7- ed., Ed.: V.T. de Vita, T. S. Lawrence, S. A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers, 2005. 1467-69.
7. Goldhirsch A., Wood W. C., Coates A. S. et al. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus of the Primary Therapy of early Breast Cancer 2011. Ann. Oncol., 2011. 22(8). 1736-47.
8. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature, 2002. 406(6797). 747- 52.

ADRESS FOR CORRESPONDENCE

Yurij Prystash

Danylo Halytsky Lviv National Medical University.
street Academic Lazarenko 48A, 203.

Lviv city, Ukraine.

tel. +380676740163

e-mail: yura-onko@mail.ru

Nadesłano: 20.03.2017

Zaakceptowano: 20.04.2017

GUT MICROBIOTA CHANGES AS A RISK FACTOR FOR OBESITY

Krystyna B. Kvit¹, Natalia V. Kharchenko²

¹ DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

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

ABSTRACT

Introduction: The number of obese people in recent decades is increasing significantly. Among the many aspects of obesity in the last decade, the role and importance of changes in the gut microbiota (GM) attracts special attention.

The aim of the review was to analyze the results of studies, focused on the role of gut microbiota in the obesity development.

Materials and methods: Screening was conducted on 33 researches, which examined the role of the gut microbiota balance in the development of obesity. Among them, 13 studies were selected for more detailed analysis.

Results: Obesity revealed typical changes in GM: an increase in the number of microbes of the genus Firmicutes and a decrease in the number of microbes of the genus Bacteroidetes, which is particularly vividly demonstrated by studies of rodents. In obese mice, the microfamilies of the genus Firmicutes account for 80% of all GM (in control animals 60%), and the number of microorganisms of the genus Bacteroidetes decreases by half (from 40 to 20%), compared to mice with normal weight.

Conclusion: Despite the complexity of the question of the relationship between GM and obesity, the totality of the data received, especially the results of experimental studies, affirm the thesis that changes in GM may contribute to the development of obesity.

KEY WORDS: gut microbiota, obesity, lipid metabolism, body weight.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. I, 231-235

INTRODUCTION

The number of obese people in recent decades is increasing significantly. Today, more than 300 million people worldwide are obese (body mass index [BMI] is more than 30 kg / m²), another 800 million are overweight (BMI = 25-30 kg / m²). The prevalence and causal relationship with obesity and type 2 diabetes mellitus (DM2) and atherosclerosis determine the urgency and great interest of physicians and researchers to this problem. Among the many aspects of obesity in the last decade, the role and importance of changes in the gut microbiota (GM) attracts special attention [1,2].

The number of microorganisms of the gastrointestinal tract in a healthy person are significantly larger than in other biotopes of the body (skin, respiratory tract, urogenital system). The colon is the most densely colonized. In 1 gram of the colon near 10¹¹-10¹² of bacterial cells content have been determined. Bacteria make up about 50-60% of dry weight of feces. Studies of GM in humans showed an extremely wide range of individual differences, dependence on nutrition, lifestyle, age, season, genetic characteristics of the organism [3].

In healthy people in the colon and feces, four types of bacteria are determined: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria and Proteobacteria, which consists of many groups, classes and species of microorganisms. There are also mushrooms and archaea, but they make up a very small percentage of the total GM (0.05% and 1%, respectively). In total, about 1,500 different types of microorganisms live in the intestine. The vast majority of them are anaerobic. More than 90% of the microflora of the distal intestine in healthy people is made up

of microorganisms of the genus Bacteroidetes and Firmicutes. Firmicutes, which is the largest bacterial genus, includes more than 200 species, mostly gram-positive bacteria, including Lactobacilli. The genus Bacteroidetes is represented by gram-negative bacteria. The genus Actinobacterium type consists of gram-positive bacteria [4]. The most important representatives of Actinobacteria are Bifidobacteria, which are able to stimulate the growth of other microflora species. It should be noted that Bifidobacteria are an important and complex group of bacteria, the presence of which is often associated with the state and level of health in the host organism. Up to 5% of the microflora of the colon are aerobic microorganisms: Escherichia, Enterococcus, Staphylococcus, various types of opportunistic Enterobacteriaceae (Proteus, Enterobacter, Citrobacter, Serratia), non-fermenting bacteria (Pseudomonas, Acinetobacter), yeast-like fungi of the genus Candida etc. The most famous and well-known representative of GM is the E. Coli [5]. GM is fed by residues of undigested and not digestible food in the gut, first of all, ballast substances, starch-resistant enzymes, certain polysaccharides, and secondary plant products and proteins synthesized in the small intestine. The source of GM nutrition is also mucin, secreted by the wall of the colon. The totality of these nutritional products is of decisive importance for the species composition of GM [6].

GM functions are very diverse, all of them are essential for the host organism. The most important are immunomodulation, providing vitamins (thiamine, riboflavin, pyridoxine, B12, K) and energy substrate of the

intestinal mucosa (butyrate), short-chain fatty acids (SCFAs) (butyric acid, acetic acid, propionic acid), stimulation of intestinal peristalsis and neutralization of xenobiotics. GM very actively involved in the metabolic processes of the host. Along with the above production of vitamins, SCFAs, metabolic functions regulate the intestinal microflora synthesis of amino acids, lactate, succinate, formate, caproate, isobutyrate, isovaleric acid and biotransformation of bile acids which affect the cholesterol and glucose metabolism [7]. Important is the digestive function of GM. It increases by about 10% the energy amount absorbed by the human body. And in obese people, digestive activity of GM is higher than without obesity. It is found that GM of obese people contains an increased number of enzymes that break down starch and other polysaccharides. This leads to an increase in the assimilation of energy from food and contributes to further weight gain. Finally, the GM determines the state of the intestinal barrier. It was found that certain changes in GM in obesity lead to a violation of the barrier function of the intestine. As a result, an increased number of microorganisms enter the body from the lumen of the intestine and contribute to the development of chronic, mild inflammation of adipose tissue, which in turn is known as the pathogenetic factor of obesity. Consequently, obesity changes not only the species composition of GM, but also its physiological properties. GM in obesity is characterized by increased digestive activity, the ability to extract more energy from food, and also to increase the permeability of the intestinal barrier [8,9].

Quantitative and qualitative deviations of GM, known as a dysbiosis, a syndrome of excessive bacterial growth, may have a significance in the pathogenesis of various diseases, primarily, functional and organic diseases of the intestine. By producing toxins and carcinogens CM can also contribute to the development of sepsis, malignant diseases, insufficiency of various organs and systems [10,11].

