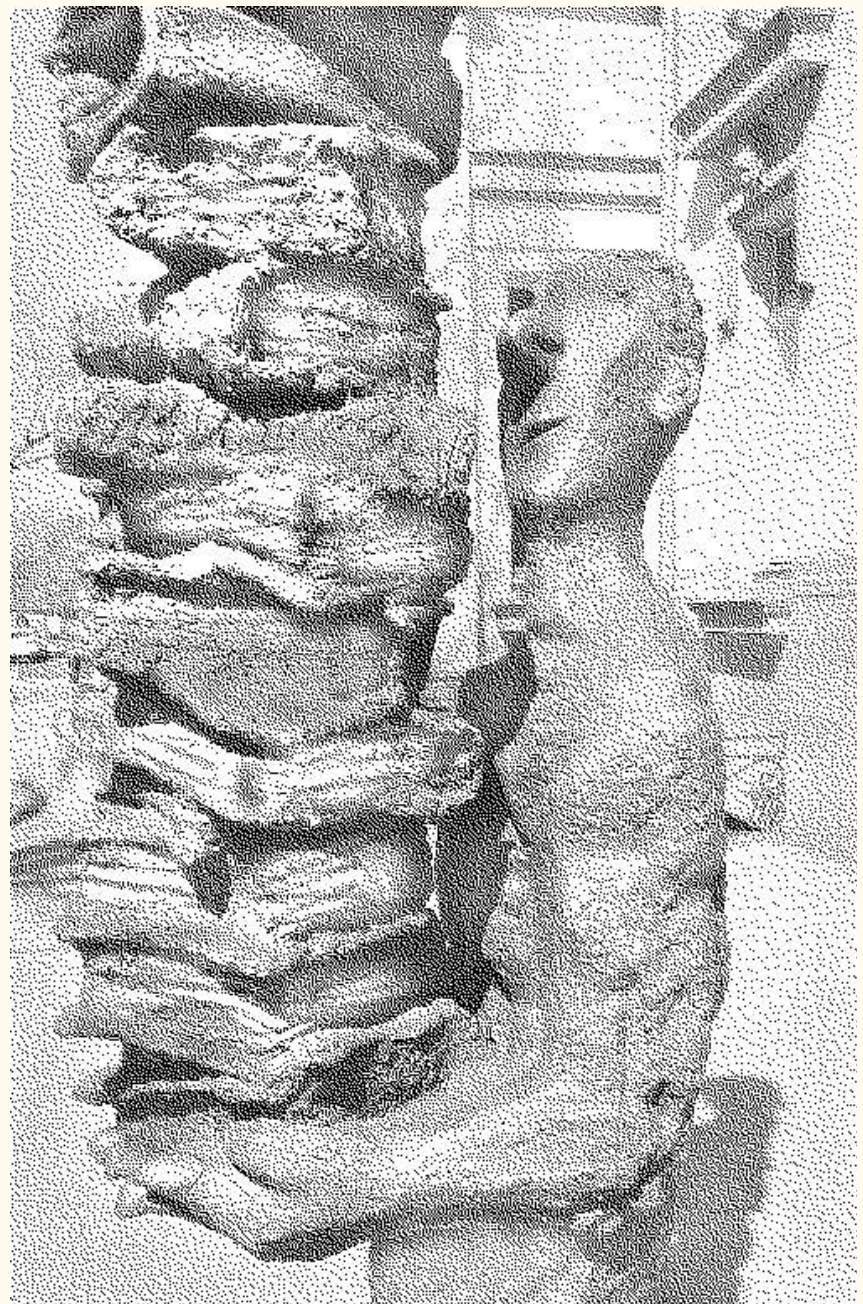


# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2/3 (172/173) 2019



ISSN 2226-2008

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

## *Засновник*

Одеський національний медичний університет

## *Головний редактор*

Академік НАМН України, лауреат Державної премії України,  
доктор медичних наук, професор В. М. ЗАПОРОЖАН

## *Науковий редактор*

Доктор медичних наук, професор Р. С. ВАСТЬЯНОВ

## *Відповідальний секретар*

Кандидат медичних наук Я. В. БЄСЄДА

## *Редакційна колегія*

М. Л. Аряєв, В. В. Бабієнко, Ю. І. Бажора, В. В. Безруков, Я. В. Беседа,  
І. Ю. Борисюк, Г. М. Бутенко, Т. А. Бухтіярова, В. О. Гельмбольдт,  
Л. С. Годлевський, В. В. Годован, М. Я. Головенко, Б. П. Громовик, А. Г. Гу-  
люк, Б. С. Запорожченко, О. В. Запорожченко, В. Й. Кресюн, О. О. Мар-  
дашко, А. Є. Поляков, Я. В. Рожковський, В. О. Ситнікова, О. І. Тихонов,  
В. В. Трохимчук, Л. М. Унгурян, О. А. Шандра

## *Редакційна рада*

П.-А. Абрахамссон — Університетська клініка Лундського університету  
(Швеція), С. А. Андронаті — Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богат-  
ського НАН України (Одеса, Україна), І. І. Гук — Віденський універ-  
ситет (Австрія), Я. Жанг — Інститут біомедичних технологій (Хунан,  
Китай), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болга-  
рія), М. П. Ландіні — Болонський університет (Італія), С. Б. Середенін —  
НДІ фармакології ім. В. В. Закусова РАМН (Москва, Росія), Д. Уїтлі —  
Абердінський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський  
університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констан-  
ца, Румунія)



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2/3 (172/173) 2019

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

(048) 723-74-24, (048) 728-54-58,  
(048) 723-29-63, (048) 719-06-40

**E-mail:**

odmeded@onmedu.edu.ua

**Сайт:**

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску  
**О. В. Бровкін**

Літературні редактори  
і коректори  
**А. А. Гречанова**  
**І. К. Каневський**  
**Р. В. Мерешко**  
**О. В. Титова**

Технічний редактор  
**Р. В. Мерешко**

Художній редактор  
**А. В. Попов**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет  
**А. В. Попов**

Фото на обкладинці:  
**А. В. Попов**

На фото:  
Пам'ятник читачеві (Одеса)

Одеський медичний журнал  
№ 2/3 (172/173) 2019  
ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві юстиції України

Свідоцтво про реєстрацію  
КВ № 22730-12630ПР від 12.04.2017

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 27.06.2019.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.  
Обл.-вид. арк. 10,0  
Тираж 130. Зам. 2109.

Видано і надруковано  
Одеським національним  
медичним університетом.  
65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ CONTENTS



### Теорія та експеримент Theory and Experiment

- МОДУЛЮВАННЯ СТРУКТУРИ  
ТА ФОЛДІНГОВИХ ГОМОЛОГІВ  
*Amb a 6* АЛЕРГЕНУ  
*AMBROSIA ARTEMISIIFOLIA*  
А. М. Венгер, О. О. Венгер,  
А. С. Зайцев, О. А. Грузевський
- MODULATION OF STRUCTURE AND  
FOLDING HOMOLOGS OF *Amb a 6* ALLERGEN OF  
*AMBROSIA ARTEMISIIFOLIA*  
A. M. Venger, O. O. Venger,  
A. S. Zaitsev, O. A. Hruzevskyi ..... 4



### Клінічна практика Clinical Practice

- ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН  
НА БІОЛОГІЧНИЙ ВІК І ТЕМПИ СТАРІННЯ  
В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ  
З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ  
ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ  
О. М. Біловол, В. Д. Немцова,  
В. В. Златкіна, І. А. Ільченко
- FEATURES AND EFFECTS OF  
METABOLIC CHANGES ON  
BIOLOGICAL AGE AND THE RATE OF  
AGING IN ELDERLY PEOPLE WITH  
HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS  
O. M. Bilovol, V. D. Nemtsova,  
V. V. Zlatkina, I. A. Ilchenko ..... 8



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2019





ЛІПІДНИЙ СПЕКТР СИРОВАТКИ КРОВІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ В. В. Івчук, Т. А. Ковальчук	
LIPID SPECTRUM OF BLOOD SERUM IN CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE PROFESSIONAL ETIOLOGY V. V. Ivchuk, T. A. Kovalchuk	13
КІЛЬКІСНА ОЦІНКА ТЯЖКОСТІ МІАСТЕНІЇ О. І. Кальбус	
QUANTITY ASSESSMENT OF MIASTENIA GRAVIS O. I. Kalbus	18
ПРОГРЕСІЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ БЕЗПЛІДНОСТІ М. О. Щербина, М. О. Карташова, О. В. Тарусіна	
PROGRESSION OF HYPREPLASTIC ENDOMETRY PROCESSES AND INFERTILITY M. O. Shcherbyna, M. O. Kartashova, O. V. Tarusina	24



### **Спостереження практичного лікаря**

#### **Medical Supervision**

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ПНЕВМОНІЇ У ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ Н. Ю. Богун, М. С. Бринза, О. С. Махаринська	
A CLINICAL CASE OF PNEUMONIA IN THE ELDERLY N. Yu. Bogun, M. S. Brynza, O. S. Makharynska	28
МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТА З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА КАРДІОСТИМУЛЯТОРОМ Н. В. Журавка, І. В. Шоп, Я. М. Двоят	
DRUG MANAGEMENT OF PATIENT WITH HEART FAILURE AND CARDIAC PACEMAKER N. V. Zhuravka, I. V. Shop, Y. M. Dwayat	31
СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПАЦІЄНТІВ З РАННІМ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ О. Д. Шульга	
STRUCTURAL CHANGES IN THE BRAIN IN PATIENTS WITH EARLY MULTIPLE SCLEROSIS O. D. Shulga	35



### **Огляди**

#### **Reviews**

ПЛАЦЕНТАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ: СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ЗАСОБИ РАННЬОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ЇЇ НАСЛІДКІВ Н. Ю. Селюкова, С. П. Кустова, М. О. Бойко, Н. М. Бречка, Є. М. Коренева, К. В. Місюра	
PLACENTAR INSUFFICIENCY: STATE OF PROBLEM AND EARLY PROPHYLACTIC EFFECTS N. Yu. Seliukova, S. P. Kustova, M. O. Boyko, N. M. Brechka, Ye. M. Koreneva, K. V. Misyura	40
ЕНДОМЕТРІОЗ — СУЧАСНІ РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ І. М. Щербина, О. П. Ліпко, О. В. Салтовський	
ENDOMETRIOSIS — MODERN REALITIES AND PROSPECTS I. M. Shcherbyna, O. P. Lipko, O. V. Saltovsky	45



### **На допомогу авторам**

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ	51
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	51
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	53





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION .....	54
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) .....	54
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER.....	56

## ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» і журналі «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

**З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vira.lixachova@onmedu.edu.ua.**

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

*До відома авторів! Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології.*

*By the Order of the Department of Education and Science of Ukraine № 515 of 16.05.2016 “The Odessa Medical Journal” is added to the list of editions which publish results of dissertations in medicine and biology.*

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету  
Протокол № 11 від 24.06.2019 р.

Printed by the decision of Academic Council of the Odessa National Medical University  
Protocol № 11 of 24.06.2019

Odes’kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /  
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National  
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2019  
2019 N 2/3 (172/173). – 130 copies  
ISSN 2226-2008





UDC 616-097

A. M. Venger<sup>1</sup>, O. O. Venger<sup>2</sup>, A. S. Zaitsev<sup>1</sup>, O. A. Hruzevskiy<sup>1</sup>

## MODULATION OF STRUCTURE AND FOLDING HOMOLOGS OF *Amb a 6* ALLERGEN OF *AMBROSIA ARTEMISIIFOLIA*

<sup>1</sup> The Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine,

<sup>2</sup> The Plant Breeding and Genetics Institute — National Center of Seed and Cultivar Investigation, Odesa, Ukraine

УДК 616-097

А. Н. Венгер<sup>1</sup>, О. А. Венгер<sup>2</sup>, А. С. Зайцев<sup>1</sup>, А. А. Грузевский<sup>1</sup>

### МОДУЛИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И ФОЛДИНГОВЫХ ГОМОЛОГОВ *Amb a 6* АЛЛЕРГЕНА *AMBROSIA ARTEMISIIFOLIA*

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

<sup>2</sup> Селекционно-генетический институт — Национальный центр семеноведения и сортоизучения, Одесса, Украина

**Введение.** *Amb a 6* аллерген *Ambrosia artemisiifolia* является одной из главных причин аллергических заболеваний в Северной Америке и Европе. Структура данного аллергена неизвестна.

**Целью** нашего исследования была модуляция трехмерной структуры и поиск фолдинговых гомологов аллергена *Amb a 6* *A. artemisiifolia* биоинформатическими методами.

**Материал и методы.** Моделирование структуры и поиск гомологов проводили при помощи программ SWISS-MODEL и ProMod3.

**Результаты и обсуждение.** Создана трехмерная структура аллергена *Amb a 6*. В качестве фолдинговых гомологов аллергена *Amb a 6* был обнаружен белок неспецифического переноса липидов кукурузы.

**Ключевые слова:** *Ambrosia artemisiifolia*, аллерген *Amb a 6*, трехмерная структура, модуляция фолдинговых гомологов, биоинформатика.

UDC 616-097

A. M. Venger<sup>1</sup>, O. O. Venger<sup>2</sup>, A. S. Zaitsev<sup>1</sup>, O. A. Hruzevskiy<sup>1</sup>

### MODULATION OF STRUCTURE AND FOLDING HOMOLOGS OF *Amb a 6* ALLERGEN OF *AMBROSIA ARTEMISIIFOLIA*

<sup>1</sup> The Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine,

<sup>2</sup> The Plant Breeding and Genetics Institute — National Center of Seed and Cultivar Investigation, Odesa, Ukraine

**Introduction.** *Amb a 6* allergen of *Ambrosia artemisiifolia* is a ragweed allergen (a principle cause of late summer hayfever in North America and Europe). The weed has recently become spreading as a neophyte in Europe, while climate change may also affect on the growth of the plant and additionally may also influence pollen allergenicity. In Ukraine, the number of diseases caused by this allergen has recently increased. Still the three-dimensional structure of *Amb a 6* allergen has been yet undescribed.

**The aims** of our study were the modulation of the three-dimensional structure and the search of folding-homologs of *Amb a 6* allergen of *A. artemisiifolia* by bioinformatics methods.

**Material and Methods.** Template search with Blast and HHBlits has been performed by the SWISS-MODEL template library. Models are built based on the target-template alignment using ProMod3. Coordinates which are conserved between the target and the template are copied from the template to the model. Insertions and deletions are remodelled using a fragment library. Side chains are then rebuilt. Finally, the geometry of the resulting model is regularized by a force field. In case loop modelling with ProMod3 fails, an alternative model is built with PROMOD-II.

**Results and Discussion.** Three-dimensional structure of *Amb a 6* allergen has been successfully built. As folding-homologs of *Amb a 6* allergen the maize nonspecific-lipid transfer protein was found. This protein has ability to bind and transfer lipids. Information about the three-dimensional structure and partial analogy with nonspecific-lipid transfer protein may help to thoroughly understand the properties and the spatial configuration of *Amb a 6* allergen.

**Key words:** *Ambrosia artemisiifolia*, *Amb a 6* allergen, three-dimensional structure, folding-homologs modulation, bioinformatics.



It has already become a well-known fact that a major cause of hay fever and associated asthma may appear the pollen of common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*). Recently ragweed has started to spread in many parts of central Europe, where it has become a serious health problem for a lot of people. Several initiatives were formed to prevent its further spread in Austria, France, Southern Germany, etc. In Ukraine, the number of diseases caused by this allergen has recently increased. The *Asteraceae* or *Compositae* family is known to be one of the largest families of flowering plants. Among them only a few plants are strong allergic sources, namely: *Ambrosia* (ragweed), *Artemisia* (mugwort), *Helianthus* (sunflower), and *Parthenium* (feverfew). Furthermore it was demonstrated that sera of mugwort allergic patients show considerable cross-reactivity with ragweed pollen extracts [6]. Ragweed pollen extract, which indicates close homology of the essential allergens in ragweed and mugwort pollen, has inhibited effectively IgE-binding to mugwort allergens in immunoblots. Thus, there were found six groups of allergens in ragweed pollen. If patients reacted with the pectate lyases of the *Amb a 1/2* group, they were classified as ragweed allergic. Moreover the homologous pectate lyase *Art v 6* in mugwort has been reported to play only a minor role in allergic disease [7]. The small proteins *Amb a 6* (lipid transfer protein), *Amb a 8* (profilin), *Amb a 9* and *Amb a 10* (both calcium-binding proteins) are belonging to the group of well-known cross-reactive pan-allergens, while the proteins

*Amb a 7* and the fragment *Amb a 3* are plastocyanins described only as minor ragweed allergens [5].

The aims of our study were the modulation of the three-dimensional structure and the search of folding-homologs of *Amb a 6* allergen of *A. artemisiifolia*.

## Material and Methods

### Template Search

Template search with Blast and HHblits has been performed against the SWISS-MODEL template library. The target sequence was searched with against the primary amino acid sequence contained in the SMTL. A total of 27 templates were found [1].

An initial HHblits profile has been built using the procedure outlined in, followed by 1 iteration of HHblits against NR20 [9]. The obtained profile has then be searched against all profiles of the SMTL. A total of 32 templates were found.

### Template Selection

For each identified template, the template's quality has been predicted from features of the target-template alignment. The templates with the highest quality have then been selected for model building.

### Model Building

Models are built based on the target-template alignment using ProMod3. Coordinates which are conserved between the target and the template are copied from the template to the model. Insertions and deletions are remodelled using a fragment library. Side chains are then rebuilt. Finally, the geometry of the resulting model is regularized by using a force field. In case loop modelling with ProMod3

fails, an alternative model is built with PROMOD-II [4; 10].

### Model Quality Estimation

The global and per-residue model quality has been assessed using the QMEAN scoring function [2]. For improved performance, weights of the individual QMEAN terms have been trained specifically for SWISS-MODEL.

### Ligand Modelling

Ligands present in the template structure are transferred by homology to the model when the following criteria are met: (a) the ligands are annotated as biologically relevant in the template library, (b) the ligand is in contact with the model, (c) the ligand is not clashing with the protein, (d) the residues in contact with the ligand are conserved between the target and the template. If any of these four criteria is not satisfied, a certain ligand will not be included in the model. The model summary includes information on why and which ligand has not been included.

### Oligomeric State Conservation

Homo-oligomeric structure of the target protein is predicted based on the analysis of pairwise interfaces of the identified template structures. For each relevant interface between polypeptide chains (interfaces with more than 10 residue-residue interactions), the QscoreOligomer is predicted from features such as similarity to target and frequency of observing this interface in the identified templates [8]. The prediction is performed with a random forest regressor using these features as input





parameters to predict the probability of conservation for each interface. The QscoreOligomer of the whole complex is then calculated as the weight-averaged QscoreOligomer of the interfaces. The oligomeric state of the target is predicted to be the same as in the template when Qscore-Oligomer is predicted to be higher or equal to 0.5.

### Results and Discussion

Three-dimensional structure of *Amb a 6* allergen has been built (Fig. 1).

As folding-homologs of *Amb a 6* allergen the maize nonspecific-lipid transfer protein (MNLTP) was found. MNLTP is known for its ability to bind and transfer lipids. Proteins belonging to the MNLTP subfamily are larger (~90 residues) and bind various phospholipids, fatty acids, and glycolipids, while the smaller (~70 residues) but more structurally flexible members of the MNLTP subfamily can bind to bulkier sterol molecules as well [3].

Information about the three-dimensional structure and the partial analogy with nonspecific-lipid transfer protein may help to thoroughly understand the properties and the spatial configuration of *Amb a 6* allergen.