THE AIM

The aim of the review was to analyze the results of studies, focused on the role of gut microbiota in the obesity development.

MATERIALS AND METHODS

Screening was conducted on 33 researches, which examined the role of the gut microbiota balance in the development of obesity. Among them, 13 studies were selected for more detailed analysis, where clinical results showed, that under the influence of diet with excessive or incomplete calorie content the qualitative structure of intestinal microflora is modifying and there is a difference in the composition of microbiota in lean and overweight individuals

RESULTS

Obesity is a predominant problem, and is expected to affect over half a billion people by 2030. Although microbes are

by no means the sole factor in the obesity epidemic, gut microbiota changes have been observed in obese humans, microbial differences at lean or obese people were fixed with 90% accuracy, and in mouse models the obesity phenotype is partially transmissible via microbes dissemination, demonstrating that microbes can contribute to overweight. There are expansive antagonistic reports about phyla-level shifts in obese human gut. Many studies show the Firmicutes:Bacteroidetes ratio deviation, although some other studies show no trend, or even the opposite tendency. However these studies differ in their methodology for sequencing and quantifying taxa (sequencing, qPCR, HITChip, rtPCR, PhyloChip) [12,13].

Recent improvements manifest a possible connection between the gut microbiota compositional type and obesity appearance. Several study results have shown that SCFAs and lipopolysaccharides (LPS) as a significant component of Gram negative microorganisms, play the key role in linking these two comorbidities. Though some of SCFAs are produced as microbiota-fermentation products, three of them, i.e., butyrate, propionate and acetate have been presented to be definitely involved in obesity evolution, even they are neither purely obesogenic nor antiobesogenic apart. Out of these, butyrate and propionate are predominantly antiobesogenic. Butyrate like a dominant energy source for colonocytes, increases mitochondrial activity, prevents metabolic endotoxemia, improves insulin sensitivity, possess anti-inflammatory potential, increases intestinal barrier function and protects against diet-induced obesity [14]. Butyrate like a dominant energy source for colonocytes, increases mitochondrial activity, prevents metabolic endotoxemia, improves insulin sensitivity, possess anti-inflammatory potential, increases intestinal barrier function and protects against diet-induced obesity. Propionate has been found the cholesterol synthesis suppression and the decreasing of resistin expression in adipocytes. Furthermore, both these SCFAs have been detected as weight regulating via their stimulatory effect on anorexigenic hormones and increasing the leptin synthesis. Unlike butyrate and propionate, acetate, demonstrates more obesogenic ability, as it acts as a substrate for hepatic and adipocyte lipogenesis [15,16].

From the above discussion, it seems that out of the millions of species harbouring the gastrointestinal tract, only a few are linked with the genesis of obesity. Moreover, individual species is not harmful entirely; each of them possessing obesogenic as well as antiobesogenic property, but everytime the ratio of two species (like Firmicutes and Bacteroidetes) are taken into attention. Obesity revealed typical changes in GM: an increase in the number of microbes of the genus Firmicutes and a decrease in the number of microbes of the genus Bacteroidetes, which is particularly vividly demonstrated by studies of rodents. In obese mice, the microfamilies of the genus Firmicutes account for 80% of all GM (in control animals 60%), and the number of microorganisms of the genus Bacteroidetes decreases by half (from 40 to 20%), compared to mice with normal weight. The similar ratio of Firmicutes / Bacteroidetes was observed in various groups of obese people [17,18].

The problem of the obesity and the composition of GM correlation is significantly complicated by the known fact of the nutrition influence on various microorganisms of the gastrointestinal tract. One of the factors in the development of obesity is admitted to be over-nutrition, primarily due to fatty foods. Therefore, of particular interest are the data on the effect of food enriched with fats on the GM composition. Feeding animals with such food, even in the case of low weight, led to typical obesity changes in GM: to a decrease of Bacteroidetes and an increase in the number of Firmicutes. At the same time, the number of microorganisms responsible for sugar processing in the intestine also increased. It is noteworthy that animals with similar changes of GM were able to absorb more fats from the intestine [19].

Experimental studies demonstrate the GM pathogenetic influence in obese animals. Comparison of groups of rodents, grown in sterile conditions and without GM with animals grown in an ordinary medium, respectively, with a typical GM, showed that feeding high-calorie food causes obesity in the second one, but not in rodents without GM. Transplantation of microorganisms from the cecum of mice with obesity to animals without GM, led them to obesity, even with a decrease in calorie content of food. Hence, the presence of GM, at least in rodents, is an indispensable condition for the development of alimentary obesity [20].

One of the researches included 5,088 bacterial 16S rRNA gene sequences from the distal intestinal (cecal) microbiota of genetically obese (ob/ob) mice, lean (ob/+) and wild-type siblings, and their (ob/+) mothers, all fed the same polysaccharide-rich diet. Despite the majority of mouse gut species are unique, the mouse and human microbiota are similar at the superkingdom level sorting, where Firmicutes and Bacteroidetes are dominating. The results of study demonstrated that microbial-community balance was inherited from mothers. When comparing with lean mice and regardless of kinship, ob/ob animals had a 50% reduction of Bacteroidetes and a proportional increasing of Firmicutes. These changes indicate that, in this model, obesity affects the diversity of the gut microbiota and suggest that changing the intestinal community structure may be useful for regulating energy balance in obese individuals [21].

The GM stimulates monosaccharide uptake and transfer to the liver resulting in subsequent stimulation of lipogenesis. Furthermore, the gut microbiota may affect hepatic fatty acid storage through changes to bile acids and SCFA production [22]. One of the studies showed, that Bacteroides numbers were negatively correlated with serum triglycerides (TG), total cholesterol (TC). Lactobacillus positively correlated with TC and serum TG. Enterobacteriaceae was negatively correlated with serum TG [23].

The hypothesis of specific modulation of CM due to obesity was also confirmed by studies of individual microorganisms. The introduction of new research methods significantly complemented and expanded knowledge of GM. In particular, it was found that obesity decreases the number of Bifidobacteria, while the number of Staphylococcus aureus increases [24]. Contradictory results were obtained in the study of Lactobacilli. An increase of its,

was reported for obesity. Other researchers found that weight loss by limiting caloric content of food and physical activity in adolescents increases the number of Lactobacilli in the intestine. However, according to the majority of published studies, Lactobacillus is one of the species of the genus Firmicutes microbes, the number of which, is significantly increased with obesity presence [25]. Correlational relationships between a body weight and a body fat revealed Bacteriodes were negatively correlated with percent of body fat and body weight; whereas, levels of Lactobacillus were positively correlated with body weight and fat. While, the genus Lactobacillus contains many different species with potentially differing effects, there are studies which demonstrated its association with obesity. A recent study explored seven different strains of Lactobacillus, in the lean and obese individuals. *L. Paracasei* and *L. Plantarum* were associated with a lean phenotype while, *L. Reuteri* was increased in obesity [26,27].