**Ключові слова:** *Ambrosia artemisiifolia*, алерген *Amb a 6*, тривимірна структура, модуляція фолдінгових гомологів, біоінформатика.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs / S. F. Altschul, T. L. Madden, A. A. Schaffer et al. *Nucleic Acids Res.* 1997. Vol. 25. P. 3389–3402.
2. Benkert P., Biasini M., Schwede T. Toward the estimation of the absolute

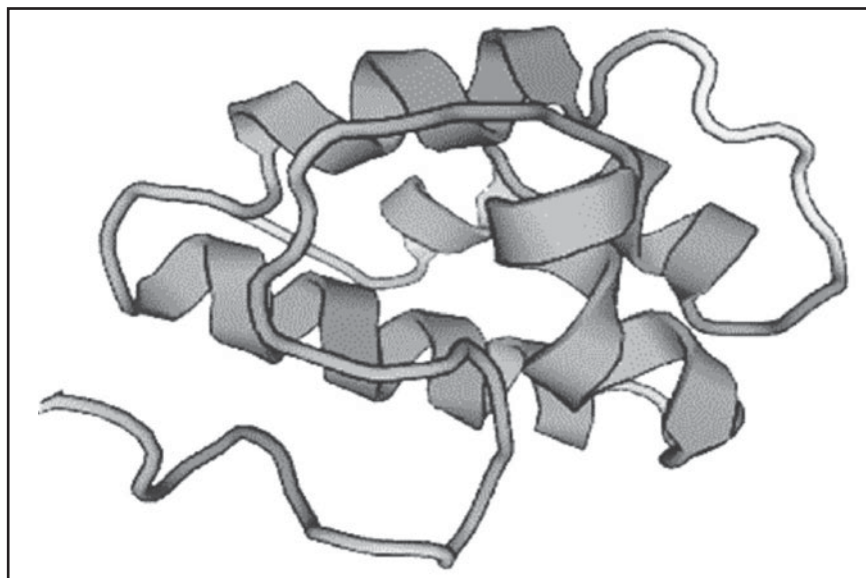


Fig. 1. Three-dimensional structure of *Amb a 6* allergen

quality of individual protein structure models. *Bioinformatics.* 2011. Vol. 27 (3). P. 343–350.

3. Choi E. J., Mao J., Mayo S. L. Computational design and biochemical characterization of maize nonspecific lipid transfer protein variants for biosensor applications. *Protein Sci.* 2007. Vol. 16 (4). P. 582–588.

4. Guex N., Peitsch M. C. SWISS-MODEL and the Swiss-PdbViewer: an environment for comparative protein modeling. *Electrophoresis.* 1997. Vol. 18 (15). P. 2714–2723.

5. Hiller K. M., Lubahn B. C., Klapper D. G. Cloning and Expression of Ragweed Allergen *Amb a 6*. *Scand. J. Immunol.* 1998. Vol. 48. P. 26–36.

6. Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) pollen allergenicity: SuperSAGE transcriptomic analysis upon elevated CO<sub>2</sub> and drought stress / A. L. Kelish, F. Zhao, W. Heller et al. *BMC Plant Biol.* 2014. Vol. 14. P. 176.

7. A New Allergen from Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) with Homology to Art v 1 from Mugwort / R. Léonard, N. Wopfner, M. Pabst et al. *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285 (35). P. 27192–27200.

8. Assessment of template based protein structure predictions in CASP9 / V. Mariani, F. Kiefer, T. Schmidt et al. *Proteins.* 2011. Vol. 79 (10). P. 37–58.

9. Remmert M., Biegert A., Hauser A., Soding J. HHblits: lightning-fast iterative protein sequence searching by

HMM-HMM alignment. *Nat. Methods.* 2012. Vol. 9. P. 173–175.

10. Sali A., Blundell T. L. Comparative protein modelling by satisfaction of spatial restraints. *J. Mol. Biol.* 1993. Vol. 234. P. 779–815.

#### REFERENCES

1. Altschul S.F., Madden T.L., Schaffer A.A., Zhang J., Zhang Z., Miller W., Lipman D.J. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res.* 1997; 25: 3389-3402.
2. Benkert P., Biasini M., Schwede T. Toward the estimation of the absolute quality of individual protein structure models. *Bioinformatics* 2011; 27 (3): 343-350.
3. Choi E.J., Mao J., Mayo S.L. Computational design and biochemical characterization of maize nonspecific lipid transfer protein variants for biosensor applications. *Protein Sci.* 2007; 16 (4): 582-588.
4. Guex N., Peitsch M.C. SWISS-MODEL and the Swiss-PdbViewer: an environment for comparative protein modeling. *Electrophoresis* 1997; 18 (15): 2714-2723.
5. Hiller K.M., Lubahn B.C., Klapper D.G. Cloning and Expression of Ragweed Allergen *Amb a 6*. *Scand. J. Immunol.* 1998; 48: 26-36.
6. Kelish A.L., Zhao F., Heller W., Durner J., Winkler J.B., Behrendt H., Traidl-Hoffmann C., Horres R., Pfeifer M.,





Frank U. Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) pollen allergenicity: SuperSAGE transcriptomic analysis upon elevated CO<sub>2</sub> and drought stress. *BMC Plant Biol* 2014; 14: 176.

7. Léonard R., Wopfner N., Pabst M., Stadlmann J., Petersen B.O., Duus J.O., Himly M., Radauer C., Gadermaier G., Razzazi-Fazeli E., Ferreira F., Altmann F. A New Allergen from Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*)

with Homology to Art v 1 from Mugwort. *J Biol Chem* 2010; 285 (35): 27192-27200.

8. Mariani V., Kiefer F., Schmidt T., Haas J., Schwede T. Assessment of template based protein structure predictions in CASP9. *Proteins* 2011; 79 (10): 37-58.

9. Remmert M., Biegert A., Hauser A., Soding J. HHblits: lightning-fast

iterative protein sequence searching by HMM-HMM alignment. *Nat Methods* 2012; 9: 173-175.

10. Sali A., Blundell T.L. Comparative protein modelling by satisfaction of spatial restraints. *J Mol Biol* 1993; 234: 779-815.

Submitted 03.06.2019

Reviewer prof. T. L. Cheban,  
date of review 03.06.2019

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому  
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 616.12-008.331.1-053.9:616.379-008.64:577.125.8

О. М. Біловол, В. Д. Немцова, В. В. Златкіна, І. А. Ільченко

## ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН НА БІОЛОГІЧНИЙ ВІК І ТЕМПИ СТАРІННЯ В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.12-008.331.1-053.9:616.379-008.64:577.125.8

А. Н. Беловол, В. Д. Немцова, В. В. Златкина, И. А. Ильченко

### ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НА БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ И ТЕМПЫ СТАРЕНИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

*Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина*

У пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2Т) и без СД2Т изучалось влияние углеводного и липидного обмена на биологический возраст (БВ) и показатели степени постарения организма. Измеряли БВ по методу В. П. Войтенко и соавт. Было выявлено, что при АГ и СД2Т имеются более выраженные признаки преждевременного старения, чем при изолированной АГ. Пациенты с АГ и СД2Т, которые оценивали по субъективным признакам состояние своего здоровья как неудовлетворительное, имели достоверно более выраженные нарушения липидного обмена, для углеводного обмена подобная связь была недостоверной. Выявление связи БВ с метаболическими показателями позволяет использовать его не только для оценки функционального состояния организма в целом, но и оценки сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, биологический возраст, липидный обмен, углеводный обмен.

UDC 616.12-008.331.1-053.9:616.379-008.64:577.125.8

О. М. Bilovol, V. D. Nemtsova, V. V. Zlatkina, I. A. Ilchenko

### FEATURES AND EFFECTS OF METABOLIC CHANGES ON BIOLOGICAL AGE AND THE RATE OF AGING IN ELDERLY PEOPLE WITH HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

**Objective.** To evaluate the influence of lipid and carbohydrate metabolism on biological age (BA) and aging rates (AR) in the combined course of hypertension (H) and type 2 diabetes mellitus (DM2T) compared with isolated hypertension (IH) in elderly patients.

**Materials and methods.** Anthropometric indices, carbohydrate and lipid metabolism rates in 46 patients with IH stage II (1 group) and 105 patients with H II stage and DM2T (group 2) were studied according to standard methods. BA and AR parameters were investigated by the method of V. P. Voytenko et al.

**Results.** BA in group 2 was significantly different from group 1. AR indexes in group 2 varied more than in 1 group, reflecting the presence of premature aging signs. In patients with IH, physiological aging (FA) was found in 6 (13.04%), delayed AR (DAR) — in 23 (50.0%), accelerated AR (ARA) — in 17 (36.96%) patients. In group 2 FA was observed in 10 (9.52%), DAR — in 32 (30.48%), ARA — in 63 (60.0%) patients. Among group 2 patients those who subjectively evaluated their health status (HS) as satisfactory or good in comparison with those with unsatisfactory or bad HS had significantly lower levels of proatherogenic lipids ( $p < 0.05$ ). The levels of fasting glucose in individuals with satisfactory HS was significantly lower, while HbA1c levels were practically unchanged ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** In the elderly patients with H and DM2T, higher BA and more pronounced signs of premature aging were showed. Patients with H and DM2T with subjectively unsatisfactory HS had significantly more severe lipid metabolism disorders, whereas this association was unreliable for carbohydrate metabolism. Detection of connection between BA and lipid and carbohydrate metabolism parameters allows BA to be used not only for the assessment of the functional state of the body as a whole, but also for the assessment of cardio-vascular risk.

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, biological age, lipid metabolism, carbohydrate metabolism.



Зміна демографічної ситуації в світі останніми десятиліттями характеризується збільшенням кількості осіб похилого та старечого віку, внаслідок чого процес старіння все частіше стає об'єктом багатьох медико-соціальних досліджень. Хронологічний (календарний) вік не дає уявлення про ступінь вікового ушкодження організму і не може бути надійним маркером для визначення тривалості майбутнього життя у зв'язку з тим, що особи однієї статі та календарного віку мають різний ступінь вікових порушень в органах і системах організму, різні генетичні детермінанти, різні патологічні процеси в організмі [1]. Тому сьогодні як один з діагностичних критеріїв старіння використовується поняття біологічного віку (БВ), який є інтегральним показником рівня здоров'я людини, що відображає резервний потенціал організму [2; 3].

За оцінкою відхилення БВ від належного біологічного віку (НБВ) — популяційного стандарту старіння, можна визначити, чи є старіння організму фізіологічним, або воно уповільнене, або передчасне. При передчасному старінні виникає зниження адаптивних механізмів усіх фізіологічних систем організму в більш ранні періоди життя, відбувається істотне зниження фізичної та розумової активності. Актуальність визначення темпів старіння (ТС) зумовлена тим, що ТС може мати реальну прогностичну цінність для оцінки здоров'я як окремої людини, так і груп, схильних до тих чи інших ризиків. Крім того, кількісні характеристики ТС можуть служити об'єктивною мірою ефективності таких впливів на людину, як зміна способу життя, використання дієт, різних методів терапевтичного або профілактич-

ного втручання. Передчасне старіння сприяє ранньому розвитку вікової патології — ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету 2 типу (ЦД2Т), а виникнення хвороб прискорює ТС людини [4]. Однак дослідження механізмів старіння людини, які присвячені їхній оцінці в осіб з поліорганною патологією, не містять даних про специфічний внесок різних захворювань у зазначені процеси.

У зв'язку з цим серед численних захворювань людини привертає увагу ЦД2Т. Відомо, що захворюваність на ЦД2Т має чітку тенденцію до збільшення з віком. У міру загального збільшення тривалості життя кількість хворих на ЦД2Т зростає щороку, що визначає соціальну значущість цієї проблеми.

З другого боку, АГ, дисліпідемія є незалежними факторами, що визначають підвищення кардіоваскулярного ризику. Існують нечисленні роботи, які присвячені впливу БВ на фактори ризику у пацієнтів з різними захворюваннями, проте праць, присвячених оцінці впливу БВ на показники метаболізму при коморбідних станах, зокрема в осіб похилого віку, нами не знайдено.

**Мета** роботи — оцінити вплив показників ліпідного та вуглеводного метаболізму на біологічний вік і темпи старіння (ТС) при комбінованому перебігу АГ і ЦД2Т порівняно з ізольованою АГ у хворих похилого віку.

#### **Матеріали та методи дослідження**

У дослідження було включено 46 пацієнтів з ізольованою АГ II стадії, середній вік  $(60,57 \pm 2,34)$  року, які увійшли до 1-ї групи (група порівняння),

та 105 пацієнтів (43 чоловіки і 62 жінки), середній вік  $(62,73 \pm 4,80)$  року, з АГ II стадії (тривалість захворювання —  $(10,4 \pm 3,3)$  року) і ЦД2Т (тривалість захворювання —  $(4,6 \pm 2,7)$  року), які утворили 2-гу групу. Контрольна група — 22 добровольці без серцево-судинних (СС) та ендокринологічних захворювань, ідентичних пацієнтам 1-ї та 2-ї груп за статтю та віком.

Для відбору пацієнтів були використані діагностичні критерії АГ, схвалені Європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування АГ (2013) [5]. Діагноз ЦД2Т установлювали згідно з міжнародними рекомендаціями American Diabetes Association та the European Association for the Study of Diabetes [6]. На тлі дієтичних рекомендацій усі пацієнти отримували базисну терапію згідно з міжнародними і національними рекомендаціями щодо ведення хворих з відповідною патологією [6; 7]. У дослідження не включали пацієнтів із симптоматичною АГ, ЦД 1 типу та іншими ендокринними порушеннями, клінічними ознаками ішемічної хвороби серця або тяжкими супровідними хронічними захворюваннями.

Усім хворим вимірювали антропометричні показники (зріст, маса тіла, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) за стандартною формулою Кетле), артеріальний тиск (АТ). Лабораторні дослідження включали визначення концентрації глюкози натще, рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), рівня загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) за стандартними методами.



Біологічний вік вивчався за методом В. П. Войтенка і співавт. як найбільш доступний та інтегральний [7; 8]. Він полягає в розрахунку фактичного значення БВ для кожного обстеженого і нормування його індивідуальних значень шляхом зіставлення з розрахунковою незалежною величиною, відповідної до популяційного стандарту (НБВ) [8]. Для розрахунку БВ використовували такі показники: систолічний АТ (САТ, мм рт. ст.), пульсовий АТ (ПАТ, мм рт. ст.), час статичного балансування на лівій нозі (СБ) в секундах, час затримки дихання на вдиху (ЗДВ) в секундах, маса тіла (МТ) і суб'єктивна оцінка стану здоров'я (СОЗ, ум. од.) — кількість несприятливих відповідей за анкету. Індекс СОЗ визначали за анкету, яка містила 29 питань. При кількості несприятливих відповідей, що дорівнює нулю, здоров'я вважалось ідеальним, при 29 — поганим. Отриману величину індексу СОЗ вводили в формулу для визначення показника БВ.

Розрахунок БВ проводили за формулою:

$$\text{БВ чоловіків} = 26,985 + 0,215 \cdot \text{САТ} - 0,149 \cdot \text{ЗДВ} - 0,151 \cdot \text{СБ} + 0,723 \cdot \text{СОЗ}.$$

$$\text{БВ жінок} = (-1,463) + 0,415 \cdot \text{ПАТ} - 0,141 \cdot \text{СБ} + 0,248 \cdot \text{МТ} + 0,694 \cdot \text{СОЗ}.$$

Величини НБВ обчислювалися за наведеними нижче формулами:

$$\text{НБВ чоловіків} = 0,629 \cdot \text{КВ} + 18,56;$$

$$\text{НБВ жінок} = 0,581 \cdot \text{КВ} + 17,24,$$

де КВ — календарний вік індивідуума, у роках.

Про абсолютне відхилення БВ від популяційного стандарту судили за коефіцієнтом (БВ-НБВ), про відносне відхилення

— за індексом (БВ/НБВ). При БВ-НБВ = 0 або БВ/НБВ = 1 реєструвалася відповідність БВ популяційній нормі. Відхилення від цих величин свідчило про прискорене або сповільнене старіння — що вище відхилення БВ від його належної величини (БВ-НБВ > 0, БВ/НБВ > 1), то швидче старіє індивідуум, і навпаки, що більше БВ відстає від НБВ (БВ-НБВ < 0, БВ/НБВ < 1), то повільніше темп старіння [8].

Отримані результати подано у вигляді середнього значення  $\pm$  стандартне відхилення від середнього значення ( $M \pm SD$ ). Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica, версія 8.0. Для оцінки відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормальному, використовували t-критерій Стьюдента та  $\chi^2$  Пірсона. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

Робота виконана з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всевітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення

науково-медичних досліджень за участі людини (1964–2000) і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690. Стаття є фрагментом НДР кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики та лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу» № 0118U000923.

### Результати дослідження та їх обговорення

Порівняльний аналіз досліджуваних антропометричних і метаболічних показників виявив наявність більш низьких рівнів атерогенних фракцій ліпідів у пацієнтів з коморбідною патологією, що пояснюється значно більшим відсотком серед пацієнтів 2-ї групи осіб, які приймали статини. Рівні показників вуглеводного обміну очікувано були достовірно вищими серед осіб з комбінованою патологією (табл. 1).

Таблиця 1

#### Порівняльна характеристика антропометричних і метаболічних показників, $M \pm m$

Показник	Група контролю, n=22	1-ша група, n=46	2-га група, n=105
Маса тіла, кг	67,29 $\pm$ 3,49	84,09 $\pm$ 1,35*	87,96 $\pm$ 1,26*
ІМТ	22,12 $\pm$ 2,51	29,03 $\pm$ 0,92*	30,27 $\pm$ 0,54*
Загальний холестерин, ммоль/л	4,57 $\pm$ 0,42	5,97 $\pm$ 0,20*	5,31 $\pm$ 0,22* $p_{1-2}=0,049$
Тригліцериди, ммоль/л	1,03 $\pm$ 0,30	1,64 $\pm$ 0,17*	1,95 $\pm$ 0,13*
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л	1,45 $\pm$ 0,22	1,43 $\pm$ 0,07	1,22 $\pm$ 0,03* $p_{1-2}=0,040$
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л	2,60 $\pm$ 0,33	3,84 $\pm$ 0,26*	3,27 $\pm$ 0,29*
Глюкоза натще, ммоль/л	4,62 $\pm$ 1,08	5,44 $\pm$ 0,11	8,96 $\pm$ 0,42* $p_{1-2}=0,0001$
HbA1c, %	4,62 $\pm$ 1,08	6,21 $\pm$ 0,14	7,78 $\pm$ 0,19* $p_{1-2}=0,0001$

Примітка. У табл. 1 і 2: \* —  $p < 0,05$  порівняно з групою контролю;  $p_{1-2}$  — достовірні відмінності між показниками 1-ї та 2-ї груп.





Порівнювальна характеристика вікових показників  
й показників старіння,  $M \pm m$ 

Показник	Група контролю, n=22	1-ша група, n=46	2-га група, n=105
Календарний вік (КВ), років	58,30±1,96	60,59±2,37	62,66±4,20
Біологічний вік (БВ), років	50,20±1,68	52,73±1,14	57,41±1,30* p <sub>1-2</sub> =0,009
Належний біологічний вік (НБВ), років	50,93±0,42	53,46±0,81*	56,22±0,79* p <sub>1-2</sub> =0,018
Коефіцієнт постаріння (БВ-КВ), років	-8,12±0,97	-7,86±1,23	-5,25±1,10*
Індекс (БВ/НБВ)	0,96±0,03	0,98±0,02	1,03±0,02* p <sub>1-2</sub> =0,03
Коефіцієнт (БВ-НБВ)	-0,73±0,33	-0,74±1,30	1,19±0,62*

При вивченні показників, які характеризують вік і ТС, були отримані такі результати: відзначено статистично значущі відмінності за всіма досліджуваними віковими показниками, крім календарного віку (за умовами дослідження), між пацієнтами 2-ї групи порівняно з групою контролю (табл. 2). Пацієнти з ізольованою АГ не продемонстрували значної різниці з групою контролю (крім БВ). Показник БВ при АГ та ЦД2Т достовірно відрізнявся від даних у пацієнтів з ізольованою АГ. Коефіцієнти, що характеризують ТС, при поєднанні АГ і ЦД2Т змінювалися більше, ніж при ізольованій АГ, що в сукупності зі значенням БВ, який перевищив НБВ для даної групи пацієнтів, свідчить про наявність ознак передчасного старіння.