To date, after the operation named as gastrointestinal bypass, the composition of GM significantly changes. Along with weight reduction, a decrease in the Firmicutes number, significantly increased before surgical intervention, was found. The increased number of microorganisms of the Prevotellaceae type before the operation, decreased after it to the level of healthy people without weight gain, while other bacteria, such as the Enterobacteria Species, Akkermansia, increased. Another clinical study showed an increase in the amount of fecal *E. Coli* 3 and 6 months after gastrointestinal shunting [28].

Decreased weight while limiting calorie content was also accompanied by changes in GM in another study. In 12 obese patients with a decrease in weight to the normal level due to caloric restriction of food after 52 weeks, the ratio of Firmicutes to Bacteroidetes decreased to a level characteristic of healthy people without obesity. In adolescents with obesity, a 10-week food calorie restriction in combination with exercise, resulting in a weight loss of more than 4 kg, a significant increase in Bacteroidetes was observed in feces. The same group of researchers established a positive correlation of the Bacteroides / Prevotella ratio with human weight. In another study, weight reduction in obesity due to dietary restrictions and increased physical activity resulted in a decrease in the amount of Bifidobacterium bifidum and Bifidobacterium breve, while the amount of Bifidobacterium catenulatum increased [29].

One more investigation, using the T-RFLP analysis, showed significantly reduced numbers of Bacteroidetes and a higher Firmicutes to Bacteroidetes ratio in obese subjects compared with non-obese subjects. Bacterial diversity was significantly greater in obese subjects compared with non-obese subjects. Next-generation sequencing revealed that obese and non-obese subjects had different gut microbiota compositions and that certain bacterial species were significantly associated with each group (obese: *Blautia hydrogenotrophica*, *Coprococcus catus*, *Eubacterium ventriosum*, *Ruminococcus bromii*, *Ruminococcus obeum*; non-obese: *Bacteroides faecichinchillae*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Blautia wexlerae*, *Clostridium bolteae*, *Flavonifractor plautii*) [30].

It should be emphasized that not all researchers have found the GM changes described above for obesity. The use of such a new research method as an analysis of sequenced bacterial genes of 16S rRNA showed, that changes in GM in obesity in humans are not so obvious. In a number of studies, there was no difference in GM in individuals with obesity and normal weight. However, even in these studies, differences in GM were found with obesity. It turned out that GM in obese people produces more energy substrate (butyrate) compared to GM of lean people. It was also found that with obesity in the intestine, significantly more genes, characteristic of bacteria synthesizing SCFAs, are determined [31].

In another data, where the FISH technique was used, the results showed opportunity of detecting diet-related changes for particular bacterial groups, where the magnitude of Bacteroidetes response reported on the weight loss. Nevertheless, there was no relationship in humans between BMI or absolute weight loss and the relative populations of the major groups of human colonic bacteria, including the Bacteroidetes, in stool samples from both obese and non-obese subjects. The findings therefore do not support the hypothesis, that the proportions of Bacteroidetes and Firmicutes, at least at the phylum level, have a major function in determining human obesity [32].

DISCUSSION

As one of the causes of obesity has been illustrated due to the structural components (LPS) and metabolic end products (SCFAs) of certain gastrointestinal microorganisms, it is not wrong to consider obesity (at least partially, if not fully) as an infectious disease. Further research in this respect is needed to confirm this possibility and to find out selective chemotherapeutic agents, which will reduce or abrogate more harmful bacterial population. Another possible mechanism, which can cause weight loss or decrease obesity, is to implant the useful bacterial species in appropriate ratio [33].

The problem of causation and change GM obesity remains unresolved. Impact on the metabolic processes of GM is uncertain. The presence of microorganisms in the intestine is the necessary condition of obesity. There is every reason to believe that changes in the GM may be in part responsible for the development of obesity. On the other hand, obesity affects GM. Hence, what clearly indicate the reason for change GM in individuals with obesity, “overfood” or overweight, is difficult. Quantitative and qualitative composition of human GM determined by genetic characteristics. Thus, undoubted is genetic predisposition to obesity. Therefore, it can be assumed, that genetic variations contribute to both the development of obesity, as well as shifts in the species composition of the GM.

CONCLUSION

Despite the complexity of the question of the relationship between GM and obesity, the totality of the data received,

especially the results of experimental studies, affirm the thesis that changes in GM may contribute to the development of obesity. This approves the search for methods of influencing on GM in order to treat obesity. Some possible directions are being studied. Attempts to modify food to change GM and to affect obesity have not yet produced the wished results. Published works on the effect of various diets and food components on GM are so contradictory that their organization and development of schemes for influencing the intestinal microflora with the help of specifically acting diets is extremely difficult. Much more data has been accumulated on the use of prebiotics, probiotics through which targeted changes in GM are achieved.

Probiotics and prebiotics are known to alter the balance of GM population. Because of the new found link between microbiota and obesity, pharmaceutical industries may focus on producing the required pre- and probiotics which may be helpful to counter this worldwide epidemic and its complications.

REFERENCE

1. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD et al. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007; 132: 2087–2102.
2. Patel SS, Malakouti M, Cortez MD, et al. Is the gut microbiome the next target for atherosclerosis? *JSM Clin Case Rep* 2014; 2(5): 1055.
3. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M et al. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449(7164): 804–10.
4. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology—human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022–1023.
5. Turnbaugh PJ, Gordon JI, “The core gut microbiome, energy balance and obesity,” *The Journal of Physiology* 2009; 587(17): 4153–4158,
6. McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 338–342.
7. Brown JM, Hazen SL. Meta-organismal nutrient metabolism as a basis of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25(1): 48–53.
8. Backhead F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (44): 15718–23.
9. Brignardello J., Morales P., Diaz E. et al. “Pilot study: alterations of intestinal microbiota in obese humans are not associated with colonic inflammation or disturbances of barrier function,” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2010; 32(11–12): 1307–1314
10. Tremaroli V, Bachhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489 (741 5): 242–9.
11. Serino M, Blasco-Baque V, Nicolas S, et al. Far from the eyes, close to the heart: dysbiosis of gut microbiota and cardiovascular consequences. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16(11): 540.
12. Hensrud DD, Klein S. Extreme obesity: a new medical crisis in the United States. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 5–10.
13. Tilg H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 (1): 16–8.
14. Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, Flint HJ. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett* 2002; 217: 133–139.
15. Jakobsdottir G., Xu J., Molin G. High-fat diet reduces the formation of butyrate, but increases succinate, inflammation, liver fat and cholesterol in rats, while dietary fibre counteracts these effects,” *PLoS One*. 2013; 8(11): 13–21

16. Kharchenko N., Anokhina G., Aksentychuk K. The role of intestinal microbiocenosis disturbance in the development of hypercholesterolemia. *Contemporary Gastroenterology*. 2015; 5(85): 76-82
17. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res*. 2012; 27(6): 1 357-67.
18. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JL. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 213–223.
19. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505(7484): 559-63.
20. Backhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718–15723.
21. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P. and oth. "Obesity alters gut microbial ecology," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005; 102(31): 11070–11075.
22. Fernandes J., Su W., Rahat-Rozenbloom S., T. and al. "Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans," *Nutrition and Diabetes* 2014; 4: 121.
23. Musso G, Gambino R, Cassader M. Gut microbiota as a regulator of energy homeostasis and ectopic fat deposition: mechanisms and implications for metabolic disorders. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21(10); 76-83
24. Cani P. D., Neyrinck A. M., Fava F. et al., "Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia," *Diabetologia* 2007; 50(11): 2374–2383.
25. Million M, Maraninchi M, Henry M. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes (Lond)*. 2012; 36(6): 817-825
26. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64: 636–43.
27. Casas IA, Dobrogosz WJ. Validation of the probiotic concept: *Lactobacillus reuteri* confers broad-spectrum protection against disease in humans and animals. *Microb Ecol Health Dis*. 2000; 12: 247–85.
28. Zhang H., DiBaise J. K., Zuccolo A. et al., "Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; 106(7): 2365–2370
29. Krajmalnik-Brown R, Ilhan ZE, Kang DW Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutr Clin Pract*. 2012; 27(2): 201-14.
30. Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15: 100.
31. Duncan S., Belenguer A., Holtrop G. "Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces," *Applied and Environmental Microbiology*, 2007; 73(4): 1073–1078, 2007.
32. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1720–1724.
33. Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015; 6(4): 110–119.

ADRESS FOR CORRESPONDENCE

Krystyna B. Kvit

st. Sobranetska, 148, 88017 Uzhhorod, Ukraine,

tel.: +38 (0312) 64-22-29

e-mail: Conferencefpo@uzhnu.edu.ua

Nadesłano: 20.03.2017

Zaakceptowano: 20.04.2017

ВПЛИВ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ХАРАКТЕР ПЕРЕБІГУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

THE NONALCOHOLIC STEATOLIVERITIS INFLUENCE ON THE COURSE AND PROGRESSION OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Ігор М. Скрипник, Ольга В. Щербак, Ганна С. Маслова

ВДНЗУ "УКРАЇНСКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ", ПОЛТАВА, УКРАЇНА

РЕЗЮМЕ

Вступ: Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) можна вважати фактором ризику виникнення і прогресування захворювань, асоційованих з атеросклерозом, в першу чергу ішемічної хвороби серця (ІХС) з високою ймовірністю раннього розвитку інфаркту міокарда (ІМ).

Мета: Вивчити особливості перебігу та характер клінічної картини ІХС у хворих із супутнім НАСГ.

Матеріали і методи: Обстежено 58 хворих з ІХС. Оцінювали характер перебігу ІХС за даними амбулаторних карт, проводили оцінку електрокардіограми, ехокардіоскопічних змін, холтерівського моніторування.

Результати: У групі хворих на ІХС із супутнім НАСГ спостерігались пацієнти тільки молодого і середнього віку, серед яких у 16 (61,5%) виявлено наявність ожиріння вісцерального типу. Наявність даної синтропії супроводжується агресивним перебігом ІХС з раннім розвитком ІМ. За шкалою Seattle Angina Questionnaire за умов поєднання ІХС з НАСГ відмічалось більше обмеження фізичних навантажень, менша задоволеність лікуванням, гірше сприйняття хвороби та суттєве зниження якості життя пацієнтів. Характер порушень біоелектричної активності міокарда не відрізнявся у групах порівняння і відповідав функціональному класу стенокардії і наслідкам перенесеного ІМ.

Висновки: Наявність ожиріння вісцерального типу, НАСГ призводить до раннього розвитку і агресивного перебігу ІХС, що супроводжується високим ризиком розвитку ІМ і знижує якість життя пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічна хвороба серця, неалкогольний стеатогепатит, інфаркт міокарда, ожиріння, якість життя.

ABSTRACT

Introduction: Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) can be considered a risk factor of progression of diseases associated with atherosclerosis, especially ischemic heart disease (IHD) with a high probability of early myocardial infarction (MI).

Aim: To study the peculiarities and nature of ischemic heart disease clinical picture in patients with concomitant NASH.

Materials and methods: The study involved 58 patients with ischemic heart disease. The nature of ischemic heart disease according to outpatients was evaluated, an assessment of ECG, echocardiography changes and Holter-monitoring was performed.

Results: The ischemic heart disease and concomitant NASH was observed only in young and middle age patients, among whom 16 (61.5%) revealed the presence of visceral obesity type. The presence of this syndrome is accompanied by an aggressive course of coronary heart disease with early MI development. According to Seattle Angina Questionnaire scale is case of IHD with NASH combination more limitation of physical activity, less pleasure treatment, worse perception of the disease and a significant reduction in the life quality of patients were noted. The nature of myocardium bioelectric activity disorders did not differ in the comparison group and matched the angina functional class and myocardial infarction consequences.

Conclusions: The presence of visceral obesity, NASH causes early and aggressive course of ischemic heart disease, which is accompanied by a high risk of MI and reduces the patients' quality of life.

KEY WORDS: ischemic heart disease, nonalcoholic steatohepatitis, myocardial infarction, obesity, quality of life.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. I, 236-240

ВСТУП

Відомо, що впродовж багатьох років серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною ранньої інвалідизації та смертності населення в різних вікових групах. Згідно даних епідеміологічного дослідження в Україні [1], станом на 2012 рік захворюваність і розповсюдженість ішемічної хвороби серця (ІХС) у структурі хвороб системи кровообігу склала 28% і 34,1% відповідно. Головним фактором розвитку та прогресування ІХС є атерогенна

дисліпідемія (АД), яка в свою чергу призводить до розвитку ліпідного дистрес – синдрому, з наступним розвитком системних уражень, в тому числі і з боку печінки, яка має вагому роль у підтримці ліпідного гомеостазу [2-4]. Таким чином, формується «хибне коло»: відбувається порушення жирового обміну з подальшим ураженням клітин печінки, що в свою чергу, посилює прояви дисметаболических змін обміну ліпідів та призводить до прогресування АД і більш агресивного перебігу ІХС [5-7].