При оцінці ТС серед пацієнтів з ізольованою АГ фізіологічне старіння (КВ=БВ) було виявлено у 6 (13,04 %), уповільнений ТС — у 23 (50,0 %), прискорений ТС — у 17 (36,96 %) пацієнтів. Серед осіб з поєднаним перебігом АГ і СД2Т фізіологічне старіння спостерігалось у 10 (9,52 %), уповільнений ТС — у 32 (30,48 %), прискорений ТС — у 63 (60,0 %) пацієнтів. Наявні сьогодні дані про різні ТС у різних людей, відмінності в БВ дозволяють припустити наявність різних індивідуальних профілів ризику розвитку і прогресування СС захворювань, ендокринопатій, а також їхнього поєданого перебігу у людей одного й того ж хронологічного віку.

У 2-й групі при аналізі анкет, які заповнювали хворі обох груп для суб'єктивної оцінки здоров'я, свій стан як добрий або задовільний оцінили 67 (63,81 %) пацієнтів, як поганий або дуже поганий — 38 (36,19 %).

Серед осіб, які оцінили своє здоров'я як задовільне або добре спостерігалися достовірно ( $p < 0,05$ ) більш низькі рівні проатерогенних фракцій ліпідного обміну: ЗХС — (5,21±0,34) ммоль/л; ТГ — (1,72±0,27) ммоль/л; ХС ЛПНЩ — (2,89±0,76) ммоль/л — порівняно з особами, які оцінювали своє здоров'я як погане або дуже погане: ЗХС — (6,28±0,64) ммоль/л; ТГ — (2,30±0,23) ммоль/л; ХС ЛПНЩ — (4,45±0,64) ммоль/л. Рівень ХС ЛПВЩ в осіб із задовільною оцінкою свого здоров'я був вищим, хоча і не досягав достовірних відмінностей між групами — (1,28±0,11) ммоль/л і (1,10±0,16) ммоль/л відповідно ( $p > 0,05$ ). При аналізі показників вуглеводного обміну рівень глюкози натще в

осіб із задовільною оцінкою здоров'я був достовірно нижчим, ніж у осіб з оцінкою стану здоров'я як погане — (8,76±0,81) ммоль/л і (10,48±0,79) ммоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ). Рівні HbA1c практично не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) у хворих різних груп.

Проведення кореляційного аналізу в групі пацієнтів з поєднаним перебігом АГ і ЦД2Т виявило наявність негативного кореляційного зв'язку між БВ та ЗХС ( $r = -0,388$ ;  $p = 0,028$ ). З іншими показниками, що характеризують ліпідний і вуглеводний обмін, кореляційних зв'язків не виявлено. У групі пацієнтів з ізольованою АГ були виявлені кореляційні зв'язки між показниками старіння і ліпідного та вуглеводного обміну (табл. 3).

Таблиця 3

Кореляційний аналіз  
зв'язків між показниками ліпідного та вуглеводного обміну  
у хворих з ізольованою гіпертензією

Показник	Кореляція Пірсона	Значущість
БВ/ХС ЛПВЩ	-0,545	0,001
БВ/глюкоза	0,579	0,001
БВ/HbA1c	0,502	0,004
Коефіцієнт постаріння (БВ-КВ)/HbA1c	0,427	0,017
Коефіцієнт (БВ-НБВ)/HbA1c	0,367	0,042



## Висновки

1. В осіб похилого віку з АГ та ЦД2Т БВ був вищим і більш вираженими були ознаки передчасного старіння, ніж при ізольованій АГ.

2. Пацієнти з поєднаним перебігом АГ та ЦД2Т, які оцінювали за суб'єктивними ознаками стан свого здоров'я як незадовільний, мали достовірно більш виражені порушення ліпідного обміну, тимчасом як для вуглеводного обміну такий зв'язок був недостовірним.

3. Виявлення зв'язку БВ з показниками ліпідного та вуглеводного обміну дозволяє використовувати його не тільки для оцінки функціонального стану організму в цілому, а й для оцінки СС ризику.

4. Корекція показників ліпідного та вуглеводного обміну дозволить не тільки знизити загальний кардіоваскулярний ризик, а й зменшити темпи передчасного старіння, спрямувавши його за фізіологічним типом, що також сприятиме активному довголіттю.

**Перспективи:** оскільки існує все більше даних щодо використання БВ як маркера не тільки передчасного старіння, а й кардіоваскулярного ризику, необхідно доцільніше вивчити взаємозв'язок БВ з модифікованими факторами ризику серед пацієнтів, які належать до різних вікових груп і відрізняються за ступенем ризику.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, біологічний вік, ліпідний обмін, вуглеводний обмін.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Плакуев А. Н., Юрьева М. Ю., Юрьев Ю. Ю. Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека. *Экология человека*. 2011. № 4. С. 17–25.

2. Select aging biomarkers based on telomere length and chronological

age to build a biological age equation. / Wei-Guang Zhang, Shu-Ying Zhu, Xiao-Juan Bai et al. *Age (Dordr)*. 2014 Jun. № 36 (3). P. 9639.

3. Кононова Н. Ю. Оценка биологического возраста и темпа старения у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Архивъ внутренней медицины*. 2017. № 7 (4). С. 287–291.

4. Чернышова Е. Н., Панова Т. Н., Донская М. Г. Процессы перекисного окисления липидов и преждевременное старение при метаболическом синдроме. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013. № 1 (136). С. 181–183.

5. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. *J. of Hypertension*. 2013. № 31 (7). P. 1281–1357.

6. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse et al. *Diabetes Care*. 2015 Jan. № 38 (1). P. 140–149.

7. Бархударян М. С., Саркисян Г. Т., Коган В. Ю. Сравнительная оценка темпа старения и биологического возраста работников умственного и физического труда. *Медицинская наука Армении НАН РА*. 2014. № LIV (12). P. 81–87.

8. Ахаладзе Н. Г., Ена Л. М. Биологический возраст человека: оценка темпа старения, состояния здоровья и жизнеспособности. Киев, 2009. 226 с.

## REFERENCES

1. Plakuev A.N., Yuryeva M.Yu., Yuryev Yu.Yu. Modern concepts of aging and human biological age assessment. *Ekologiya cheloveka* 2011; 4: 17-25.

2. Wei-Guang Zhang, Shu-Ying Zhu, Xiao-Juan Bai, De-Long Zhao, Shi-Min Jiang, Juan Li, Zuo-Xiang Li, Bo Fu, Guang-Yan Cai, Xue-Feng Sun, and Xiang-Mei Chen Wei-Guang Zhang. Select aging biomarkers based on telomere length and chronological age to build a biological age equation. *Age (Dordr)* 2014 Jun; 36 (3): 9639.

3. Kononova N.Yu., Chernyshova T.E., Zagrtidinova R.M. Evaluation of biological age and rate of aging in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Arhiv vnutrenney meditsiny* 2017; 7 (4): 287-291.

4. Chernyshova E.N., Panova T.N., Donskaya M.G. Processes of lipid peroxidation and premature aging in metabolic syndrome. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* 2013; 1 (136): 181-183.

5. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M. et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. of Hypertension*. 2013; 31 (7): 1281-1357.

6. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015 Jan; 38 (1): 140-149.

7. Barhudaryan M.S., Sarkisyan G.T., Kogan V.Yu. Comparative assessment of the aging rate and the biological age of mental and physical labor workers. *Meditsinskaya nauka Armenii NAN RA* 2014; LIV (12): 81-87.

8. Akhaladze N.G., Ena L.M. Biologicheskii vozrast cheloveka: otsenka tempa stareniya, sostoyaniya zdorov'ya i zhiznesposobnosti. [Human biological age: an assessment of the rate of aging, health and vitality]. Kiev, 2009, 226 p.

Надійшла до редакції 28.05.2019

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. І. Величко,  
дата рецензії 03.06.2019



В. В. Івчук, Т. А. Ковальчук

# ЛІПІДНИЙ СПЕКТР СИРОВАТКИ КРОВІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини  
МОЗ України», Кривий Ріг, Україна

УДК 616.233-088.6:82-6

В. В. Івчук, Т. А. Ковальчук

## ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

ГУ «Украинский научно-исследовательский институт промышленной медицины МЗ Украины»,  
Кривой Рог, Украина

Сегодня хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается как системное заболевание, которое часто ассоциируется с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, остеопорозом, метаболическим синдромом и сахарным диабетом. С учетом существенного взаимоотягощающего действия перечисленных выше заболеваний, большое значение приобретает изучение особенностей нарушений липидного обмена при ХОБЛ профессиональной этиологии.

Цель исследования — установить особенности липидного спектра сыворотки крови при ХОБЛ профессиональной этиологии различной степени тяжести.

Анализ липидограмм пациентов с ХОБЛ профессиональной этиологии различной степени тяжести показал общую тенденцию в количественных изменениях липидного профиля. Полученные данные свидетельствуют о нарушении состава липидов в сыворотке крови больных ХОБЛ профессиональной этиологии. Это может доказывать взаимосвязь влияния хронического воспалительного процесса и нарушений в липидном обмене на течение заболевания.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, профессиональная этиология, липидный профиль, липопротеины, холестерин.

UDC 616.233-088.6:82-6

V. V. Ivchuk, T. A. Kovalchuk

## LIPID SPECTRUM OF BLOOD SERUM IN CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE PROFESSIONAL ETIOLOGY

Ukrainian Scientific Research Institute of Industrial Medicine, Kryviy Rih, Ukraine

**Relevance.** Today, COPD is regarded as a systemic disease that is often associated with hypertension, coronary heart disease, osteoporosis, metabolic syndrome, and diabetes. In view of the significant mutual effect of the above diseases, the study of the features of lipid metabolism disorders in COPD of professional etiology is of great importance.

**Purpose of the study.** To determine the features of the serum lipid spectrum in COPD of a professional etiology of varying degrees of severity.

**Material and methods of investigation.** 186 results of laboratory studies of patients with COPD of mining workers were analyzed. The clinical group consisted of patients with different stages of COPD, namely: COPD I — 45 patients, COPD II — 51 patients, COPD III — 48 patients. The control group consisted of 42 employees of the mining industry without respiratory pathology. The serum lipid spectrum was assessed by total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, very low-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein (a), apolipoprotein-A1 and apolipoprotein-B.

**Results of the study.** Analysis of the lipid profile of patients with COPD of professional etiology of varying severity showed a general trend in quantitative changes in the lipid profile. An increase in the levels of total cholesterol 1.5–1.6 times, triglycerides 1.2–1.5 times, low-density lipoprotein cholesterol 2.2–2.6 times, very low-density lipoprotein cholesterol 1.2–1.5 times, atherogenic coefficient 2.0–2.7 times, lipoprotein-A1 1.2–2.1 times, apolipoprotein-B 1.1–1.2 times and the ratio Apo-B/Apo-A1 1.1–1.7 times, together with the severity of the disease, while there was a decrease in high-density cholesterol levels of 1.1–1.2 times and apolipoprotein-A1 by 1.1–1.4 times.

**Conclusions.** The data obtained indicate a violation of the lipid composition in the serum of patients with COPD of professional etiology. This may indicate the interrelation of the influence of the chronic inflammatory process and disorders in lipid metabolism on the course of the disease.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, occupational etiology, lipid profile, lipoproteins, cholesterol.



## Вступ

Останнім часом відмічається неухильне зростання розповсюдженості хвороб органів дихання. Серед них хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з провідних причин захворюваності та смертності у сучасному суспільстві і становить суттєву економічну та соціальну проблему [1]. Значною проблемою є ХОЗЛ професійної етіології, що розвивається в результаті впливу виробничих аерополітантів на органи дихання, які викликають запальні та дистрофічні процеси в легенях [2; 3].

Результати експериментальних робіт доводять, що легені, як і печінка, беруть активну участь у метаболізмі жирів. Важливим елементом патогенезу будь-якого неінфекційного захворювання, у тому числі ХОЗЛ, є порушення ліпідного обміну [4–6]. Установлено, що дисліпопротеїнемія, разом з вільнорадикальним окисненням ліпідів, є одним з провідних факторів у патогенезі бронхолегеневих захворювань [7]. Ці фактори проявляються процесами деструкції мембран, що супроводжуються вивільненням медіаторів запалення — простагландинів і лейкотрієнів. Характерною особливістю хронічних професійних легеневих захворювань є наявність не лише різноманітних патологічних змін у легенях, а й численних супровідних захворювань, що обтяжують перебіг хвороби, ускладнюють її лікування та проведення відповідних профілактичних заходів. Відмічають досить часту асоціацію ХОЗЛ з наявністю надмірної маси тіла, ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, серцево-судинною патологією, атеросклерозом [8]. З'ясуван-

ня причинно-наслідкових відношень між даними видами патології на рівні патогенетичних механізмів є важливим, хоча і складним завданням. До розвитку поєднаної легеневої патології залучається багато факторів, одним з яких є порушення обміну ліпідів і ліпопротеїнів. Разом із тим зміни в ліпідному профілі сироватки крові при ХОЗЛ професійної етіології недостатньо висвітлені в літературі. У зв'язку з вищевикладеним, дослідження показників ліпідного обміну при ХОЗЛ професійної етіології становить безсумнівний інтерес для вирішення питань, що стосуються корекції порушень метаболізму ліпідів.

**Мета** дослідження — установити особливості ліпідного спектра сироватки крові при ХОЗЛ професійної етіології різного ступеня тяжкості.

### Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано 186 результатів лабораторних досліджень хворих на ХОЗЛ працівників гірничодобувної промисловості. Середній вік хворих становив (59, 14±1,30) року. Діагноз ХОЗЛ був установлений на підставі міжнародних критеріїв GOLD [9] та Наказу МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень». До клінічної групи увійшли пацієнти з різними стадіями ХОЗЛ, а саме: ХОЗЛ I — 45 хворих, ХОЗЛ II — 51, ХОЗЛ III — 48. Контрольна група — 42 працівники гірничодобувної промисловості без патології органів дихання. Дослідження проведено у відповідності з Гельсінською декларацією Всесвіт-

ньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення медичних досліджень за участі людини в якості суб'єкта» (червень 1964 р., Гельсінкі, Фінляндія) з поправками (жовтень 2013 р., Форталеза, Бразилія) та схвалено етичним комітетом.

Венозну кров брали зранку натщесерце. Ліпідний спектр сироватки крові оцінювали за вмістом загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ), холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), ліпопротеїну (а) (ЛП (а)), аполіпопротеїну А1 (апо-А1) та аполіпопротеїну В (апо-В).

Концентрацію ХС ЛПНГ і ХС ЛПДНГ визначали розрахунковим методом за формулами Фрідвальда [10]:

$$\begin{aligned} \text{ХС ЛПНГ} &= \text{ЗХС} - \\ &- (\text{ХС ЛПВГ} + \text{ХС ЛПДНГ}); \\ \text{ХС ЛПДНГ} &= \text{ТГ} / 2,2, \end{aligned}$$

результати виражали в мілімолях на літр (ммоль/л).

Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою:

$$\text{КА} = \frac{\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВГ}}{\text{ХС ЛПВГ}},$$

результати виражали в умовних одиницях (ум. од.). Крім того, розраховували співвідношення Апо-В/Апо-А1, результати виражали в ум. од.

Визначення ліпідного профілю проводили на біохімічному аналізаторі Humalyzer 3000 (HUMAN, Німеччина) з використанням реагентів фірми HUMAN. Вміст ЛП (а), Апо-А1 і Апо-В визначали кількісним імунотурбідиметричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі Konelab 20 XT/20 XTi (Thermo Fisher Scientific, Фінляндія) з використан-





**Вміст ліпідів у сироватці крові  
у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень  
професійної етіології**

Показник	Контроль- на група, n=42	ХОЗЛ I (I група), n=45	ХОЗЛ II (II група), n=51	ХОЗЛ III (III група), n=48
ЗХС, ммоль/л	3,60±0,32	5,41±0,48*	5,72±0,52*	5,93±0,67*
ТГ, ммоль/л	1,19±0,07	1,38±0,05*	1,45±0,09*	1,73±0,14*
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,57±0,11	1,49±0,03	1,36±0,06	1,31±0,04*
ХС ЛПНГ, ммоль/л	1,49±0,18	3,29±0,56*	3,70±0,62*	3,83±0,95*
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,54±0,02	0,63±0,04*	0,66±0,03*	0,79±0,11*
ЛП (а), г/л	0,09±0,01	0,11±0,03	0,16±0,03*	0,19±0,04*
Апо-А1, г/л	1,54±0,07	1,47±0,04	1,36±0,05*	1,12±0,09*
Апо-В, г/л	1,05±0,04	1,12±0,06	1,24±0,08*	1,28±0,10*

*Примітка.* \* — відмінності з контрольною групою статистично значущі (p<0,05).

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати аналізу стану ліпідного обміну хворих на ХОЗЛ професійної етіології свідчать про наявність змін у показниках ліпідного спектра сироватки крові (табл. 1).

У хворих на ХОЗЛ професійної етіології виявлене статистично значуще зростання рівня ЗХС в 1,5–1,6 разу в усіх трьох групах. У відповідності з міжнародними рекомендаціями щодо оцінки рівня ліпідів, концентрацію ЗХС у сироватці крові хворих можна трактувати як погранично підвищену, що знаходиться в інтервалі 5,18–6,18 ммоль/л.

Вміст ТГ у сироватці крові найбільш суттєво зріс за перебігу ХОЗЛ III стадії — в 1,5 рази порівняно з контрольною групою. Трохи меншим було статистично значуще зростання цього показника у хворих з I та II стадіями — в 1,2 разу порівняно зі здоровими особами. Рівень ТГ при ХОЗЛ III, відповідно до міжнародних рекомендацій, характеризується як погранично високий і відповідає інтервалу 1,7–2,2 ммоль/л.

У крові холестерин циркулює у комплексі з білками ліпопротеїнами. Молекули ЛПВГ виконують в організмі антиате-

рогенну функцію шляхом реверсного транспорту ХС зі стінок судин. Результати біохімічних досліджень показали, що концентрація ХС ЛПВГ знизилася в 1,2 разу при ХОЗЛ III стадії. Водночас при ХОЗЛ I та ХОЗЛ II стадії зменшення рівня цього показника не є статистично значущим. За міжнародними рекомендаціями, концентрація ХС ЛПВГ, що знаходиться в межах 1,0–1,3 ммоль/л, характеризується як середня і є притаманною для групи ХОЗЛ III стадії.

При аналізі ліпідного спектра встановлено зростання вмісту атерогенних субфракцій ХС: рівні ХС ЛПНГ та ХС ЛПДНГ перевищували такі у групі контролю. Відомо, що ХС ЛПНГ є основною транспортною формою ХС. Його рівень більшою мірою корелює з ризиком розвитку атеросклерозу, ніж рівень ЗХС та інших параметрів ліпидограми [7]. Нами було з'ясовано, що разом зі зростанням стадії перебігу хвороби відбувається поступове збільшення концентрації ХС ЛПНГ у сироватці крові. Так, при ХОЗЛ I рівень ХС ЛПНГ зріс у 2,2 разу порівняно з контрольною групою, а при ХОЗЛ II та ХОЗЛ III — у 2,5 і

2,6 разу відповідно. Концентрація ХС ЛПНГ, що знаходиться в межах 3,37–4,12 ммоль/л, за міжнародними рекомендаціями щодо оцінки рівня ліпідів, відповідає погранично високому рівню, який можна простежити в усіх трьох групах. Тенденцію до зростання має і фракція ХС ЛПДНГ. Статистично значущим воно було в усіх групах обстежених хворих. Однак найбільш суттєво — в 1,5 рази, вміст ХС ЛПДНГ збільшився при III стадії перебігу обструктивної хвороби. При ХОЗЛ I та ХОЗЛ II цей показник перевищував значення контрольної групи в 1,2 разу.