Так, у хворих на інфаркт міокарда (ІМ) з супутнім неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) у сироватці крові визначається на 12% нижчий рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛВЩ) та підвищений на 42% вміст тригліцеридів порівняно з практично здоровими [8].

Протягом останніх десятиліть в усьому світі спостерігається зростання кількості осіб із надмірною вагою і ожирінням, що є доведеним фактором ризику формування НАСГ. Розповсюдженість останнього в Україні суттєво не відрізняється від розвинених країн Європи і становить до 20-35% населення [9]. За даними відкритого мультицентрового проспективного дослідження DIREG_L_04443 [10], НАСГ у жителів України асоційований з порушеннями ліпідного обміну, які попередньо встановлені у 63,5% хворих: зростання рівня ТГ (31,3%), загального холестерину (63,3%), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (21,4%) і зниження вмісту ХС ЛПВЩ.

Слід звернути увагу на те, що в усьому світі відмічається чітка тенденція до помолодшення осіб з надмірною вагою, ожирінням, а також НАСГ, що можна вважати однією із найвагоміших причин виникнення гострих кардіоваскулярних подій у молодому працездатному віці [3, 8]. Отже, потребують подальшого вивчення особливості перебігу ІХС у хворих з наявністю супутнього НАСГ з метою своєчасної зміни тактики лікування та профілактики розвитку ІМ.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження було вивчення особливостей перебігу та характер клінічної картини ІХС у хворих із супутнім НАСГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 58 хворих з ІХС, які знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського з грудня 2014 року по травень 2016 року, віком 42-75 років, із них жінок 13 (22,4%), чоловіків 45 (77,6%). До дослідження включали пацієнтів із підтвердженим діагнозом ІХС, наявністю АД Іа і Ів фенотипів за Фредриксоном. Тривалість ІХС, в структурі якої визначались стенокардія напруги стабільна функціональний клас (ФК) II – у 58 (100%), кардіосклероз післяінфарктний – у 23 (39,7%), склала 2-20 років. Критеріями виключення були: наявність гострого ІМ, нестабільна стенокардія або стенокардія IV ФК, серцева недостатність IIБ-III, гострі порушення мозкового кровообігу, в тому числі анамнестично, цукровий діабет, хронічні та гострі вірусні гепатити, алкогольна хвороба печінки або зловживання алкоголем анамнестично, хронічні захворювання ендокринної системи, захворювання сполучної тканини. У 26 (44,8%) пацієнтів, за даними

амбулаторних карт, був наявний НАСГ, тривалість якого становила 3-10 років.

В залежності від наявності супутнього НАСГ всі пацієнти з ІХС були розподілені на 2 групи: I (n=26) – хворі на ІХС із супутнім НАСГ, II (n=32) – хворі на ІХС без супутнього НАСГ.

Хворим проводили загально-клінічне обстеження: збір скарг, даних анамнезу, об'єктивне обстеження пацієнтів із вимірюванням антропометричних показників (зріст, вага, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ), співвідношення об'єму талії до об'єму стегон (ОТ/ОС). Всім хворим проводилось анкетування Seattle Angina Questionnaire (SAQ), яке складається з 19 питань відносно стану хворого, які в свою чергу поділяються на 5 шкал, що дозволяє оцінити важливі аспекти ІХС: шкала обмежень фізичних навантажень PL (Physical limitation), шкала стабільності нападів AS (Angina stability), шкала частоти нападів AF (Angina frequency), шкала задоволеності лікуванням TS (Treatment satisfaction), шкала ставлення до хвороби DP (Disease perception). Якість життя для кожної з п'яти розглянутих шкал має відповідний бал, який в подальшому вираховують за формулою та отримують відсоток, характерним є те, що 0% відповідає найгіршій якості життя, а 100% – найкращій [11]. Наявність надмірної ваги та ожиріння оцінювали за ІМТ, який розраховували за формулою: $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{квадрат зросту (м}^2\text{)}$. У відповідності до рекомендацій ВООЗ (1997), ІМТ нижчий за 18,5 кг/м² розглядається як показник дефіциту маси тіла, від 18,5 до 24,9 кг/м² свідчить про нормальну вагу, від 25,0 до 29,9 кг/м² – про надмірну масу тіла, від 30,0 до 34,9 кг/м² – про ожиріння I ступеня, від 35,0 до 39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня, понад 40,0 кг/м² – ожиріння III ступеня. За співвідношенням ОТ/ОС оцінювали характер ожиріння, вісцеральний тип ожиріння діагностували при ОТ/ОС > 0,90 у чоловіків та >0,85 у жінок.

У всіх хворих реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) в спокої в 12-ти стандартних відведеннях зі швидкістю руху стрічки 50 мм/с за допомогою електрокардіографу дванадцятиканального «ДОНІКС». Проводилась динамічна оцінка ЕКГ-змін з метою виявлення порушень ритму, провідності, змін сегмента ST та зубця Т. Ехокардіоскопічне (ЕХО КС) дослідження проводилось за допомогою апарату Siemens «Acuson». Проводилось холтер-моніторування за допомогою апарату «Холтерівська система ЕКГ ЕС-2Н» з оцінкою порушень ритму, провідності, а також змін сегмента ST.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на ІХС із супутнім НАСГ групи середній вік пацієнтів склав 53,6±5,9 років, із них 8 (30,8%) хворих молодого віку та 18 (69,2%) хворих середнього віку. У хворих на ІХС II групи середній вік пацієнтів склав 61,3±5,9 років, серед яких не спостерігались хворі молодого віку і наявні рівні співвідношення пацієнтів

середнього і похилого віку – 15 (46,9%) і 17 (53,1%) відповідно. Отже, наявність супутнього НАСГ у хворих на ІХС асоціюється з молодим та середнім віком.

При оцінці ІМТ в І групі хворих на ІХС з супутнім НАСГ надмірна вага і ожиріння відмічались у 10 (38,5%) і 16 (61,5%) осіб відповідно. У пацієнтів ІІ групи зафіксовано протилежне співвідношення, а саме надмірна вага спостерігалась у 16 (50%) хворих, а ожиріння – у 11 (34,4%) хворих. За співвідношенням ОТ/ОС вісцеральний тип ожиріння в І групі відмічався у 20 (76,9%) пацієнтів, а в ІІ групі – у 15 (46,9%) пацієнтів. Таким чином, НАСГ чітко асоціюється з вісцеральним типом ожиріння, що являється доведеним фактором ризику формування порушень ліпідного профілю, а саме АД, яка в свою чергу складає підґрунтя для розвитку ІХС [9]. Отже, у випадках, коли надмірна вага має місце у осіб молодого віку, значно зростає ризик раннього розвитку кардіоваскулярних ускладнень [12].

В І групі хворих тривалість ІХС до 5-ти років мала місце у 12 (46,1%) та в діапазоні від 6-20 років у 14 (53,9%) пацієнтів. Під час оцінки характеру перебігу ІХС, за даними амбулаторних карт, у хворих І групи із супутнім НАСГ наявність ІМ в анамнезі відмічалась у 14 (53,8%) хворих, із них у 10 (38,5%) ІМ розвинувся в перші 5 років перебігу ІХС. У хворих ІІ групи без супутнього НАСГ тривалість ІХС до 5 років була виявлена у 7 (26,9%) та за умов перебігу ІХС 6-20 років у 25 (78,1%) пацієнтів. Наявність ІМ зафіксована у 9 (28,1%) хворих ІІ групи, із них за короткий термін перебігу ІХС до 5-ти років ІМ виник тільки у 4 (12,5%) осіб. Таким чином, поєднання ІХС з НАСГ призводить до зростання ризику раннього розвитку гострих коронарних подій.

При аналізі скарг хворих І та ІІ групи при поступленні в кардіологічне відділення відмічалось виникнення або посилення нападів болю в ділянці серця або за грудиною стискаючого характеру, який супроводжувався задишкою при фізичному навантаженні та зникав після прийому нітроглицерину. Виявлено, що всі хворі як І, так і ІІ групи мали скарги на біль, який виникав при ходьбі на відстань від 200 до 500 м або при підйомі на 2 сходових прольоти. Скарги на перебої в роботі серця, серцебиття відмічали 8 (30,8%) хворих І групи і 7 (21,9%) хворих ІІ групи. Отже, у групах порівняння не виявлено суттєвої різниці скарг з боку серцево-судинної системи, розвиток яких зумовлений, в першу чергу, ІХС та її ФК.

При оцінці шкали Seattle Angina Questionnaire відсоток обмеження фізичних навантажень (одягання, ходьбу в приміщенні, прийняття душу, підйом по сходах, прибирання, швидка ходьба на відстань, біг невеликою ходю, підняття важких предметів, заняття спортом), який пов'язаний з виникненням болю в грудній клітці протягом дня в І групі у 18 (69,2%) хворих склав від 21-40% та у 8 (30,8%) хворих – в межах 41-60%, а в ІІ групі у 14 (43,8%) хворих – в межах 21-40% та у 18 (56,2%) хворих у межах 41-60% [11]. Під час порівняльної оцінки

стабільності нападів болю в ділянці серця пацієнтом до та після проведеного лікування протягом 4-х тижнів у 21 (80,8%) хворого І групи відмічалось зменшення частоти виникнення нападів болю в межах 21-40% та у 5 (19,2%) хворих – в межах 41-60%. Подібні зміни виявлені і в ІІ групі: у 26 (81,3%) хворих в межах 21-40% та у 6 (18,7%) хворих – в межах 41-60%. За цих умов показник частоти нападів на день або на тиждень за останній місяць в І групі у 19 (73,1%) осіб склав 41-60 % та у 7 (26,9%) – 61-80%, а в ІІ групі у 25 (78,1%) осіб він знаходився в межах 41-60% та у 7 (21,9%) – в межах 61-80%. При дослідженні задоволеності лікуванням (наскільки обтяжлива для хворого необхідність приймати ліки з приводу болю, чи задоволений хворий тими зусиллями, які робляться, щоб позбавити його від болю в грудній клітці, чи задоволений пацієнт поясненнями, які дає йому лікар, щодо болю в грудній клітці, від яких він страждає та у загальному і цілому, чи задоволений хворий тим лікуванням, яке він отримує з приводу болю в грудній клітці) відмінностей між групами не відмічалось. У 19 (73,1%) хворих І групи відсоток задоволеності лікуванням склав 41-60% та у 7 (26,9%) – 61-80%, в ІІ групі у 24 (75%) пацієнтів даний відсоток знаходився в межах 41-60% та у 8 (25%) – в межах 61-80%. При дослідженні шкали ставлення до хвороби (в якій мірі за останній місяць біль в грудній клітці заважав хворому отримувати від життя задоволення, якщо хворий до кінця днів буде відчувати біль в грудній клітці, як і сьогодні, то був би він цим задоволений, як часто хворий замислюється або турбується про те, що у нього може трапитися серцевий напад або ж він раптово помре) в І групі у 23 (88,5%) хворих показник відчуття страху перед хворобою знаходився в межах 0-20% та у 3 (11,5%) пацієнтів – 21-40%, в ІІ групі – у 23 (71,9%) осіб в межах 0-20% та у 9 (28,1%) осіб – 21-40%. Таким чином, при оцінці шкали стабільності нападів, їх частоти та задоволеності лікуванням суттєвої різниці в групах не виявлено. Проте, при оцінці обмеження фізичних навантажень та ставлення до хвороби показники були гірше у пацієнтів на ІХС І групи з супутнім НАСГ, що в свою чергу підтверджує дані інших дослідників про зниження якості життя хворих на фоні даної синтропії [13].

При оцінці стандартної ЕКГ в І групі хворих на ІХС із супутнім НАСГ спостерігались порушення ритму у вигляді поодинокій шлуночкової екстрасистолії (ШЕ) у 3 (11,5%) хворих, поодинокій суправентрикулярної екстрасистолії – у 3 (11,5%), синусової тахікардії – у 2 (7,7%), фібриляції передсердь (ФП) – у 5 (19,2%) хворих. При аналізі порушень провідності неповна блокада лівої або правої ніжки пучка Гіса виявлялись у 7 (26,9%) пацієнтів, порушення процесів реполяризації – у 12 (46,2%) хворих. Зміни сегмента ST спостерігались у вигляді його депресії у 3 (11,5%) хворих, у 14 (53,8%) осіб виявлені рубцеві зміни, за умов тривалості ІХС до 5 років зміни відзначались у 10 (38,5%) пацієнтів.