Ліпопротеїн (а) є унікальним макромолекулярним комплексом, що складається з ЛПНГ та гідрофільного глікопротеїну Апо-А. Комплекс ЛП (а) бере участь у формуванні та рості атеросклеротичної бляшки. Виявлені статистично значущі відмінності між групами хворих з II і III стадіями ХОЗЛ професійної етіології та контрольною групою в рівні ЛП (а). У хворих із середнім ступенем тяжкості перебігу ХОЗЛ показник вмісту ЛП (а) був збільшеним в 1,8 разу, а при тяжкому перебігу він перевищував значення у групі здорових осіб в 2,1 разу.



Важливим аспектом є порушення нормального спектра транспортних ЛП у вигляді зменшення вмісту Апо-А1, які є стійкими у водному середовищі та забезпечують відтікання надлишку ХС від клітин, і зростання концентрації Апо-В, що принципово володіють атерогенним потенціалом. Взаємопротилежна динаміка спостерігалася між вмістом Апо-А1 й Апо-В у сироватці крові обстежених хворих. Концентрація Апо-А1 зменшувалася разом зі зростанням стадії ХОЗЛ професійної етіології. При ХОЗЛ III рівень цього показника знизився в 1,4 разу порівняно з контролем. Рівень Апо-В, навпаки, показав статистично значуще зростання в 1,2 разу при тяжкому ступені перебігу обструктивної хвороби легень.

Коефіцієнт атерогенності характеризує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Зміни основних показників ліпідного спектра супроводжувалися достовірним збільшенням значень КА в усіх обстежених пацієнтів відносно здорових осіб (рис. 1).

У групі хворих на ХОЗЛ I КА був збільшеним в 2,0 разу. Прогресування тяжкості перебігу захворювання призводило до подальшого зростання КА в 2,5 та 2,7 разу при ХОЗЛ II і ХОЗЛ III відповідно. Референтні значення КА знаходяться в межах 2,2–3,5 ум. од. Результати, які перевищують значення у 3,0 ум. од., вказують на перевагу атерогенного ХС, що може бути ознакою ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

Прогностичне значення співвідношення Апо-В/Апо-А1 перевершує визначення окремих аполіпропротеїнів. Показник співвідношення атерогенних Апо-В та антиатерогенних Апо-А1 частинок є найбільш

КА, ум. од.

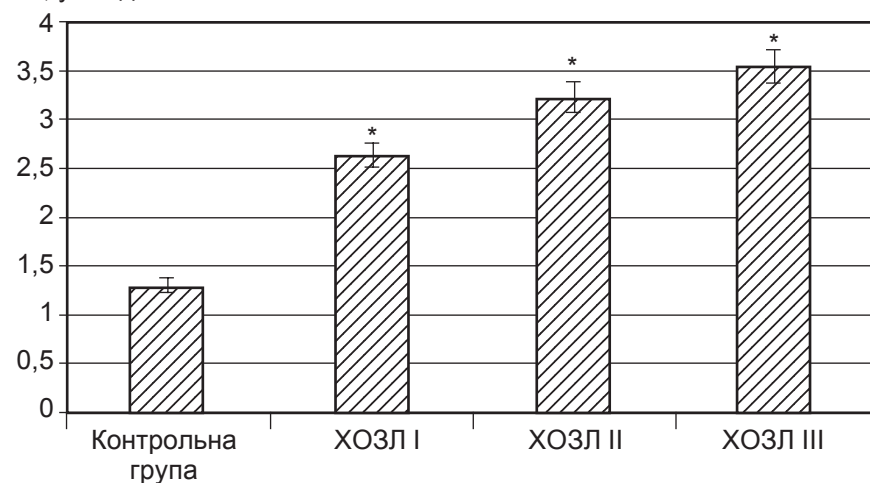


Рис. 1. Коефіцієнт атерогенності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології

достовірним і стабільним предиктором серцево-судинних захворювань. У всіх групах хворих встановлено зростання значення співвідношення Апо-В/Апо-А1 у сироватці крові (рис. 2).

Статистично значущі відмінності зафіксовані між групою контролю та хворими на ХОЗЛ II і ХОЗЛ III. Найбільше зростання — в 1,7 разу, відмічалось при тяжкому ступені перебігу ХОЗЛ професійної етіології. Ризик виникнення серцево-судинних патологій за оцінкою співвідношення Апо-В/Апо-А1 при перебігу ХОЗЛ II та ХОЗЛ III може характеризуватись як ви-

сокий і знаходиться в межах 0,91–1,1 ум. од.

Відомо, що ліпіди є структурним компонентом і функціональною ланкою більшості систем організму. Тому їхня реакція на патологічний процес — одна з перших. Порушення ліпідного обміну відіграє важливу роль у формуванні метаболічного статусу у пацієнтів з ХОЗЛ професійної етіології. Ступінь збільшення або зменшення концентрації окремих класів ліпопротеїнів залежить як від тяжкості перебігу патологічного процесу, так і від можливостей адаптації організму хворого. На початку розвитку

Апо-В/Апо-А1, ум. од.

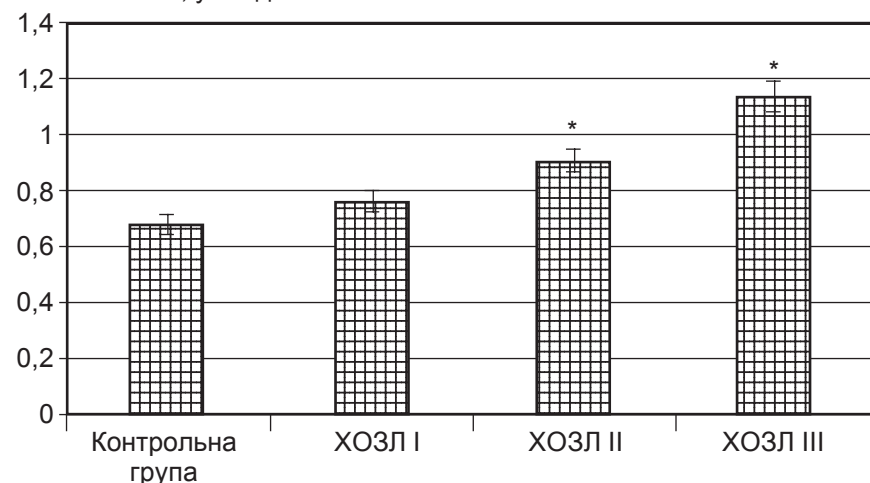


Рис. 2. Співвідношення Апо-В/Апо-А1 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології

патологічного процесу кількісні та якісні зміни у складі ліпопротеїнів крові мають швидше за все адаптивний характер.

Ліпіди відіграють провідну роль в активації шляхів запалення та збільшенні синтезу запальних цитокінів. Зокрема, ХС ЛПНГ легко потрапляє до артеріальної стінки через мембрану ендотелію і там піддається модифікації різного ступеня. Остання включає окисдацію ліпідів та Апо-В, агрегацію частинок, гідроліз фосфоліпідів. Модифікований ХС ЛПНГ залучається до більшості етапів запального процесу. Він активує ендотеліальні клітини, що продукують моноцитарний хемотаксичний фактор-1 (MCP-1), який атрагує моноцити з просвіту судини до субендотеліального простору, сприяє прискоренню диференціювання моноцитів у макрофаги і викликає виділення цитокінів ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$  з клітин макрофагів [7].

При перебігу ХОЗЛ професійної етіології спостерігаються метаболічні порушення, зокрема зниження концентрації ЛПВГ. До зниження рівня ЛПВГ може призводити зростання вмісту ТГ. Це впливає на обмін ЛПВГ з допомогою посилення їхнього катаболізму із залученням транспортного білка холестеринових ефірів (СЕТР). Даний білок опосередковує більш інтенсивне перенесення ТГ із ліпопротеїнів, збагачених ТГ (ЛПДНГ і хіломікронів), на ЛПВГ.

Посилення катаболізму ЛПВГ у хворих на ХОЗЛ професійної етіології може також бути зумовленим іншими опосередкованими механізмами — посиленням активності печінкової ліпази та СЕТР. Висока активність цього ферменту асоційована зі зниженням концентрації ЛПВГ-2 внаслідок гідролізу їхніх поверхневих ТГ. Це зни-

жує стабільність даних частинки і посилює кліренс ЛПВГ. У свою чергу, СЕТР може відігравати роль у посиленні кліренсу ЛПВГ. Активність СЕТР, незалежно від печінкової ліпази і ліпопротеїн-ліпази, обернено пропорційно корелює з рівнем ЛПВГ. Білок СЕТР забезпечує перенесення ТГ із ЛПВГ, збагачених ТГ, і хіломікронів на частинки ЛПВГ та опосередковує зворотний транспорт ефірів холестерину з ЛПВГ у ЛПДНГ та хіломікрони. Це призводить до формування ЛПВГ, збагачених ТГ, і зниження рівня ХС ЛПВГ. Багаті на ТГ частинки ЛПВГ є субстратом для печінкової ліпази, активація якої призводить до посилення кліренсу ЛПВГ.

Таким чином, виявлені в наших дослідженнях зміни ліпідного спектра сироватки крові хворих на ХОЗЛ професійної етіології можуть свідчити про взаємообтяжувальний вплив хронічного запального процесу та порушень у ліпідному обміні обстежених. Атерогенні зсуви в ліпідному спектрі крові неминуче сприятимуть формуванню атеросклеротичних змін.

### Висновки

Отримані дані свідчать про порушення обміну ліпідів у хворих на ХОЗЛ професійної етіології. Це підтверджує важливу патогенетичну роль даного процесу в розвитку та прогресуванні досліджуваної легеневої патології. Порушення обміну ліпідів у хворих на ХОЗЛ професійної етіології можуть бути пов'язані з метаболічними розладами, що виникають на тлі хронічного запального процесу, крім того, певною мірою пояснюють розповсюдженість поєднаного перебігу серцево-судинних захворювань і ХОЗЛ професійної етіології.

Враховуючи отримані результати, можна припустити, що пацієнти з ХОЗЛ професійної етіології належать до групи ризику розвитку ранніх серцево-судинних подій.

**Перспективою подальших досліджень** є вивчення жирнокислотного складу мембран еритроцитів за даної легеневої патології та аналіз існуючих можливостей фармакологічної корекції відносно впливу на дані показники.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, професійна етіологія, ліпідний профіль, ліпопротеїни, холестерин.

### ЛІТЕРАТУРА

1. GOLD 2017 on the way to a phenotypic approach? Analysis from the Phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe (POPE) Cohort / N. Tudoric, V. Koblizek, M. Miravittles et al. *Eur. Respir. J.* 2017. № 49. P. 1–3.
2. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких: фенотипические характеристики / Л. А. Шагина, О. С. Котова, И. С. Шпагин и др. *Медицина труда и промышленная экология.* 2017. № 3. С. 47–53.
3. Івчук В. В., Копцева Т. Ю., Ковальчук Т. А. Характеристика клітинного складу мокротиння хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології. *Медичні перспективи.* 2018. Т. 23, № 3. С. 88–94.
4. Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. Р. Палеев, Е. Г. Шуганов, Н. А. Распопина и др. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018. Т. 5, № 4. С. 52–56.
5. Association between chronic obstructive pulmonary disease and serum lipid levels: a meta-analysis / L. Xuan, F. Han, L. Gong et al. *Lipids in health and disease.* 2018. Vol. 17, № 1. P. 263.
6. Signaling network of lipids as a comprehensive scaffold for omics data integration in sputum of COPD patients / S. A. Jamalkandi, M. Mirzaie, M. Jafari et al. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of*



*Lipids*. 2015. Vol. 1851, № 10. P. 1383–1393.

7. Кнышова В. В., Гвозденко Т. А., Антонюк М. В. Фенотипы дислипидемий у пациентов с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014. № 51. С. 20–27.

8. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы. *Русский медицинский журнал*. 2008. № 2. С. 58–64.

9. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. URL: <https://goldcopd.org>.

10. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Санкт-Петербург: ПитерКом, 1999. 512 с.

#### REFERENCES

1. Tudoric N., Koblizek V., Miravittles M. et al. GOLD 2017 on the way to a phenotypic approach? Analysis from the Phenotypes of COPD in Cen-

tral and Eastern Europe (POPE) Cohort. *Eur. Respir. J.* 2017; 49: 1-3.

2. Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Gerasimenko O.N. Occupational chronic obstructive lung disease: phenotypic characteristics. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* 2017; 3: 47-53.

3. Ivchuk V.V., Koptjeva T.Yu., Kovalchuk T.A. Characterization of the cellular composition of sputum in patients with chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology. *Medychni perspektyvy* 2018; 23 (3): 88-94.

4. Paleev N.R., Shuganov E.G., Raspopina N.A. et al. Moxonidine in the combination therapy of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2018; 5 (4): 52-56.

5. Xuan L., Han F., Gong L. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and serum lipid levels: a meta-analysis. *Lipids in health and disease* 2018; 17 (1): 263.

6. Jamalkandi S.A., Mirzaie M., Jafari M. et al. Signaling network of lipids as a comprehensive scaffold for omics

data integration in sputum of COPD patients. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 2015; 1851 (10): 1383-1393.

7. Knyshova V.V., Gvozdenko T.A., Antonjuk M.V. Dyslipidemia phenotypes in patients with chronic bronchopulmonary diseases. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* 2014; 51: 20-27.

8. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and associated diseases. Part I. COPD and cardiovascular damage. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 16 (2): 58-64.

9. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* 2017. URL: <https://goldcopd.org>.

10. Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. *Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narusheniya*. St. Petersburg, PiterKom, 1999, 512 p.

Надійшла до редакції 21.03.2019

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Н. А. Мацегора,  
дата рецензії 25.03.2019

УДК 616.74+616.8]-009.17-038.8

О. І. Кальбус

## КІЛЬКІСНА ОЦІНКА ТЯЖКОСТІ МІАСТЕНІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

УДК 616.74+616.8]-009.17-038.8

А. І. Кальбус

### КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ МИАСТЕНИИ

ДУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр, Украина

Приведены результаты оценки тяжести миастении у 182 больных с помощью количественной шкалы оценки миастении (QMG) в зависимости от клинической формы, класса по MGFA, иммунологического типа и возраста дебюта миастении.

Установлена корреляционная связь между степенью тяжести миастении по шкале QMG и классом заболевания по MGFA. Таким образом, при скрининговом осмотре амбулаторных больных можно определять класс и подкласс их заболевания по MGFA, однако при анализе эффективности лечения, оценке динамики состояния тяжелых больных более целесообразно использовать шкалу QMG для более точной объективизации состояния каждого отдельного больного. Титр антител к рецепторам ацетилхолина влияет на степень клинических проявлений при миастении. Возраст первых проявлений миастении не влияет на степень ее тяжести в дальнейшем.

**Ключевые слова:** миастения, количественная оценка, антитела, тяжесть, класс, подкласс.

UDC 616.74+616.8]-009.17-038.8

О. І. Kalbus

### QUANTITY ASSESSMENT OF MIASTENIA GRAVIS

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

**The purpose** of this work was to determine the severity of myasthenia when evaluated on the scale of QMG.

**Materials and methods.** 182 patients with myasthenia were examined (of which 147 (80.8%) patients with a generalized form of the disease, 35 (19.2%) — with ocular form).





To assess the clinical form, class and subclass of myasthenia, the MGFA classification was used. The severity of myasthenia was determined quantitatively on the QMG scale.

Detection of antibodies to acetylcholine receptors (AChR) and muscle tyrosine kinase (MuSK) by immunoassay (ELISA), including quantitatively, and determination of antibodies to titin and SOX1 by indirect immunofluorescence were performed to all patients.

**Results and discussion.** When analyzing the intensity of the disease according to the QMG scores (0–9 points — a mild degree, 10–16 points — moderate degree, 17 points and more — severe degree), it turns out that all patients with class I and the predominant part (90.4%) of patients with class II of disease had mild severity on QMG scale, patients with class III and IV of disease had predominantly moderate severity on QMG scale (87.5% and 51.6%) ( $p < 0.001$ ).

The Spirimen correlation curve showed that the corresponding QMG scores significantly correlated with the presence of antibodies to AChR ( $\rho = 0.26$ ;  $p < 0.05$ ) and their titer ( $\rho = 0.52$ ;  $p < 0.001$ ). However no correlations between QMG and the presence or the titer of antibodies to MuSK ( $\rho = 0.09$ ;  $p > 0.05$ ;  $\rho = 0.1$ ;  $p > 0.05$ , respectively), between QMG and the presence of antibodies to SOX1 ( $\rho = 0.14$ ;  $p > 0.05$ ) or presence of antibodies to titin ( $\rho = 0.1$ ;  $p > 0.05$ ) were found.

The QMG correlated with the MGFA class of disease ( $\rho = -0.34$ ;  $p < 0.05$ ).

There were no relationships between the age of the first symptoms of the disease and the severity of myasthenia on the QMG scale as in the total sample ( $\rho = 0.06$ ;  $p > 0.05$ ), and depending on the form of the disease — ocular ( $\rho = -0.27$ ;  $p > 0.05$ ) and generalized ( $\rho = 0.07$ ;  $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** It is more appropriate to use the QMG scale to more objectify the condition of each individual patient, however MGFA classification is more useful when performing screening assessment. The titer of antibodies to acetylcholine receptors affects the degree of clinical manifestations in myasthenia. The age of the first manifestations of myasthenia does not affect the degree of severity in the future.

**Key words:** myasthenia gravis, quantitative evaluation, antibodies, severity, class, subclass.

## Вступ

Міастенія — відносно нечасте автоімунне захворювання з невизначеною етіологією, що характеризується ураженням нервово-м'язових синапсів переважно внаслідок вироблення автоантитіл до рецепторів ацетилхоліну (AChR) або до специфічного ферменту — м'язово-специфічної тирозинкінази (MuSK). Унаслідок цього розвивається патологічна втомлюваність і слабкість скелетної мускулатури. Мутації в білках нервово-м'язових з'єднань можуть призводити до розвитку вроджених міастенічних синдромів. Міастенія, як і більшість неврологічних захворювань, впливає на психоемоційний стан хворих, погіршує якість життя, нерідко призводить до професійної, соціальної дезадаптації, незважаючи на потенційну курабельність більшості хворих і добрий прогноз захворювання в цілому (при адекватному лікуванні) [1–3].

За даними різних досліджень, захворюваність на міастенію становить від 1,7 до 10,4 випадку на 100 тис. насе-

лення в рік, а в США досягає 20 випадків на 100 тис. населення в рік. Поширеність захворювання протягом останнього десятиліття зростає, головним чином у літніх людей, незважаючи на значний прогрес у діагностиці, лікувальних підходах і покращанні прогнозу захворювання в цілому [4–8].

У типових випадках, міастенія починається зі стомлюваності та слабкості екстраокулярної мускулатури. Пізніше (при генералізованій формі) з'являється патологічна стомлюваність і слабкість мускулатури кінцівок та/або бульбарних м'язів [2; 3].

Сьогодні у більшості країн світу використовують класифікацію міастенії за MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America, 2001), відповідно до якої виділяють п'ять класів захворювання: клас I — очна форма; клас II–IV — генералізована, відповідно легка, помірною, виражена; клас V — генералізована, до неї належать хворі, що потребують інтубації та/або штучної вентиляції легень. Класи II–IV розподіляються на два підкласи: А — з домінуванням слабкості та пато-

логічної стомлюваності м'язів кінцівок; В — з домінуванням слабкості та патологічної стомлюваності бульбарної та/або орофасіальної мускулатури. Водночас дана класифікація, незважаючи на зручність і простоту використання, не завжди враховує індивідуальні прояви тих чи інших симптомів у кожного окремого хворого [2; 3; 9]. Для більш глибокої кількісної оцінки можна використовувати шкалу кількісної оцінки міастенії за MGFA — QMG (Quantitative Myasthenia Gravis Test). Оцінку тяжкості міастенії за кількісною шкалою в Україні у рутинній практиці майже не проводять. Проте використання даної шкали є перспективним для об'єктивної оцінки тяжкості захворювання та її змін при підборі лікування, оцінці його ефективності, зміні лікувальних підходів.

**Метою** даної роботи було визначення ступеня тяжкості міастенії при оцінці за шкалою QMG.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 182 хворих на міастенію (з них 147



(80,8 %) пацієнтів з генералізованою формою захворювання, 35 (19,2 %) — з очною), що знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні неврології № 1 КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова» або звертались амбулаторно у період з 2014 по 2017 рр.

Клініко-неврологічне обстеження включало збір скарг, анамнезу захворювання та життя, неврологічне обстеження. Для оцінки клінічної форми, класу та підкласу міастенії використовували класифікацію MGFA. Ступінь тяжкості міастенії визначали кількісно за шкалою QMG.

Усім хворим визначали рівень антитіл до рецепторів ацетилхоліну (AChR) та м'язово-специфічної тирозинкінази (MuSK) методом імуноферментного аналізу (ELISA), у т. ч. кількісно, а також визначали наявність антитіл до титину та SOX1 методом непрямой імунофлюоресценції. Зазначені обстеження проводилися на базі клініко-діагностичної лабораторії КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова».

При математичній обробці даних використовували методи параметричної та непараметричної статистики.

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених хворих жінок було 128 (70,3 %) осіб, чоловіків 54 (29,7 %), співвідношення жінок і чоловіків — 2,37 : 1. У хворих на генералізовану форму захворювання визначено статистично значущо більшу частку чоловіків, порівняно з очною формою ( $p=0,027$ ). Однак статистично значущих розбіжностей у загальній структурі обстежених за статтю не виявлено між кла-

сами та підкласами захворювання ( $p>0,05$ ) (табл. 1).

Вік усіх хворих на момент обстеження коливався від 18 до 83 років. Середній вік обстежених хворих — 52,0 роки з інтерквартильним інтервалом (34,0; 65,0) (див. табл. 1).

Як видно з табл. 1, антитіла до рецепторів ацетилхоліну було виявлено у 68,1 % хворих (у т. ч. у 73,5 % з генералізованою та 45,7 % з очною формою).

Другим маркером за частотою є антитіла до м'язово-специфічної тирозинкінази, що виявляються у 16 % загальної кількості хворих. Зазначені антитіла не було виявлено у хворих на очну міастенію.

Антитіла до титину виявлено майже у третини всіх обстежених — у 53 (29,1 %) осіб зі статистично значущими розбіжностями між формами, класами і підкласами міастенії ( $p<0,01$ ). Зазначені антитіла не було виявлено у пацієнтів з очною формою міастенії.

Антитіл до SOX1 також не виявлено у хворих на очну міастенію, проте діагностовано у 5,5 % обстежених з генералізованою формою без статистично значущих розбіжностей між формами, класами і підкласами захворювання ( $p>0,05$ ).

На підставі непараметричного дисперсійного аналізу Краскела — Уолліса (KW-H) між класами та підкласами міастенії за показниками шкали QMG визначено наявність статистично значущих розбіжностей ( $p<0,001$ ), що вказує на те, що хоча б одна з порівняних груп (підгруп) статистично значуще відрізняється від іншої (інших). Для виявлення апостеріорних розбіжностей між класами та підкласами було проведено їхнє попарне порівняння за критерієм Данна. Ре-

зультати обстеження за шкалою QMG наведено у табл. 2.

З наведених у табл. 2 даних видно, що медіана оцінки за шкалою QMG між класом I та класом II (у т. ч. обох підкласів) статистично не відрізняються ( $p>0,05$ ), проте достовірно відрізняється від показників класу III та IV (обох підкласів) за MGFA ( $p<0,001$ ).

При аналізі інтенсивності захворювання (рис. 1) за балами QMG (0–9 балів — легкий ступінь; 10–16 балів — помірний ступінь; 17 балів і більше — виражений ступінь) виявляється, що в усіх хворих I класу та переважної частки (90,4 %) II класу визначається легкий ступінь захворювання, тимчасом як у хворих III та IV класу переважно помірний (87,5 та 51,6 %) ступінь тяжкості міастенії ( $p<0,001$ ).

При порівнянні показників між підкласами A та B всередині кожного з класів II–IV (рис. 2) показники оцінки за QMG також не відрізняються ( $p>0,05$ ). Це говорить про те, що між підкласами генералізованої міастенії всередині кожного класу існують протилежності щодо клінічних проявів (домінування слабкості орорфациальної мускулатури в підкласах B та слабкості в кінцівках — у підкласах A), проте глибина клінічних проявів у цілому в середині класу не відрізняється.

Для більш глибокого аналізу факторів, що впливають на показники оцінки за шкалою QMG, проведено деякі порівняння (методом рангової кореляції за Спірменом). Установлено, що відповідні бали за QMG достовірно корелюють з наявністю антитіл до AChR ( $p=0,26$ ;  $p<0,05$ ) та з їхнім титром ( $p=0,52$ ;  $p<0,0001$ ). При цьому не встановлено кореляційних зв'язків з наявністю або





Структура розподілу хворих за статтю, імунологічним типом і класом міастенії (за MGFA)

Показник	Загальна вибірка	Очна форма. Клас I	Генералізована форма								p*		
			Усього	II-A	II-B	Клас II	III-A	III-B	Клас III	IV-A		IV-B	Клас IV
Загальна кількість, n (%)	182 (100)	35 (19,2)	147 (80,8)	37 (20,3)	15 (8,2)	52 (28,6)	35 (19,2)	29 (15,9)	64 (35,2)	14 (7,7)	17 (9,3)	31 (17,0)	—
Стать, n (%)													
жінки	128 (70,3)	30 (85,7)	98 (66,7)	26 (70,3)	10 (66,7)	36 (69,2)	22 (62,9)	19 (65,5)	41 (64,1)	9 (64,3)	12 (70,6)	21 (67,7)	p <sub>1</sub> =0,027
чоловіки	54 (29,7)	5 (14,3)	49 (33,3)	11 (29,7)	5 (33,3)	16 (30,8)	13 (37,1)	10 (34,5)	23 (35,9)	5 (35,7)	5 (29,4)	10 (32,3)	p <sub>2</sub> =0,151 p <sub>3</sub> =0,473
Виявлені антитіла, n (%)													
AchR-AB	124 (68,1)	16 (45,7)	108 (73,5)	27 (73,0)	8 (53,3)	35 (67,3)	27 (77,1)	20 (69,0)	47 (73,4)	13 (92,9)	13 (76,5)	26 (83,9)	p <sub>1</sub> =0,002 p <sub>2</sub> =0,006 p <sub>3</sub> =0,015
MuSK-AB	16 (8,8)	0 (0)	16 (10,9)	2 (5,4)	4 (26,7)	6 (11,5)	0 (0)	7 (24,1)	7 (10,9)	0 (0)	3 (17,7)	3 (9,7)	p <sub>1</sub> =0,087 p <sub>2</sub> =0,235 p <sub>3</sub> <0,001
TITIN	53 (29,1)	0 (0)	53 (36,1)	17 (46,0)	5 (33,3)	22 (42,3)	10 (28,6)	10 (34,5)	20 (31,3)	7 (50,0)	4 (23,5)	11 (35,5)	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,002 p <sub>3</sub> =0,001
SOX1	10 (5,5)	0 (0)	10 (6,8)	2 (5,4)	0 (0)	2 (3,9)	1 (2,9)	5 (17,2)	6 (9,4)	1 (7,1)	1 (5,9)	2 (6,5)	p <sub>1</sub> =0,240 p <sub>2</sub> =0,239 p <sub>3</sub> =0,084
Відсутні	35 (19,2)	19 (54,3)	16 (10,9)	5 (14,3)	2 (5,7)	7 (20,0)	7 (20,0)	2 (5,7)	9 (25,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
Середній рівень титру антитіл серед хворих, у яких виявлено відповідні антитіла, Ме (25; 75 %)													
AchR-AB	4,05 (1,55; 6,55)	0,8 (0,6; 1,2)	4,8 (2,4; 7,05)	1,8 (0,9; 2,4)	2,2 (1,05; 3,3)	1,8 (0,9; 2,5)	4,8 (3,5; 8,1)	5,55 (4,45; 6,5)	5,4 (3,9; 6,6)	7,1 (5,4; 9,1)	9,7 (6,9; 10,2)	7,6 (6,1; 9,8)	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
MuSK-AB	6,0 (1,45; 6,95)	—	6,0 (1,45; 6,95)	1,45 (1,3; 1,6)	1,05 (0,85; 1,65)	1,25 (0,9; 1,6)	—	6,2 (5,9; 6,7)	6,2 (5,9; 6,7)	—	10,8 (9,9; 11,2)	10,8 (9,9; 11,2)	— — p <sub>3</sub> <0,001

Примітки: \* — розбіжності між групами за критерієм  $\chi^2$ , у тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника наближених до 0;

p<sub>1</sub> — між формами міастенії;

p<sub>2</sub> — між класами міастенії;

p<sub>3</sub> — між I класом міастенії та підкласами II–IV класів генералізованої форми міастенії.

Таблиця 2

**Кількісна оцінка проявів міастенії  
в обстежених хворих за шкалою QMG, Me (25; 75 %)**

Група дослідження	QMG (бали)
Загальна вибірка, n=182	10,0 (5,0; 14,0)
Очна форма (Клас I), n=35	4,0 (3,0; 6,0)
Генералізована форма, n=147	11,0 (7,0; 14,0)
<b>p*</b>	<b>&lt; 0,001</b>
II-A, n=37	6,0 (4,0; 7,0)
II-B, n=15	5,0 (4,0; 8,0)
<b>Клас II, n=52</b>	<b>6,0 (4,0; 7,5)</b>
III-A, n=35	12,0 (11,0; 14,0)
III-B, n=29	11,0 (10,0; 14,0)
<b>Клас III, n=64</b>	<b>12,0 (11,0; 14,0)</b>
IV-A, n=14	16,5 (15,0; 18,0)
IV-B, n=17	16,0 (15,0; 21,0)
<b>Клас IV, n=31</b>	<b>16,0 (15,0; 19,0)</b>
<b>p**</b>	<b>p**&lt;0,001;</b> <b>p<sub>I-II</sub>=0,085; p<sub>I-III</sub>&lt;0,001; p<sub>I-IV</sub>&lt;0,001</b>
<b>p***</b>	<b>p***&lt;0,001; p<sub>I-IIA</sub>=0,402; p<sub>I-IIB</sub>=0,845;</b> <b>p<sub>I-IIIA</sub>&lt;0,001; p<sub>I-IIIB</sub>&lt;0,001; p<sub>I-IIVA</sub>&lt;0,001;</b> <b>p<sub>I-IIVB</sub>&lt;0,001; p<sub>IIA-IIB</sub>=0,100; p<sub>IIA-IIIA</sub>&lt;0,001;</b> <b>p<sub>IIA-IIIB</sub>&lt;0,001; p<sub>IIA-IIVA</sub>&lt;0,001; p<sub>IIA-IIVB</sub>&lt;0,001;</b> <b>p<sub>IIB-IIIA</sub>&lt;0,001; p<sub>IIB-IIIB</sub>&lt;0,001; p<sub>IIB-IIVA</sub>&lt;0,001;</b> <b>p<sub>IIB-IIVB</sub>&lt;0,001; p<sub>IIIA-IIIB</sub>=0,100; p<sub>IIIA-IIVA</sub>=0,001;</b> <b>p<sub>IIIA-IIVB</sub>&lt;0,001; p<sub>IIIB-IIVA</sub>=0,001; p<sub>IIIB-IIVB</sub>&lt;0,001;</b> <b>p<sub>IIVA-IIVB</sub>=0,967</b>

*Примітка:* p\* — розбіжності між формами міастенії за критерієм Манна — Уїтні (U); p\*\* — розбіжності між класами міастенії; p\*\*\* — розбіжності між I класом міастенії та підкласами II–IV класів генералізованої форми міастенії за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела — Уолліса (KW-H). Парне порівняння груп відповідно до позначення класу/підкласу захворювання за критерієм Данна.



*Рис. 1.* Розподіл обстежених хворих за ступенем міастенії (за балами QMG) залежно від класу захворювання (%)

*Примітка.* Розбіжності між класами —  $p < 0,001$  за критерієм  $\chi^2$ .

з титром антитіл до MuSK ( $\rho = 0,09$ ;  $\rho > 0,05$ ;  $\rho = 0,1$ ;  $\rho > 0,05$  відповідно), з наявністю антитіл до SOX1 ( $\rho = 0,14$ ;  $\rho > 0,05$ ) та наявністю антитіл до титину ( $\rho = 0,1$ ;  $\rho > 0,05$ ).

Показники оцінки за QMG достовірно корелюють з класом міастенії за MGFA ( $\rho = -0,34$ ;  $\rho < 0,05$ ).

Не встановлено зв'язків між віком перших симптомів захворювання та ступенем тяжкості міастенії за шкалою QMG як у загальній вибірці ( $\rho = 0,06$ ;  $\rho > 0,05$ ), так і залежно від форми захворювання — очної ( $\rho = -0,27$ ;  $\rho > 0,05$ ) та генералізованої ( $\rho = 0,07$ ;  $\rho > 0,05$ ). Крім того, вік перших симптомів не впливав на медіану оцінки за QMG й залежно від класу генералізованої міастенії за MGFA ( $\rho = 0,08$ ;  $\rho > 0,05$ ;  $\rho = 0,2$ ;  $\rho > 0,05$ ;  $\rho = 0,1$ ;  $\rho > 0,05$  відповідно до класів II, III, IV).

Отримані дані підтверджують те, що антитіла до рецепторів ацетилхоліну впливають не лише за розвиток патологічної втомлюваності та слабкості при міастенії як основний патогенетичний механізм при відповідному імунологічному типі міастенії, але їхній титр може впливати й на ступінь клінічних проявів захворювання. При цьому взаємозв'язки між титрами антитіл до м'язово-специфічної тирозинкінази та клінічних проявів міастенії потребують подальшого більш глибокого вивчення.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є вивчення залежності ступеня тяжкості міастенії від наявності супровідних аутоімунних захворювань.

## Висновки

1. Установлено кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості міастенії за шкалою QMG



QMG, бали

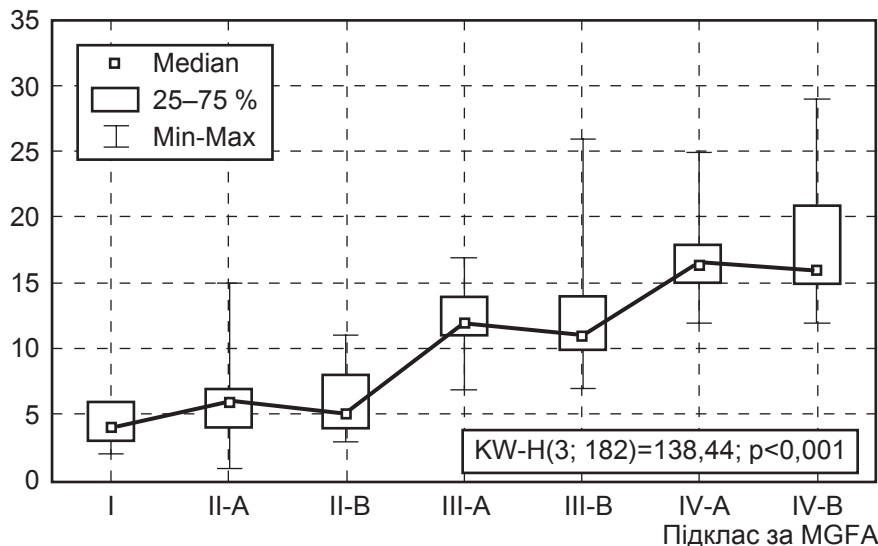


Рис. 2. Середні бали за кількісною шкалою міастенії (QMG) залеж- но від підкласу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення, KW-H — критерій Краскела — Уолліса)

і класом захворювання за MGFA. Таким чином, при скринінговому огляді амбулаторних хворих можна визначити клас і підклас їхнього захворювання за MGFA, проте при аналізі ефективності лікування й оцінці динаміки стану тяжких хворих більш доцільно використовувати шкалу QMG для більш точної об'єктивізації стану кожного окремого хворого.

2. Титр антитіл до рецепторів ацетилхоліну впливає на ступінь клінічних проявів при міастенії.

3. Вік перших проявів міастенії не впливає на ступінь її тяжкості у подальшому.

**Ключові слова:** міастенія, кількісна оцінка, антитіла, тяжкість, клас, підклас.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Куликова С. Л. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам в диагностике различных форм миастении. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа* 2014; № 21 (2). С. 73–82.
2. Санадзе А. Г. Миастения и миастенические синдромы: руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 256 с.

3. Школьник В. М., Кальбус А. И., Бараненко А. Н., Погорелов А. В. Миастения: современные подходы к диагностике и лечению. *Украинский неврологический журнал*. 2014. № 2. С. 12–17.

4. Andersen J. B., Haldal A. T., Engeland A., Gilhus N. E. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*. 2014. Vol. 198. P. 26–31. URL: <https://doi.org/10.1111/ane.12233>

5. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients / S. Blum, D. Lee, D. Gillis et al. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015. Vol. 22 (7). P. 1164–1169. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.01.022>

6. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada / A. Breiner, J. Widdifield, H. D. Katzberg et al. *Neuromuscular Disorders*. 2016. Vol. 26 (1). P. 41–46. URL: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.10.009>.

7. Canadian administrative health data can identify patients with myasthenia gravis / A. Breiner, J. Young, D. Green et al. *Neuroepidemiology*. 2015. Vol. 44. P. 108–113. URL: <https://doi.org/10.1159/000375463>

8. Carr A. S., Cardwell C. R., McCarron P. O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology*. 2010. Vol. 10. P. 46. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>.

9. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders / G. O. Skeiea, S. Apostolskib, A. Evolic et al. *Eur. J. Neur.* 2010. Vol. 17. P. 1–10. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x>.

#### REFERENCES

1. Kulikova S.L. Antitela k acetilholinovym retseptoram v diagnostike razlichnyh form miasteniya [Antibodies to acetylcholine receptors in the diagnosis of different forms of myasthenia.]. *Nevrologiya i neyrohirurgiya. Vostochnaya Evropa* 2014; 1 (21): 73-82. (in Russian).

2. Sanadze A.G. *Miasteniya i miastenicheskie sindromy* [Myasthenia gravis and myasthenic syndromes]: rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media, 2017; 256 p. (in Russian).

3. Shkol'nik V.M., Kal'bus A.I., Baranenko A.N., Pogorelov A.V. *Miasteniya: sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu* [Myasthenia gravis: modern approaches to diagnosis and treatment]. *Ukrainskiy nevrologicheskij zhurnal* 2014; 2: 12-17. (in Russian).

4. Andersen J.B., Haldal A.T., Engeland A., Gilhus N.E. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum* 2014; 198: 26-31. <https://doi.org/10.1111/ane.12233>

5. Blum S., Lee D., Gillis D., McEniry D.F., Reddel S., McCombe P. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *Journal of Clinical Neuroscience* 2015; 22 (7): 1164-1169. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.01.022>

6. Breiner A., Widdifield J., Katzberg H.D., Barnett C., Bril V., Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscular Disorders* 2016; 26 (1): 41-46. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.10.009>.

7. Breiner A., Young J., Green D., Katzberg H.D., Barnett C., Bril V. et al. Canadian administrative health data can identify patients with myasthenia gravis. *Neuroepidemiology* 2015; 44: 108-113. <https://doi.org/10.1159/000375463>

8. Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology* 2010; 10: 46. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>.

9. Skeiea G.O., Apostolskib S., Evolic A., Gilhus N.E., Illa I., Harms L. et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur. J. Neur.* 2010; 17: 1-10. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x>.