В ІІ групі встановлено порушення ритму у вигляді поодинокій ШЕ у 2 (6,3%) хворих, поодинока суправентрикулярна екстрасистолія - у 1 (3,1%), синусова тахікардія - у 3 (9,4%), ФП – у 3 (9,4%)

пацієнтів. При аналізі порушень провідності неповна блокада лівої або правої ніжки пучка Гіса виявлялись у 8 (25%), порушення процесів реполяризації у 22 (68,8%) хворих. Зміни сегмента ST спостерігались у 6 (18,8%) хворих. У 9 (28,1%) хворих виявлені рубцеві зміни, за умов тривалості ІХС до 5-ти років зміни відмічались у 4 (12,5%) пацієнтів. Отже, серед хворих на ІХС у поєднанні з НАСГ де переважали пацієнти молодого та середнього віку, а також відмічались порушення біоелектричної активності міокарда подібні до пацієнтів на ІХС старшої вікової групи без супутнього НАСГ.

При аналізі ЕхоКС-змін у хворих I та II груп, у яких в 56 (96,6%) осіб була супутня гіпертонічна хвороба, з урахуванням тривалості перебігу ІХС суттєвих відмінностей щодо гіпертрофії лівого шлуночка не виявлено. В I групі збільшення лівого передсердя відмічалось у 3 (11,5%), збільшення лівих відділів серця – у 6 (23,1%), зниження фракції викиду – у 7 (26,9%) хворих. В II групі збільшення лівого передсердя відмічалось у 4 (12,5%), збільшення лівих відділів серця – у 7 (21,9%), зниження фракції викиду – у 9 (28,1%) хворих. Ущільнення аорти виявлено у 12 (46,2%) хворих I групи, за умови тривалості ІХС до 5-ти років аортокардіосклероз відмічався у 6 (23,1%) хворих. Ущільнення аорти виявлено у 18 (56,3%) хворих II групи, за умови тривалості ІХС до 5 років аортокардіосклероз відмічався у 5 (15,6%) пацієнтів. Отже, наявність супутнього НАСГ у хворих на ІХС призводить до більш швидкого розвитку ускладнень та прогресування ССЗ. Таким чином, навіть за умов короткої тривалості ІХС у пацієнтів молодого і середнього віку з супутнім НАСГ спостерігається раннє ураження коронарних артерій.

При оцінці даних холтеровського моніторування на фоні підвищення фізичного навантаження у 12 (46,2%) хворих I групи були виявлені зміни, які не реєструвались на стандартній ЕКГ у вигляді ШЕ та суправентрикулярної екстрасистолії, що не перевищували вікову норму. Проте, слід звернути увагу, що у 7 (26,9%) хворих I групи було виявлене порушення ритму у вигляді політопної ШЕ та суправентрикулярної екстрасистолії, що перевищувало допустиму вікову норму та супроводжувалось погіршенням самопочуття, появою відчуття перебоїв у ділянці серця. ФП відмічалась у 5 (19,2%) хворих. При аналізі змін сегмента ST були зафіксовані періоди ішемії, які виникали при фізичному навантаженні у вигляді його депресії більше 1 мм у 20 (76,9%) хворих. При виникненні депресії сегмента ST у 9 (34,6%) спостерігався біль, асоційований з фізичним навантаженням, а у 6 (23,1%) хворих змін сегмента ST не виявлено. У 16 (50%) пацієнтів II групи були виявлені зміни у вигляді ШЕ та суправентрикулярної екстрасистолії, що не перевищували вікову норму. Проте, слід звернути увагу, що у 9 (28,1%) хворих були виявлені порушення ритму у вигляді політопної ШЕ та суправентрикулярної екстрасистолії, що перевищували допустиму вікову норму та супроводжувались погіршенням самопочуття, появою

відчуття перебоїв у ділянці серця. ФП відмічалась у 3 (9,4%) хворих. Депресія сегмента ST більше 1 мм виявлена у 25 (78,1%), виникнення періодів ішемії при фізичному навантаженні було асоційоване з больовим синдромом у 13 (40,6%) хворих, а у 7 (21,9%) осіб змін сегмента ST не зареєстровано. Отже, при оцінці холтеровського моніторування виявлені зміни відмічались в однаковому відсотковому співвідношенні у хворих обох груп. Проте, важливим фактом є переважання осіб молодого та середнього віку серед хворих на ІХС I групи з супутнім НАСГ.

ВИСНОВКИ

Супутній НАСГ спостерігався у хворих на ІХС молодого і середнього віку, із них у 16 (61,5%) пацієнтів зафіксовано абдомінальний тип ожиріння. Наявність супутнього НАСГ асоціюється з агресивним перебігом ІХС, що супроводжується розвитком ІМ у 10 (38,5%) пацієнтів у перші 5 років перебігу ІХС. У хворих на ІХС у поєднанні з НАСГ відмічалось більше обмеження фізичних навантажень, менша задоволеність лікуванням, гірше сприйняття хвороби та суттєве зниження якості життя пацієнтів, ніж у хворих на ІХС без НАСГ. Характер порушень біоелектричної активності міокарда не відрізнявся у обох групах і відповідав ФК стенокардії та наслідками перенесеного ІМ.

Робота виконувалась в рамках комплексної НДР кафедри внутрішньої медицини №1 «Розробка нових методів профілактики, лікування та реабілітації захворювань органів травлення у хворих з поліморбідною патологією на підставі вивчення патогенетичних ланок формування синтропії» (номер держреєстрації 0111 U 004881).

ЛІТЕРАТУРА

1. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема (Аналітично-статистичний посібник). Під редакцією В.М. Коваленка, В.М. Корнацького, 2014. 279.
2. А. С. Свінцицький, Г. А. Соловйова, К. Л. Кваченюк. Неалкогольний стеатогепатит: лікування з урахуванням патофізіології. Сучасна гастроентерологія, 2008, 4, 38-43.
3. Ф. Е. Шадрічев, Н. Н. Григорьева, А. Г. Залевская, Е. Б. Шклярів. Дислипидемия и диабетическая ретинопатия. Consilium medicum, 2012, Т. 6, 11, 44-46.
4. K.L. Donnelly, C.I. Smith, S.J. Schwarzenberg [et al.]. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver diseases. J. Clin. Invest, 2005, 115, 2035-2044.
5. Ю.М. Панчишин, М.В. Панчишин. Патогенетичні варіанти стеатозу печінки: можливості діагностики за показниками ліпідів крові. Лікарська справа, 2008, 1-2, 80-87.
6. О. В. Щербак, Г. С. Маслова. Оптимізація лікування хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Сучасна гастроентерологія, 2016, 5, 76-82.
7. J. K. Dowman, J. W. Tomlinson, P. N. Newsome. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. Q.J. Med., 2010, 103, 71-83.

8. І. М. Скрипник, Т. В. Дубровінська. Оптимізація довготривалого лікування розувастатином хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Лікарська справа - Врачебное дело, 2014, 5-6, 113-121.
9. О. В. Колеснікова, О. Я. Бабак, Т. А. Соломенцева, О. Г. Курінна. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня кардіоваскулярного ризику. Сучасна гастроентерологія, 2013, 6, 7-12.
10. И. Н. Скрыпник. Оценка терапевтических подходов к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и его взаимосвязь с факторами риска: результаты мультицентрового проспективного исследования DIREG_L_04443. Сучасна гастроентерологія, 2013, 2, 64-71.
11. J. A. Spertus, J. A. Winder, T. A. Dewhurst [et al.]. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol., 1995, 25, 2, 333-341.
12. Л. М. Шевченко, Л. М. Іванова. Клініко-патогенетична характеристика неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з ішемічною хворобою серця у хворих молодого віку. Сучасна гастроентерологія, 2009, 1, 14-17.
13. В. В. Івачевська, І. В. Чопей. Оцінка якості життя пацієнтів із поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та стабільними формами ішемічної хвороби серця. Гастроентерологія, 2014, 3 (53), 35 – 37.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Щербак Ольга Василівна

кафедра внутрішньої медицини №1 ВДНЗУ «УМСА»

вул. Шевченко, 23, 36011 Полтава, Україна,

тел.: +380971730889

e-mail.: olga_hapon89@ukr.net

Nadesłano: 20.03.2017

Zaakceptowano: 20.04.2017

EFFICIENCY COMPARISON OF TOFACITINIB AND BUDESONID IN TREATMENT OF NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS

Andriy M. Bratasiuk, Antonina I. Niroda

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

Introduction: A constant interest to explore NUC is caused by the global trend showing a rise in colitis morbidity rate. According to a series of epidemiological studies, the highest incidence of NUC occurs in young age groups, which leads to significant loss of working capacity and high level of incapacitation. One of the leading roles in the pathogenesis of this disease is reportedly played by immunogenetic theory. To date, the main practical technique of NUC diagnostics is colonoscopy. To assess the activity level, the Mayo score is used most frequently. The aim of NUC treatment is to achieve and maintain remission as well as improve the patients' life quality. One of the main achievements of contemporary gastroenterology is practical introduction of such high-performance preparations as mononuclear antibodies to TNF- α .

Aim: To compare the impact of tofacitinib and budesonid on the mucous membrane of NUC patients.

Material and methods: Over the past two years 498 colonoscopic surveys have been performed at the Therapeutics Department of Uzhgorod Central Rayon Hospital, of which 16 patients have been chosen. Depending upon the treatment obtained, all the patients were divided into two groups: Group I – patients that were taking tofacitinib in constant doses of 10 mg/day; Group II – patients that were taking budesonid in doses of 9 mg/day. The Mayo score was used to assess the level of inflammation activity.

Results: By morbidity occurrence, proctosigmoiditis was diagnosed in 5 (31.25%), sinistral colitis in 7 (43.75%), and total colitis in 4 (25.00%) patients. The values of the integrative Mayo index at the moment of primary examination were 8.89 ± 1.17 and 8.29 ± 1.11 in Groups I and II, correspondingly. The treatment with budesonid led to a 15.56% decline in inflammation activity, equaling to 7.00 ± 1.15 points of the Mayo score. In response to the treatment with tofacitinib the value went down by 59.96%, equaling to 3.56 ± 1.13 points of the Mayo score, which was reliably lower as compared with Group II ($p < 0.05$).

Conclusions: The use of tofacitinib was observed to result in a reliably better curative effect as compared with budesonid, which fact was verified endoscopically.

KEY WORDS: nonspecific ulcerative colitis (NUC), activity of inflammation, Mayo score, treatment efficiency.

Uzhhorod National University (Uzhhorod, Ukraine)
conducts scientific and practical Conference with international participation
"Topical issues of the development of the system of public health in Ukraine"
23-24 May 2017

Opening and registration of participants, as well as plenary sessions is held
on May 23, 2017 at 10:00 in the administration building of UzhNU (Narodna sq., 3).

Program of the Conference:

1. Working out the strategy of the system of public health in Ukraine. Definition of the functions and tasks of public health system in Ukraine. Inter-sectoral approach in setting up and the functioning of the system of public health.
2. International experience of public health.
3. Establishing the system of training personnel for public health.
4. Prevention of non-communicable and infectious diseases in the system of public health.
5. The issue of biosafety of the State in the system of public health.
6. Public health as a scientific specialty.
7. Formation the responsible attitude to personal health at the population

The Organization Committee invites to participation in the Conference and publication of the articles and theses corresponding to the above listed topics. You need to apply for participation in the Conference and send the theses and articles before 1 May 2017. **E-mail:** kaf-pubhealth@uzhnu.edu.ua

Contacts:

+380506927220 Myroniuk I.S.

+380501711648 Slabkiy G.O.

Ужгородський Національний Університет (Ужгород, Україна)
проводить науково - практичну конференцію з міжнародною участю
«Актуальні питання розвитку системи громадського здоров'я в Україні»
23-24 травня 2017

Відкриття та реєстрація учасників, а також пленарні засідання відбудуться
23 травня 2017 року о 10.00 в корпусі ректорату УжНУ (пл. Народна, 3).

Програмні питання конференції:

1. Формування стратегії системи громадського здоров'я в Україні. Визначення функцій і задач системи громадського здоров'я в Україні. Міжсекторальний підхід в створенні та функціонуванні системи громадського здоров'я.
2. Міжнародний досвід охорони громадського здоров'я.
3. Створення системи підготовки кадрів для охорони громадського здоров'я.
4. Профілактика неінфекційних та інфекційних захворювань в системі громадського здоров'я.
5. Питання біобезпеки держави в системі громадського здоров'я.
6. Громадське здоров'я як наукова спеціальність.
7. Формування у населення відповідального ставлення до особистого здоров'я.

Оргкомітет конференції запрошує до участі в конференції та публікації статей та тез згідно вищевказаної тематики. Для цього необхідно надіслати до 1 травня 2017 р. на електронну адресу kaf-pubhealth@uzhnu.edu.ua заявку про участь у конференції та направити статі та тези.

Контактні особи:

+380506927220 Миронюк І. С.

+380501711648 Слабкий Г. О.