Надійшла до редакції 16.04.2019

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. О. М. Стоянов,  
дата рецензії 22.04.2019

М. О. Щербина, М. О. Карташова, О. В. Тарусіна

## ПРОГРЕСІЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ БЕЗПЛІДНОСТІ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 618.145-007.61-092-07-085

Н. А. Щербина, М. А. Карташова, Е. В. Тарусина

ПРОГРЕССИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ И БЕСПЛОДИЕ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

У пациенток с гиперплазией эндометрия, имеющих бесплодие, в избыточно пролиферирующих клетках эндометрия чаще возникают микросателлитная нестабильность (MSI) генома и метилирование гена *ESR*. Микросателлитная нестабильность и эпигенетическое нарушение гена *ESR* у больных с гиперплазией эндометрия встречаются чаще при появлении в клетках эндометрия атипичии и могут служить критерием прогрессии патологического процесса. Цель исследования — изучить частоту встречаемости MSI и метилирования гена *ESR* у больных с полипами и гиперплазией эндометрия в зависимости от наличия бесплодия. Микросателлитная нестабильность и эпигенетическое нарушение гена *ESR* у больных с гиперплазией эндометрия встречаются чаще при появлении в клетках эндометрия атипичии и могут служить критерием прогрессии патологического процесса.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, микросателлитная нестабильность, рак эндометрия, бесплодие, ген *ESR*.

UDC 618.145-007.61-092-07-085

М. О. Shcherbyna, M. O. Kartashova, O. V. Tarusina

PROGRESSION OF HYPERPLASTIC ENDOMETRIAL PROCESSES AND INFERTILITY

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

During last 10 years, there has been a progressive increase in the number of cases of endometrial cancer, which occupies the 4th place among other forms of malignant neoplasms in women. Hyperplastic processes in the endometrium are among the proliferative processes that, with a long course without treatment, can serve as a backdrop for the development of neoplasias. The aim of the study was to study the rate of microsatellite instability (MSI) and *ESR* gene methylation in patients with endometrial polyps and hyperplasia, depending on the presence of infertility. 210 patients with endometrial pathology were examined: 61 patients with endometrial polyps, 80 with non-atypical endometrial hyperplasia, and 69 patients with atypical endometrial hyperplasia.

Patients with endometrial hyperplasia with infertility in the superfluous proliferative endometrial cells MSI and gene *ESR* methylation arise more often. The aim of the study was to study the rate of MSI occurrence and the *ESR* gene methylation in patients with endometrial polyps and hyperplasia, depending on the presence of infertility. In polyps and endometrial hyperplasia in nullipara women, the same causal relationship with the MSI + phenotype and the development of methylation of the gene regulating the function of estrogen receptors is traced. Microsatellite instability and epigenetic disruption of the *ESR* gene in patients with endometrial hyperplasia are more common when atypia appears in endometrial cells and can serve as a criterion for the pathological process progression.

**Key words:** endometrial hyperplasia, microsatellite instability, endometrial cancer, infertility, *ESR* gene.

Рак ендометрія (РЕ) посідає 4-те місце серед інших форм злоякісних новоутворень у жінок. На жаль, у поточному десятилітті спостерігається прогресивне збільшення кількості випадків РЕ. Гіперпластичні процеси в ендометрії належать до проліферативних, які при тривалому перебігу без ліку-

вання можуть служити фоном для розвитку неоплазій. Виникнення раку тіла матки у хворих з рецидивною формою ГЕ відмічене у 20–30 % випадків. У деяких випадках РЕ виникає з поліпа ендометрія [2; 6]. Малігнізація ендометріальних поліпів становить 2–5 %, але в постменопаузі кількість випад-

ків малігнізації досягає 10 % [3; 7]. Основне місце в патогенезі ГЕ відводиться абсолютній або відносній гіперестрогенемії, а також комплексу нейроендокринних і метаболічних порушень: цукровому діабету, гіпертонічній хворобі, ожирінню, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), порушенням функції печінки, які супроводжують зміни в естрогенному



статусі [1]. Нині доведено, що безплідність підвищує ризик розвитку РЕ в 3–5 разів [7].

Проте причини безплідності різноманітні, і якщо патогенез гіперплазії і раку ендометрія у хворих з безплідністю, зумовленою СПКЯ, зрозумілий і пов'язаний з відсутністю овуляції і гіперестрогенемією [3], то механізм розвитку карциноми у жінок з безплідністю потребує подальшого вивчення. За даними літератури, при GE функція гена *ESR* частіше порушується за рахунок метилування промоторної ділянки гена, тобто відбувається епігенетичне порушення [5; 8]. У 15–40 % випадків РЕ в пухлині спостерігається висока генетична нестабільність, яка виявляється за аналізом маркерів мікросателітів (нестабільність мікросателіта — MSI) [3; 5]. Проте роль цих генетичних порушень в розвитку гіперпластичних і неопластичних процесів у ендометрії потребує подальшого дослідження.

Таким чином, патогенез гіперпластичних процесів ендометрія характеризується складною взаємодією загальних системних процесів (що відбуваються при безплідності) і локальних змін (рецепторного статусу та генетичного апарату клітин ендометрія). Подальше вивчення механізмів розвитку гіперпластичних процесів ендометрія при безплідності необхідно проводити на новому, молекулярному рівні, який дозволить пролити світло на патогенез і, отже, поліпшити ранню діагностику і профілактику передраку і раку ендометрія.

**Мета** дослідження — вивчити частоту зустрічальності MSI і метилування гена *ESR* у хворих з поліпами і гіперплазією ендометрія залежно від наявності безплідності.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 210 хворих з патологією ендометрія: 61 пацієнтка з поліпами ендометрія, 80 — з GE без атипії і 69 хворих з атипією GE. Діагноз у всіх випадках був верифікований морфологічно після діагностичного вишкрібання і/або гістероскопії з прицільною біопсією. Гістологічне дослідження тканин проводили відповідно до стандартної методики. Вік хворих коливався від 32 до 69 років, середній вік —  $(54,4 \pm 2,6)$  року. При аналізі супутньої патології безплідність було виявлено у 23 (11 %) пацієнтів.

В усіх хворих у тканині методом полімеразно-ланцюгової реакції було вивчено наявність MSI і метилування гена *ESR*. Після виділення ДНК з тканини (поліп ендометрія, гіперплазований ендометрій) фенольним методом визначали метилування промоторної ділянки гена *ESR*, для чого ДНК обробляли метилчутливими рестриктазами. Хворим з діагнозом GE була проведена гормонотерапія за схемою згі-

дно з протоколом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. Отриманий в результаті дослідження цифровий матеріал оброблений загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням критерію  $\chi^2$ .

## Результати дослідження та їх обговорення

Проводячи аналіз даних (табл. 1) у пацієток з поліпами ендометрія і безплідністю в анамнезі, виявили достовірне збільшення показника частоти MSI (20,0 %) порівняно з жінками, що виконали репродуктивну функцію (1,8 %). Серед пацієток, що мають гіперпластичні процеси в ендометрії без атипії, виявлено статистично достовірне збільшення частоти MSI у жінок, які страждають на безплідність. Так, при GE без атипії частота фенотипу MSI+ у жінок, що не народжували, була практично у 3 рази вищою — 33,3 %, а у жінок, які мали пологи в анамнезі — 11,3 %. Достовірна закономірність виявлена і при атиповій GE: при безплідності частота MSI сягала 44,4 % випадків, а за наявності пологів у анамнезі —

Таблиця 1

**Частота наявності мікросателітної нестабільності та метилування гена *ESR* у хворих з поліпами і гіперплазією ендометрія залежно від порушення дітородної функції (безплідності), абс. (%)**

Безплідність	MSI+	MSI-	Метильований ген <i>ESR</i>
Поліпи ендометрія, n=61			
Так, n=5	1 (20,0±17,9)	4 (80,0±17,9)	—
Ні, n=56	1 (1,8±1,7)**	55 (98,2±1,7)**	3 (5,4±2,9)
Гіперплазія ендометрія без атипії, n=80			
Так, n=9	3 (33,3±15,7)	6 (66,7±15,7)	4 (44,4±16,5)
Ні, n=71	8 (11,3±3,7)*	63 (88,7±3,7)*	14 (19,7±4,7)**
Атипова гіперплазія ендометрія, n=69			
Так, n=9	4 (44,4±16,5)	5 (55,6±16,5)	7 (77,8±13,8)
Ні, n=60	16 (26,7±5,7)**	44 (73,3±5,7)**	25 (41,7±6,4)**

*Примітка.* \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  — відмінності в межах групи залежно від порушення дітородної функції статистично достовірні за критерієм  $\chi^2$ .





26,7 % ( $p < 0,01$ ). Аналіз даних про частоту епігенетичних розладів гена *ESR* у хворих з поліпами ендометрія показав, що порушення експресії досліджуваного гена було характерне тільки для жінок, які виконали репродуктивну функцію.

У групах хворих з ГЕ зафіксована чітко виражена залежність — порушення функції досліджуваного гена було виявлене частіше у пацієнок з безплідністю. Зокрема, у групі хворих на ГЕ без атипії частота метилування гена *ESR* при безплідності була у 2,3 разу вищою, ніж у пацієнок з наявністю пологів у анамнезі: при безплідності в 44,4 % випадків, а за відсутності порушень дітородної функції — в 19,7 % випадків ( $p < 0,01$ ). При атипії ГЕ виявлена достовірна закономірність аналогічної спрямованості: при безплідності частота зустрічальності метилування гена *ESR* становила 77,8 %, за відсутності порушень фертильності — 41,7 %.

Таким чином, аналізуючи вищевикладене, можна провести закономірну паралель між наявністю безплідності у хворих і частотою MSI в усіх трьох групах досліджуваних нозологій. Нестабільність мікросателітів і метилування гена *ESR* у хворих з поліпами трапляється рідше, ніж у пацієнтів з ГЕ, незалежно від наявності безплідності. Проведений аналіз частоти епігенетичних порушень гена *ESR* у хворих з поліпами і ГЕ залежно від порушення дітородної функції також дозволив виявити досить чітку залежність тільки у хворих на ГЕ. Простежена залежність полягає у більшій частоті порушень функції гена *ESR* у пацієнок з безплідністю. Це можна пояснити особливостями гормонального статусу, зу-

мовленого відсутністю вагітності, лактації та пов'язаним з ними тривалим впливом прогестерону на гормонозалежні органи і тканини [3; 8].

Крім того, як у пацієнок з поліпами, так і у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія відмічені тенденції однакової спрямованості: досліджувані генетичні порушення були характерніші для пацієнок з безплідністю. Тобто при поліпах і гіперплазіях ендометрія у жінок, що не народжували, простежується однаковий причинно-наслідковий зв'язок з фенотипом MSI+ і розвитком метилування гена, що регулює функцію рецепторів естрогену.

### Висновки

1. У хворих з безплідністю гіперпластичні процеси і поліпи ендометрія супроводжуються частішим розвитком мікросателітної нестабільності геному і метилуванням гена *ESR*.

2. Метилування гена *ESR* і MSI у хворих з поліпами ендометрія трапляються рідше, ніж у пацієнтів з ГЕ незалежно від наявності безплідності.

3. Мікросателітна нестабільність і епігенетичне порушення гена *ESR* у хворих з ГЕ виявляються частіше при появі в клітинах ендометрія атипії і можуть служити критерієм прогресування патологічного процесу.

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрія, мікросателітна нестабільність, рак ендометрія, безплідність, ген *ESR*.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Веропотвелян П. М., Яручик С. П. Поліморфізм ферментів метаболізму естрогенів у пацієнок з гіперплазією в ендометрії в пізньому репродуктивному віці. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2012. № 5. С. 73.

2. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Юнусова Н. В., Кондакова И. В. Гормонально-метаболические особенности у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. *Медицинский альманах*. 2012. № 4. С. 36–39.

3. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В. Н. Запорожан, Т. Ф. Татарчук и др. *Репродуктивная эндокринология*. 2012. № 1 (3). С. 5–12.

4. Antonsen S. L., Ulrich L., Hogdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol. Oncol.* 2012. Vol. 125, № 1. P. 124–128.

5. A pilot study of microsatellite instability and endometrial cancer survival in white and African American women / M. L. Cote, A. Kam, C. Y. Chang et al. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2012. Vol. 31, № 1. P. 66–72.

6. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia / A. J. Armstrong, W. W. Hurd, S. Elguero et al. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2012. Vol. 19, № 5. P. 562–571.

7. Improved risk assessment of endometrial cancer by combined analysis of MSI, PI3K-AKT, Wnt/-catenin and P53 pathway activation / R. A. Nout, T. Bosse, C. L. Creutzberg et al. *Gynecol. Oncol.* 2012. Vol. 126, № 3. P. 466–473.

8. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer : a systematic review and meta-analysis / I. Diaz-Padilla, N. Romero, E. Amir et al. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013. Vol. 88, № 1. P. 154–167.

### REFERENCES

1. Veropotvelyan P.M., Yaruchyк S.P. Polymorphism of estrogens in metabolism of enzymes in children with a hypoplasia in endometrium in a reproductive reproductive condition. *Pediatrics, akusherstvo ta hinekolohiya* 2012; 5: 73.

2. Chernyshova A.L., Kolomyets L.A., Yunusova N.V., Kondakova I.V. Hormonal-metabolic features in patients with hyperplastic processes and endometrial cancer. *Meditinskij al'manakh* 2012; 4: 36-39.

3. Zaporozhan V.N., Tatarчук T.F., Dubinina V.G., Kosey N.V. Modern diagnostics and treatment of hyperplastic endometrial processes. *Reproduktivnaya endokrinologiya* 2012; 1 (3): 5-12.





4. Antonsen S.L., Ulrich L., Hogdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125 (1): 124-128.

5. Cote M.L., Kam A., Chang C.Y. et al. A pilot study of microsatellite instability and endometrial cancer survival in white and African American women. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2012; 31 (1): 66-72.

6. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S. et al. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2012; 19 (5): 562-571.

7. Nout R.A., Bosse T., Creutzberg C.L. et al. Improved risk assessment of endometrial cancer by combined analysis of MSI, PI3K-AKT, Wnt/?-catenin and P53 pathway activation. *Gynecol. Oncol.* 2012; 126 (3): 466-473.

8. Diaz-Padilla I., Romero N., Amir E. et al. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013; 88 (1): 154-167.

*Надійшла до редакції 22.04.2019*

*Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Н. М. Рожковська,  
дата рецензії 15.05.2019*

*Передплачуйте  
і читайте*



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





UDC 616.24-002-053.9

N. Yu. Bogun<sup>1</sup>, M. S. Brynza<sup>2</sup>, O. S. Makharynska<sup>2</sup>

## A CLINICAL CASE OF PNEUMONIA IN THE ELDERLY

<sup>1</sup> Municipal hospital № 3, Kharkiv, Ukraine,

<sup>2</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

УДК 616.24-002-053.9

Н. Ю. Богун<sup>1</sup>, М. С. Брынза<sup>2</sup>, Е. С. Махаринская<sup>2</sup>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПНЕВМОНИИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

<sup>1</sup> Городская больница № 3, Харьков, Украина,

<sup>2</sup> Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Харьков, Украина

Внебольничная пневмония оказывает существенное влияние на лиц пожилого возраста, которые страдают чаще и имеют более серьезные последствия по сравнению с молодым населением.

В статье приведен клинический случай негоспитальной пневмонии у пожилых людей. Пример клинического случая освещает особенности пневмонии, диагностический подход и антибактериальную терапию у пациентов пожилого возраста. Подчеркивается значение профилактики, а именно модификации образа жизни и вакцинации.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, пожилые люди, клинический случай, антибактериальная пневмония.

UDC 616.24-002-053.9

N. Yu. Bogun<sup>1</sup>, M. S. Brynza<sup>2</sup>, O. S. Makharynska<sup>2</sup>

A CLINICAL CASE OF PNEUMONIA IN THE ELDERLY

<sup>1</sup> Municipal hospital № 3, Kharkiv, Ukraine,

<sup>2</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Community-acquired pneumonia (CAP) has a significant influence on elderly individuals, who are affected more often and with more severe consequences compared with younger populations.

A clinical case of a 66-year-old man with complaints specific for CAP is discussed. The clinical diagnosis of CAP in the lower lobe of the right lung, respiratory failure (RF) II was made on the basis of the chest X-ray data (focal infiltration of the lung tissue), patient's complaints of fever, cough with mucous sputum, history data (acute onset of the disease, association with overcooling; development of disease in out-hospital setting); inspection data (focus of weakening of vesicular breathing, the presence of moist fine bubbling rales during auscultation in the lower part of the right lung), blood test results (stab shift, elevated ESR). Level of RF was established on the basis of RR (24/per min).

Patient management includes an antibiotic combination of ampicillin-sulbactam 1.5 g IV 3 times per day plus azithromycin 500 mg orally daily for 10 days. We recommend CBC and X-ray control (at 7 to 12 weeks) after treatment.

The example of this clinical case highlights the features of pneumonia, diagnostic approach and antibacterial therapy in elderly patients. The significance of prevention namely lifestyle modification and vaccination is emphasized.

**Key words:** community-acquired pneumonia, elderly, clinical case, antibacterial therapy.

According to the guidelines pneumonia is defined as a form of acute respiratory infection that affects the lung parenchyma with high morbidity and mortality worldwide [1]. Community-acquired pneumonia (CAP) is the most frequently encountered

pathological condition in medical practice and the second most ordinary cause of hospitalization and the most common infectious cause of death. The course of pneumonia in advanced age patients can be aggravated compared with younger ones be-

cause of the presence of comorbidities such as chronic obstructive pulmonary disease, other forms of chronic lung disease (e. g., bronchiectasis, asthma), chronic heart disease (particularly congestive heart failure), stroke, diabetes mellitus, malnutrition and immunocompromising conditions. Moreover this group



of patients is susceptible to pneumonia due to their predisposition to be less mobile and well-nourished than younger population [2].

A 66-year-old patient, retired, complains of fever up to 38 °C, coughing up little amount of white sputum, headache, shortness of breath, and weakness. The patient got ill acutely after overcooling. He suffers from coronary artery disease (CAD): diffuse atherosclerosis (for 3 years), arterial hypertension (for 29 years with the highest level of blood pressure (BP) 176/98 mmHg), and chronic heart failure (CHF) II functional class by NYHA. Therefore, he received routine therapy with the following medications: Perindopril 5 mg, Hydrochlorothiazide 12.5 mg, Simvastatin 20 mg, Aspirin 75 mg. The patient denies smoking, alcohol abuse, and contacts with tuberculosis and infectious diseases carriers.

Objectively during the examination: the skin is pale, moist, cyanosis of the lips. Body temperature is 37.8 °C. The tongue is whitish. In the lungs, weakened vesicular breathing, multiple moist finely bubbling rales are heard in the lower part of the right lung. Respiratory rate (RR) is 24 per minute at rest. Heart sounds are muffled, rhythmic. Heart rate (HR) is 90 beats per minute, BP — 110/70 mm Hg. Liver protrudes 1 cm below the edge of the right costal margin, pitting edema of both legs. Other physical examination findings are without visible pathological abnormalities. Complete blood count (CBC): hemoglobin — 146 g/l, erythrocytes —  $4.7 \cdot 10^{12}/l$ ; leukocytes —  $10.9 \cdot 10^9/l$ , band neutrophils — 12%, segmented neutrophils — 77%, erythrocyte sedimentation rate (ESR) — 30 mm/h. Urine analysis: density-1012, protein — traces, leukocytes — 2–4 per high power field. Blood biochemistry: ALT —

38 U/l; AST — 35 U/l, urea — 9 mmol/l, creatinine — 120  $\mu$ mol/l. ECG — sinus rhythm, regular, signs of left ventricular (LV) hypertrophy. Chest X-ray: focal infiltrate in the basal part of the right lung. Heart ultrasound: moderate dilatation of the LV cavity, hypertrophy of the LV wall up to 1, 2 cm, ejection fraction (EF) — 40%. The clinical diagnosis of CAP in the lower lobe of the right lung, respiratory failure (RF) II. CAD. Diffuse atherosclerosis. Essential arterial hypertension II stage, 2 degree, hypertensive heart (LV hypertrophy). CHF 2A, II functional class by NYHA with non-preserved function of LV (40%) was made.

The significant importance in the diagnosis of CAP commonly belongs to demonstration of a new infiltrate on a chest X-ray in a patient presenting with an acute respiratory illness [3]. The diagnosis of “community-acquired left-sided lobar pneumonia” in our patient was made on the basis of the chest X-ray data (focal infiltration of the lung tissue), patient’s complaints of fever, cough with mucous sputum, history data (acute onset of the disease, association with overcooling; development of disease in out-hospital setting); objective examination data (focus of weakened vesicular breathing, moist fine bubbling rales in the lower part of the right lung), CBC data (leukocytosis with left shift, elevated ESR). Level of RF was established clinically on the basis of RR (24/per min), it should be confirmed by arterial blood gases.

The following clinical syndromes can be distinguished in this patient: 1) systemic inflammatory response syndrome (SIRS) takes place if at least 2 of the 4 criteria are present (RR higher than 20 breaths/min and white blood cell count with 10% band forms) [4]; 2) syndrome of lung

tissue consolidation (focus of weakened vesicular breathing, moist fine bubbling rales during auscultation in the lower part of the right lung, chest X-ray data (focal infiltration of the lung tissue)); 3) syndrome of respiratory failure (clinically, should be confirmed by arterial blood gases); 4) syndrome of arterial hypertension and congestive heart failure.

The initial approach to the treatment of CAP is based on risk stratification by CURB-65 pneumonia severity score in order to evaluate if the patient should be treated in an outpatient or inpatient setting. This score includes such parameters as C = Confusion, U = Uremia (BUN greater than 20 mg/dL), R = Respiratory rate (greater than 30 per min), B = B. P (BP less than 90/60 mmHg) and age greater than 65 years [5]. Our patient has 2 points (BUN — 25 mg/dL, age — 66 years old) which means that patient should undergo the hospital admission for treatment.

The main goals of treatment for CAP are to eradicate the infection, reduce morbidity, and prevent complications. It depends generally on the empiric use of antibiotic regimens that target both typical for elderly population pathogens (e. g., *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *M. catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *M. pneumoniae*, and *C. pneumoniae*) [6]. Key factors influencing the choice of a specific regimen include patient comorbidities (e. g., chronic lung, liver, heart, or renal disease, diabetes mellitus, cancer, and/or alcohol dependence), recent antibiotic use (i. e., within the last three months), and local macrolide and doxycycline resistance rates [7]. The presence of risk factors in our patient specifically age more than 65, CHF



justifies the appointment of combination of ampicillin-sulbactam 1.5 g IV 3 times per day plus azithromycin 500 mg orally daily for 10 days. In hospitalized patients with nonsevere CAP, the treatment recommendation is a respiratory fluoroquinolone or a beta-lactam plus a macrolide regimens but beta-lactam plus macrolide antibiotic combination can be preferable due to some significant advantages of it. Firstly, many observational studies have suggested that beta-lactam plus macrolide combination regimens are associated with better clinical results in patients with CAP, possibly due to the immunomodulatory effects of macrolides. Furthermore, the severity of adverse effects and the risk of resistance in colonizing organisms are generally thought to be greater with fluoroquinolones than with the combination therapy regimens. In conclusion, the use of fluoroquinolone in areas with high prevalence of tuberculosis, as Ukraine, is under the question due to the perception that they contribute both to delays in the diagnosis of pulmonary tuberculosis and to the emergency of fluoroquinolone-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* [8]. The duration of therapy was based on the patient's clinical response to therapy. Treatment duration of patients with CAP and chronic comorbidities generally requires 7 to 10 days of therapy. Evaluation of the effectiveness of antibiotic therapy should be carried out in 48–72 hours from the start of the treatment. The main criteria for efficiency in these terms should be considered as a reduction in the severity of intoxication and a decrease in body temperature, the absence of signs of respiratory failure. The clinical recommendations include dynamic observation and CBC and X-ray

control for some groups of patients after treatment. It is worth noting that most patients with clinical resolution after treatment do not require follow-up chest radiography. The chest radiography should be performed at 7 to 12 weeks following treatment in patients > 50 years of age, particularly in males and smokers in this age group [8]. During the course of treatment, the general condition of our patient improved in the form of reducing the manifestations of the SIRS and lack of the significant complications. The antibiotic therapy was effective and did not require any changes, and our patient recovered after 10 days of treatment.

Severity and extension of pneumonia, inadequate response to infection, and low functional status are the principal factors associated with mortality in older patients [9]. The most frequent complications in people with advanced age of bacterial pneumonia are exacerbation of preceding comorbidities, respiratory failure, multiple organ dysfunction syndrome, coagulopathy and sepsis. There are three primary aspects for the prevention of CAP such as smoking cessation if appropriate, influenza vaccination for all patients, pneumococcal vaccination for at-risk patients. In elderly patients, special attention should be paid to patients with swallowing disorders, malnutrition, high rate of comorbidities, poor functional and bedridden status as predisposing factors for CAP. Enhanced oral hygiene and regular physical activity could reduce CAP incidence [6]. Current guidelines recommend vaccination against *S. pneumoniae* and influenza in all patients' =65 years. Since our patient is 66 years old and has an associated comorbid pathology in the

form of CHF with non-preserved function of LV (40%) he is at risk and in order to prevent the development of pneumonia in the future, we recommend him vaccination against *S. pneumoniae* and influenza once a year according to current guidelines.

Pneumonia can be lethal in case if proper treatment is not prescribed instantly. Pneumonia-causing agents, patient's risk factors such as age, history of allergies and chronic comorbidities should be taken into consideration during choosing the antibiotic treatment. The influenza vaccination and pneumococcal are effective measures for the prevention of pneumonia in the elderly.

**Ключові слова:** позалікарняна пневмонія, люди похилого віку, клінічний випадок, антибактеріальна пневмонія.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Gamache J., Harrington A., Mangar N. Bacterial Pneumonia. Practice Essentials, Background, Pathophysiology, 2019.
2. Cilloniz C., Rodriguez-Hurtado D., Torres A. Characteristics and Management of Community-Acquired Pneumonia in the Era of Global Aging. Medical sciences (Basel, Switzerland). MDPI, 2018.
3. Chalmers J. D. The Modern Diagnostic Approach to Community-Acquired Pneumonia in Adults. Seminars in respiratory and critical care medicine. U. S. National Library of Medicine, 2016.
4. Balk R. A. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? *Virulence. Landes Bioscience*. 2014.
5. Sattar S. B. A., Sharma S. Bacterial Pneumonia. StatPearls U. S. National Library of Medicine, 2019.
6. Antonella F. Simonetti Management of community-acquired pneumonia in older adults. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2014 Feb. Vol. 2 (1). P. 3–16.
7. Lee M. S., Oh J. Y., Kang C. I. et al. Guideline for Antibiotic Use in Adults with Community-acquired Pneumonia. Infection & chemotherapy. *The Korean Society of Infectious Diseases and Korean Society for Chemotherapy*. 2018.





8. Thomas M. F. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. UpToDate, 2019.

#### REFERENCES

1. Gamache J., Harrington A., Kamangar N. Bacterial Pneumonia. Practice Essentials, Background, Pathophysiology, 2019.

2. Cilloniz C., Rodriguez-Hurtado D., Torres A. Characteristics and Management of Community-Acquired Pneumonia in the Era of Global Aging. Medical sciences (Basel, Switzerland). MDPI, 2018.

3. Chalmers J.D. The Modern Diagnostic Approach to Community-Acquired Pneumonia in Adults. Seminars in respiratory and critical care medicine. U. S. National Library of Medicine, 2016.

4. Balk R.A. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? Virulence. *Landes Bioscience*, 2014.

5. Sattar S.B.A., Sharma S. Bacterial Pneumonia. StatPearls U. S. National Library of Medicine, 2019.

6. Antonella F. Simonetti Management of community-acquired pneumonia in older adults. *Ther Adv Infect Dis* 2014 Feb; 2 (1): 3-16.

7. Lee M.S., Oh J.Y., Kang C.I. et al. Guideline for Antibiotic Use in Adults with Community-acquired Pneumonia. Infection & chemotherapy. *The Korean Society of Infectious Diseases and Korean Society for Chemotherapy*, 2018.

8. Thomas M.F. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. UpToDate, 2019.

Submitted 29.05.2019

Reviewer MD,  
prof. N. A. Zolotaryova,  
date of review 06.06.2019

UDC 616.12-008.315-085.817-085.22

N. V. Zhuravka, I. V. Shop, Y. M. Dwayat

## DRUG MANAGEMENT OF PATIENT WITH HEART FAILURE AND CARDIAC PACEMAKER

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

УДК 616.12-008.315-085.817-085.22

Н. В. Журавка, И. В. Шоп, Я. М. Дваят

### МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТА С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И КАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Харьков, Украина

Цель исследования — рассмотреть вопросы ведения пациента с сердечной недостаточностью и кардиостимулятором. Медикаментозная терапия пациента с сердечной недостаточностью и кардиостимулятором представлена в этой статье на примере клинического случая. Выход длительности интервала QRS за пределы нормального диапазона после установки кардиостимулятора показан как один из важных факторов, определяющих тактику лечения сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, кардиостимуляция, кардиальная ресинхронизирующая терапия, электрокардиография, медикаментозная терапия.

UDC 616.12-008.315-085.817-085.22

N. V. Zhuravka, I. V. Shop, Y. M. Dwayat

### DRUG MANAGEMENT OF PATIENT WITH HEART FAILURE AND CARDIAC PACEMAKER

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

The **aim** of the study: to consider the management of patients with heart failure (HF) and cardiac pacemaker. HF remains one of the most important problem areas of modern medicine and has a huge social significance due to the widespread, steadily progressing, prognostically unfavorable course and high economic losses. Treatment of HF includes interventions in lifestyle, drug therapy and one of the modern methods is cardiac resynchronization therapy. Pacemakers are well-established therapies of severe bradyarrhythmias, and one of them is complete atrioventricular block.

Our patient: The woman, 78 years old, with complaints of oedema of the shins, cough and dyspnea at minimal exertion, absent at rest. Anamnesis is remarkable significant for arterial hypertension, myocardial infarction (2011, 2014), AV block of III degree with Adams-Stokes syndrome. 23.08.17 the cardiac pacemaker was implanted, in the DDDR pacing mode. After implantation of cardiac pacemaker the symptoms were not completely controlled, and patient was hospitalized to the cardiology department to correct the treatment, EF=48%.

**Conclusion.** Cardiac pacemaker in the presence of possible solutions to the problem of arrhythmias and HF it does not cancel, but modifies the medical support of patients. To prolong patient's life, it's very important to establish a timely diagnosis and prescribe appropriate therapy.

**Key words:** heart failure, cardiac pacing, cardiac resynchronization therapy, electrocardiography, drug management.



## Introduction

Heart Failure (HF) is a clinical syndrome characterized by typical symptoms (e. g. breathlessness, ankle swelling and fatigue) that may be accompanied by signs (e. g. elevated jugular venous pressure, pulmonary crackles and peripheral oedema) caused by a structural and/or functional cardiac abnormality, resulting in a reduced cardiac output and/or elevated intracardiac pressures at rest or during stress [1].

HF is a common cause of high mortality of patients all over the world. About 2% of adults in developed countries suffer from HF. More often, these working-age patients with a left ventricular (LV) ejection fraction less than 40% [2]. Among these patients, about 5% need emergency hospitalization due to the progression of severity of HF due to various rhythm disturbances [3; 4].

Myocardial dyssynchrony is a complex pathological process. Lengthening the QT interval delays systole and leads to an increase in LV diastolic pressure compare the pressure in the atrium. As a result, mitral regurgitation development, the stroke volume and systolic blood pressure decrease, which contributes to the pathological LV remodeling [4].

Treatment of HF includes interventions in lifestyle, drug therapy and one of the modern methods is CRT [5]. Pacemakers are well-established therapies of severe bradyarrhythmias, and one of them is complete AV block, about what a pacemaker was installed in this patient. Multiple large-scale clinical trials have shown that CRT modifies ventricular electromechanical delay, induces improvements in ventricular structure and function, leads to better exercise tolerance and quality of life, and reduces mortality and hospitalization rates [6–8]. In patients with AV block and HF placing an electrode in the intraventricular septum can lead to CRT effect achievement [9; 10].

## Clinical Case

The patient B. S. N., a woman, 78 years old, was admitted to the Kharkiv Railway Clinical Hospital № 1 of Brence of “HC” JSC “Ukrzaliznytsia” cardiology department in September 2017 with complaints of oedema of the shins, cough and dyspnea at minimal exertion, absent at rest.

### *History of Disease*

Arterial hypertension more than 10 years (max 200/100 mm Hg, adapted to 130–140/80 mm Hg). Patient took enalapril + hydrochlorothiazide 10 mg/12.5 mg once a day.

2011 — Myocardial infarction. The AV block of III degree with Adams-Stokes Syndrome was diagnosed but patient refused the cardiac pacemaker implantation. According to the patient, she took “a bunch of pills” every day, which she cannot remember the name of (the record is not available).

2014 — Second myocardial infarction (the record is not available).

Summer 2017 — worsening of the disease, with complaints of dry cough and shortness of breath, worsened by exertion, legs oedema, frequent fainting. 23.08.17 the cardiac pacemaker was implanted, in the dual-chamber, rate-modulated pacing (DDDR) mode, pacing threshold: 1st electrode — 0.5 V, 2nd — 0.6 V. The first electrode was set in the interventricular septum, the second — in the anterolateral wall of the right atrium. DDDR is a dual-chamber pacemaker means the pacemaker is pacing electric activity in the atrium and the ventricle and it is sensing activity in each of them.

After implantation of cardiac pacemaker the symptoms were not completely controlled, and patient was hospitalized to the cardiology department to correct the treatment.

### *Anamnesis Vitae*

Denies malaria, tuberculosis, diabetes mellitus and dermatovenerologic diseases. 1956 — Hepatitis A. Patient has no allergies and no reactions to drugs and medication. Denies smoking, alcohol intake and drug addiction. Family history is significant for cardiovascular diseases. Meningioma of the left parietal region.

### *Physical Examination*

General condition is satisfactory, consciousness is clear, emotionally stable, optimistic mood. Height=166 cm, Weight=82 kg, BMI=29 kg/m<sup>2</sup>. Skin, subcutaneous fat tissue, nails, mucous membranes, tongue are normal. Musculoskeletal system examination unremarkable. Peripheral lymph nodes are not palpable. The thyroid is not palpable. Oedema of lower third of both shins. Respiratory System: pulmonary percussion — normal, auscultation — weakened vesicular breathing, no adventitious sounds. Cardiovascular system: heart borders extended to the left on 1, 5 cm of mid clavicular line, HR=78 bpm, regular, no pulse deficiency, heart sounds are muted, accent of the II tone above the aorta. Gastrointestinal system: abdomen is soft, painless, symmetrical, no discrepancies of the abdominal muscles. No visible peristalsis, liver edge is



smooth, painless, palpated at the costal arch, spleen and pancreas are not palpable; stool is normal. Urinary system: kidneys are not palpable. Tapping sign is negative on both sides. Urination is normal.

#### *Results of Laboratory and Instrumental Diagnosis*

Complete blood count (27.09.17): Hemoglobin 151 g/l, Erythrocytes 5,29 T/l, Hematocrit 45.0%, Leukocytes 6.2 g/L, ESR 4 mm/h, Stab neutrophils 1.1%, Segmented neutrophils 47%, Eosinophils 2.5%, Basophils 1.9%, Lymphocytes 36%, Monocytes 8.9%, Platelets 261 g/L. Conclusion: increase of hemoglobin level, erythrocytosis.

Urinalysis (27.09.17): Reaction 6.0, Protein Not detected, Glucose Absent, Erythrocytes 0, Leucocytes 1–2. Conclusion: all parameters within the normal range.

Biochemical analysis (27.09.17): Total bilirubin 18.6  $\mu\text{mol/l}$ , AlAt 20.1 U/L, AsAt 27.5 U/L, Creatinine 81  $\text{mmol/l}$ , Glucose 5.8  $\mu\text{mol/l}$ . Conclusion: all parameters within the normal range.

Fasting glucose test (27.09.17): normal.

Blood lipid spectrum (27.09.17): Cholesterol 5.41  $\text{mmol/l}$ , VLDL 0.65  $\text{mmol/l}$ , LDL 2.98  $\text{mmol/l}$ , HDL 1.77  $\text{mmol/l}$ , Triglycerides 1.45  $\text{mmol/l}$ . Conclusion: hypercholesterolemia, type I.

Echocardiography (27.09.17): Aorta 31 mm, Aortic valve 18 mm, Mitral valve 31 mm, Left atrium 33.0 mm, End Diastolic velocity 100  $\text{cm/s}$ , End Systolic volume 100 mm, Left Ventricle Wall 13.2 mm, Ejection Fraction 48%, Left Ventricle amplitude 8.8 mm, Intraventricular septum 12 mm, Right atrial diameter 41 mm, Right Ventricle diameter 24 mm. Conclusion: atherosclerotic cardiosclerosis, aorta atherosclerosis, LV hypertrophy. Dyssynergic areas were not identified.

Electrocardiography (ECG) (23.08.17): AV block of 3rd degree with VR 27 bpm, AR 85 bpm, QRS 114 msec, QT 572 msec. No signs of focal myocardial lesion.

Electrocardiography (ECG) (27.09.17): Pacemaker rhythm, bipolar stimulation of the ventricles HR 89 bpm, QRS 144 msec, QT364 msec.

Chest X-Ray (27.09.17): no pathological changes in the lungs. Pacemaker in left subcostal area, visible electrode in the right heart chambers.

#### *Recommendations for Further Examination*

- Serum electrolyte levels
- B-type natriuretic peptide (BNP)

- N-terminal pro-B-type (NT-proBNP)
- Doppler flow ultrasonographic study.

#### *Clinical Diagnosis*

Ischemic heart disease. Atherosclerotic and post infarction (2011, 2014) cardiosclerosis. Aorta atherosclerosis. Heart failure with reduced ejection fraction (48%), III FC, stage C. Arterial hypertension, III stage, hypertensive heart (LVH), 3 degree. CVD risk very high. Permanent pacemaker (23.08.17) due to AV-block III degree with Adams-Stokes syndrome. Hypercholesterolemia, type I. Overweight.

#### *Hospital's Medical Treatment*

Clopidogrel 75 mg once a day, bisoprolol 2.5 mg in the morning, torasemide 2.5 mg in the morning, valsartan 40 mg twice a day, rosuvastatin 5 mg in the evening, meldonium 5.0 ml IV № 10, pentoxifylline 5.0 ml + 100.0 ml saline IV infusion N 2.

#### **Recommendations**

According to the Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [1], the following recommendations was applicable for our patient after hospital treatment:

Lifestyle modification include DASH diet — a diet rich in fruits, vegetables, low fat or nonfat dairy, includes mostly whole grains, lean meats, fish and poultry, nuts and beans. Daily aerobic activity — 25 to 30 minutes walking at a fast pace.

Pharmacological treatment: torasemide 2.5 mg in the morning (ones in 3 days), bisoprolol 2.5 mg in the morning, ramipril 5 mg once a day, rosuvastatin 5 mg in the evening, acetylsalicylic acid 75 mg once a day in the evening.

#### *Follow-Up (Two Months Later)*

Patient takes medication regularly. Patient's condition is much better: no oedema, no cough, exercise tolerance increased.

#### **Conclusion**

Precept "festina lente" is important in all medical practice, and in interventional cardiology — in the first place.

Cardiac pacemaker in the presence of possible solutions to the problem of arrhythmias and HF it does not cancel, but modifies the medical support of patients. According to the recommendations of patients with acquired atrioventricular block 2, Mobitz II, advanced AV block 2 degree, complete AV block, which are not due to physiological (parasympathicotonia) or transient caus-



es, regardless of the presence of symptoms. In all other cases of AV-conduction disorders in the absence of comorbid conditions associated with the progression of the conduction disorder, implantation of permanent PM is indicated only in the presence of symptoms caused by bradycardia [5].

Patients with LV EF 36–50% and AV block requiring installation of a permanent PM, in which the estimated proportion of contractions imposed by the stimulator exceeds 40%, implantation of PM using the techniques of more physiological activation of the ventricles (stimulation of the His bundle, resynchronization therapy, etc.). This approach is associated with a lower risk of CHF progression than standard right ventricular stimulation [5].

In this clinical case, the patient was implanted the DDDR pacing mode. Also, after implantation of cardiac pacemaker the symptoms were not completely controlled. The result of the treatment led to the worsening of HF. Using the example of a clinical case, the question of the benefits of choosing resynchronization therapy in patients with CHF reviewed and the need for constant outpatient monitoring and timely examination and correction of heart failure treatment was shown.

Pacemaker implantation requires not only more frequent monitoring of the parameters of pacemaker, but also adequate drug therapy, especially in patients with an extended QRS interval.

To prolong patient's life, it's very important to establish a timely diagnosis and prescribe appropriate therapy.

**Ключові слова:** серцева недостатність, кардіостимуляція, кардіальна ресинхронізуюча терапія, електрокардіографія, медикаментозна терапія.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker et al. *Eur. Heart. J.* 2016. Vol. 37 (27). P. 2129–2200.
2. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial / D. O. Martin, B. Lemke, D. Bimie et al. *Heart Rhythm.* 2012. Vol. 9. P. 1807–1814.
3. Liang Y., Pan W., Su Y., Ge J. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic

heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 108. P. 1160–1165.

4. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standart methods / P. Ritter, P. P. Delnoy, L. Padeletti et al. *Europace.* 2012. Vol. 14. P. 1324–1333.

5. ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients with Bradycardia and Cardiac Conduction Delay / M. Fred, F. M. Kusumoto, H. Mark et al. *J. Am. College of Cardiology.* 2018. Vol. 10. P. 1016–1044.

6. REVERSE (Resynchronization reverses Remodeling in Systolic left ventricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms / C. Linde, W. T. Abraham, M. R. Gold et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. P. 1834–1843.

7. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure / W. T. Abraham, W. G. Fisher, A. L. Smith et al. *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 1845–1853.

8. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure / J. G. Cleland, J. C. Daubert, E. Erdmann et al. *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 1539–1549.

9. Effect of biventricular pacing on ventricular repolarization and functional indices in patients with heart failure: lack of association with arrhythmic events / P. Dilaveris, G. Giannopoulos, A. Synetos et al. *Europace.* 2009. Vol. 11 (6). P. 741-750.

10. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials / I. Sipahi, J. C. Chou, M. Hyden et al. *Am. Heart. J.* 2012. Vol. 163. P. 260–267.

#### REFERENCES

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart. J.* 2016; 37 (27): 2129-2200.
2. Martin D.O., Lemke B., Bimie D. et al. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm.* 2012; 9: 1807-1814.
3. Liang Y., Pan W., Su Y., Ge J. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108: 1160-1165.
4. Ritter P., Delnoy P.P., Padeletti L. et al. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standart methods. *Europace.* 2012; 14: 1324-1333.
5. Fred M., Kusumoto F.M., Mark H. et al. ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients with Bradycardia and Cardiac Conduction Delay. *J. Am. College of Cardiology* 2018; 10: 1016-1044.





6. Linde C., Abraham W.T., Gold M.R. et al. REVERSE (Resynchronization reverses Remodeling in Systolic left ventricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1834-1843.

7. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1845-1853.

8. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity

and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1539-1549.

9. Dilaveris P., Giannopoulos G., Synetos A. et al. Effect of biventricular pacing on ventricular repolarization and functional indices in patients with heart failure: lack of association with arrhythmic events. *Europace.* 2009; 11 (6): 741-750.

10. Sipahi I., Chou J.C., Hyden M. et al. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. Heart. J.* 2012; 163: 260-267.

Submitted 22.04.2018

Reviewer prof. Yu. I. Karpenko,  
date of review 22.04.2019

УДК 616.832-004.21

О. Д. Шульга

## СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПАЦІЄНТІВ З РАННІМ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

Волинська обласна клінічна лікарня, Луцьк, Україна

УДК 616.832-004.21

О. Д. Шульга

### СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ

Волинская областная клиническая больница, Луцк, Украина

Цель работы — оценить объем атрофии головного мозга у пациентов с ранним рассеянным склерозом (РС) по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Исследование включало 25 пациентов с ранним РС и 29 здоровых людей (соотношение 1 : 1,16). У пациентов с ранним РС среднее время от клинически изолированного синдрома составило (11,71±1,80) мес. Средний возраст пациентов с ранним РС — (32,90±8,64) лет, в группе контроля — (36,70±2,39) лет. В обеих группах преобладали женщины: в группе раннего РС было 19 (76 %) женщин, в группе контроля — 18 (62 %). На этапе раннего РС атрофические изменения происходят преимущественно в сером веществе головного мозга. Наиболее чувствительными являются индексы срединных структур головного мозга, ширина боковых и III желудочка, а также желудочковый темпоральный индекс.

**Ключевые слова:** ранний рассеянный склероз, атрофия, структурные изменения.

UDC 616.832-004.21

O. D. Shulga

### STRUCTURAL CHANGES IN THE BRAIN IN PATIENTS WITH EARLY MULTIPLE SCLEROSIS

Volyn Regional Clinical Hospital, Lutsk, Ukraine

**Objective.** Multiple sclerosis (MS) is a progressive chronic disease that affects young adults and causes long-term medical and economic costs. One of the factors for the prognosis of MS is the atrophy of white and gray matter of the brain. Studies have shown that atrophic changes in the brain are already present in patients at the stage of a clinically isolated syndrome. Data about structural changes in early MS are limited.

The **purpose** of the work was to evaluate the amount of brain atrophy in patients with early multiple sclerosis compared with the control group of healthy individuals.

**Materials and methods.** An observational, transverse, controlled study of patients with early MS was performed. To evaluate atrophic processes, 23 linear parameters were measured for each patient and healthy volunteers, and 14 indices for each MRI were calculated.

**Results.** The study included 25 patients with early PC and 29 healthy controls (ratio 1 : 1.16). In patients with early MS, the mean time from clinically isolated syndrome was (11.71±1.80) months. The average age of patients with early PC was (32.90±8.64) years; in the control group — (36.70±2.39) years. In both groups, women were prevalent: 19 (76%) women in the early PC, 18 (62%) in the control group. The total score on the EDSS scale at the time of the early PC was (2.91±0.80) points.

**Conclusions.** Atrophic changes in the brain are present at an early stage of multiple sclerosis. Atrophic changes occur predominantly in the gray matter of the brain. The most sensitive are the indices of the median structures of the brain, the width of the lateral and the third ventricle, as well as the ventricular temporal index.

**Key words:** early multiple sclerosis, atrophy, structural changes.



Розсіяний склероз (РС) є прогресуючим хронічним захворюванням, що уражає молодих дорослих і спричинює довгострокові медичні та економічні витрати [1–3]. Також РС є провідною причиною не-травматичної інвалідності серед осіб молодого віку [2], найпоширенішою причиною використання інвалідних візків у осіб віком 18–64 роки, третьою причиною всіх паралічів (після інсульту й ушкодження спинного мозку) в усіх вікових групах [1]. Проблема РС надзвичайно актуальна для України, адже на РС страждає більше 20 тис. дорослих українців [3].

Уже на ранніх стадіях РС суттєво знижує якість життя пацієнтів, їхню повсякденну активність і можливості. Однак не фізична, а саме когнітивна неспроможність є основною причиною втрати працездатності у пацієнтів з РС [1].

Одним з факторів прогнозу перебігу РС є атрофія білої та сірої речовин головного мозку [1]. Так, у здорових дорослих з віком атрофія мозку становить 0,1–0,5 % щороку [4], тимчасом як у пацієнтів з РС — 0,5–1,35 % на рік [4; 5]. Проведені дослідження свідчать, що атрофічні зміни головного мозку наявні у пацієнтів уже на етапі клінічно ізольованого синдрому (KIC) [6].

Дослідження донорського головного мозку з'ясували, що у померлих осіб з РС кількість нейронів на 39 % нижча, ніж у людей без РС, внаслідок ушкодження нервових волокон трактив і подальшої ретроградної та антероградної дегенерації нейронів [7; 8].

Наявні обмежені дані щодо атрофічних змін на етапі раннього РС.

**Мета роботи** — оцінити обсяг атрофії головного мозку у пацієнтів з раннім розсіяним склерозом у порівнянні з контрольною групою здорових осіб.

### **Матеріали та методи дослідження**

Це дослідження проводиться вперше в Україні і є обсерваційним, поперечним, контрольованим дослідженням пацієнтів з раннім РС. У дослідження залучалися пацієнти, які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні з діагнозом розсіяного склерозу в період з 01.03.2013 по 01.03.2018 рр.

У дослідження включали пацієнтів віком після 18 років з діагнозом РС відповідно до критеріїв McDonald (2010) з поправкою Polman [9]. Об'єктивне обстеження та сканування проводилося до прийому курсу внутрішньовенного введення метилпреднізолону. У дослідження залучалися пацієнти без будь-яких інших неврологічних, психічних захворювань або будь-яких інших захворювань, що спричиняють вогнища в головному мозку, а також без алкогольної або наркотичної залежності. Враховуючи проведення сканування головного мозку, в дослідження включалися пацієнти з відсутністю клаустрофобії. Усі пацієнти підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Контрольна група склалася зі здорових осіб (n=29), які відповідали критеріям включення у дослідження. Протокол магнітно-резонансної томографії (МРТ) для групи контролю був ідентичним.

Неврологічне обстеження проводилося за шкалою Expanded Disability Status Scale

(EDSS) одним сертифікованим спеціалістом.

Магнітно-резонансну томографію головного мозку проводили на 1,5 Т сканері Toshiba Titan Octave з використанням таких режимів: T1W, T2W, FLAIR в аксіальній, сагітальній та коронарній проекціях. Для оцінки атрофічних процесів кожному пацієнту та здоровим добровольцям проводили вимірювання 23 лінійних параметрів. Обчислено 14 індексів для кожної МРТ, а саме індекс мозолистого тіла, ширина бокових шлуночків (правий і лівий), ширина III шлуночка, індекс фронтальної атрофії, бікаудальний індекс, індекс серединних структур, індекс Еванса, індекс Гукмана, шлуночковий парієтоокципітальний індекс та шлуночковий темпоральний індекс [10–14]. Для проведення лінійних вимірів використовувалася програма RadiAnt DICOM Viewer, що є у вільному доступі в мережі (<https://www.radiantviewer.com/>).

Індекс мозолистого тіла вимірювали в сагітальній проекції (у режимі T1W) за допомогою малювання прямої лінії в найбільшому передньозадньому діаметрі мозолистого тіла і перпендикулярно до його середньої лінії завдяки точкам a, b і c. Передній (aa'), задній (bb') та середній (cc') сегменти CC були виміряні та нормалізовані до найбільшого передньозаднього діаметра (ab). Формула розрахунку індексу мозолистого тіла (CCI):

$$CCI = \frac{aa' + bb' + cc'}{ab}$$

Індекс фронтальної атрофії вимірювали в аксіальній проекції як відношення максимальної відстані між задніми рогами бокових шлуночків до мак-



симальної відстані між передніми рогами бокових шлуночків. Індекс Еванса вимірювали в аксіальній проекції як відношення максимальної відстані між передніми рогами бокових шлуночків до максимальної відстані між дистальними відділами мозку. Індекс Гукмана визначали в аксіальній проекції як суму максимальної відстані між передніми рогами бокових шлуночків і мінімальної відстані між хвостатими ядрами. Бікаудатний індекс вимірювали в аксіальній проекції як відношення мінімальної відстані між хвостатими ядрами до максимальної відстані між латеральними точками мозку на цьому ж рівні. Шлуночковий парієтоокципітальний індекс (правий і лівий) вимірювали в аксіальній площині як відношення максимальної ширини потиличних рогів у передсерді до максимальної ширини внутрішніх меж черепа на тому ж рівні. Шлуночковий темпоральний індекс (правий і лівий) вимірюється в аксіальній площині — це відношення максимальної ширини скроневих рогів на рівні максимальної опук-

лості гіпокампа і максимальної ширини внутрішньої межі черепа на тому ж рівні.

Статистичний аналіз здійснено за допомогою програми Microsoft Excel, SPSS for Windows, використані стандартні описові статистики. Для аналізу категоріальних даних використовували  $\chi^2$ -квадрат Пірсона. Статистично значущими вважали результати на рівні  $p < 0,05$ .

Дослідження схвалено Комісією з питань етики при Волинській обласній клінічній лікарні.

### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження включало 25 пацієнтів з раннім РС і 29 здорових осіб контрольної групи (співвідношення 1 : 1,16). У пацієнтів з раннім РС середній час від КІС становив ( $11,71 \pm 1,80$ ) міс. Середній вік пацієнтів з раннім РС ( $32,90 \pm 8,64$ ) року; у групі контролю — ( $36,70 \pm 2,39$ ) року. В обох групах переважали жінки: у групі раннього РС було 19 (76 %) жінок, у групі контролю — 18 (62 %). За шкалою EDSS, кількість ба-

лів за функціональними шкалами була такою: очна — ( $0,90 \pm 1,18$ ) бала, стовбурова — ( $0,76 \pm 0,85$ ) бала, пірамідна — ( $1,73 \pm 0,82$ ) бала, мозочкова — ( $1,66 \pm 0,08$ ) бала, чутлива — ( $0,43 \pm 0,85$ ) бала, тазові розлади — ( $0,60 \pm 0,89$ ) бала, церебральні порушення — ( $0,20 \pm 0,48$ ) бала. Загальний бал за шкалою EDSS на момент раннього РС — ( $2,91 \pm 0,80$ ) бала. Проводили МРТ головного мозку протягом 7 днів від появи симптоматики та до прийому курсу глюкокортикоїдів.

Індекси атрофії на етапі раннього РС і в осіб контрольної групи представлені в табл. 1.

Відповідно до наших результатів, на етапі раннього РС атрофічні зміни відбуваються переважно у сірій речовині головного мозку. Найбільш чутливими є індекси серединних структур головного мозку, ширина бокових і III шлуночка, а також шлуночковий темпоральний індекс.

Отримані результати можуть бути використані практичними спеціалістами, громадськими організаціями для мотивації пацієнтів раннього ліку-

Таблиця 1

Індекси атрофії головного мозку в досліджуваних групах

Показник	Група раннього РС	Контроль	p
Індекс мозолистого тіла	0,40±0,07	0,44±0,09	0,32124
Індекс фронтальної атрофії	0,30±0,01	0,48±0,16	0,095362
Індекс серединних структур	0,18±0,01	0,15±0,09	0,041377*
Ширина правого рога бокового шлуночка, мм	3,98±0,43	3,02±0,23	0,027368*
Ширина лівого рога бокового шлуночка, мм	3,25±0,40	2,18±0,12	0,200227
Ширина III шлуночка, мм	5,37±0,43	3,49±0,19	0,00012**
Індекс Еванса	0,25±0,00	0,25±0,09	0,255845
Індекс Гукмана	0,41±0,02	0,47±0,14	0,304933
Бікаудатний індекс	0,13±0,01	0,13±0,01	0,42249
Шлуночковий парієтоокципітальний індекс правий	0,09±0,00	0,09±0,09	0,449401
Шлуночковий парієтоокципітальний індекс лівий	0,09±0,00	0,09±0,01	0,341721
Шлуночковий темпоральний індекс правий	0,08±0,01	0,07±0,01	0,002742*
Шлуночковий темпоральний індекс лівий	0,08±0,00	0,07±0,01	0,18717

Примітка. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .





вання РС, а також для планування й оптимізації медичної допомоги хворим з раннім РС.

## Висновки

1. Атрофічні зміни головно-го мозку наявні на ранньому етапі розсіяного склерозу.

2. Найбільш чутливими в оцінці атрофії головного мозку у пацієнтів з ранім РС є ширина третього та бокових шлуночків, індекс серединних структур головного мозку та шлуночковий темпоральний індекс.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** ранній розсіяний склероз, атрофія, структурні зміни.

## ЛІТЕРАТУРА

- Giovannoni, Gavin et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016. Vol. 9. P. S5–S48. doi.org/10.1016/j.msard.2016.07.003
- Multiple Sclerosis International Federation, 2013h. Atlas of MS Database Data Export: Number of People with MS, 2013. Multiple Sclerosis International Federation. URL: <http://www.atlasofms.org?>
- Міщенко Т. С., Шульга О. Д., Бобрик Н. В., Шульга Л. А. Розсіяний склероз: глобальні перспективи. *Український медичний часопис*. 2014. № 3. С. 84–87.
- 10–13 September 2014b. / Including threshold rates of brain volume loss in the definition of disease activity-free in multiple sclerosis using fingolimod phase 3 data / N. De Stefano, T. Sprenger, M. S. Freedman et al. In: Proceedings of Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. Boston, MA, USA. URL: <http://www.abstractstosubmit.com/msboston2014/eposter/main.php?do1/4YToyOntzOjU6Im1vZHVsljtzOjY6ImRldGFpbCI7czo4OiJkb2N1bWVudCI7aTo3NzQ7fQ1/4 1/4&1/4>
- Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis / N. De Stefano, M. L. Stromillo, A. Giorgio et al. *J. Neurol. Neurosurg.* 2016 Jan. Vol. 87. P. 93–99. doi: 10.1136/jnnp-2014-309903
- Шульга О. Д. Клінічно ізольований синдром розсіяного склерозу: клініко-параклінічні особливості. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, № 1. С. 161–165. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs\\_2019\\_4\\_1\\_24](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2019_4_1_24)
- Neuronal loss, demyelination and volume change in the multiple sclerosis neocortex / D. Carassiti, D. R. Altmann, N. Petrova et al. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2017. doi: 10.1111/nan.12405
- A combined post-mortem magnetic resonance imaging and quantitative histological study of multiple sclerosis pathology / J. Kolasinski, C. J. Stagg, S. A. Chance et al. *Brain*. 2012. Vol. 135. P. 2938–2951. doi: 10.1093/brain/aws242
- Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / C. H. Polman, S. C. Reingold, B. Banwell et al. *Annals of Neurology*. 2011. Vol. 69. Iss. 2. P. 292–302. doi: 10.1002/ana.22366
- Figueira F., Santos V., Figueira G., Silva A. A practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arg Neuropsiquiatr*. 2007. Vol. 65 (4-A). P. 931–935.
- Composite Marker of Cognitive Dysfunction and Brain Atrophy is Highly Accurate in Discriminating Between Relapsing-Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis. Medical Science Monitor? / R. Kizlaitienandedot, G. Kaubrys, N. Giedraitienandedot et al. *International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017. Vol. 23. P. 588–597. doi: 10.12659/MSM.903234.
- Menendez M., Arias-Carrión O. Indices of Regional Brain Atrophy: Formulae and Nomenclature / A. Muacevic, J. R. Adler, eds. *Cureus*. 2015. № 7 (8). P. e295. doi: 10.7759/cureus.295.
- Missori P., Currà A. Progressive Cognitive Impairment Evolving to Dementia Parallels Parieto-Occipital and Temporal Enlargement in Idiopathic Chronic Hydrocephalus: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Neurology*. 2015. № 6. P. 15. doi: 10.3389/fneur.2015.00015
- Naud A., Schmitt E., Wirth M., Hascoet J.-M. Determinants of Indices of Cerebral Volume in Former Very Premature Infants at Term Equivalent Age / U. Simeoni, ed. *PLoS ONE*. 2017. № 12 (1). P. e0170797. doi: 10.1371/journal.pone.0170797.

## REFERENCES

- Giovannoni, Gavin et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016; 9: S5–S48. doi.org/10.1016/j.msard.2016.07.003
- Multiple Sclerosis International Federation, 2013h. Atlas of MS Database Data Export: Number of People with MS, 2013. Multiple Sclerosis International Federation. <http://www.atlasofms.org?>
- Mishchenko T.S., Shulga O.D., Bobryk N.V., Shulga L.A. Multiple sclerosis: global perspectives. *Ukrayinskyi medychnyy chasopys* 2014; 3: 84–87.
- De Stefano N., Sprenger T., Freedman M.S., Cree B.A.C., Sormani M.P., Haring D.A. et al. 10–13 September 2014b. / Including threshold rates of brain volume loss in the definition of disease activity-free in multiple sclerosis using fingolimod phase 3 data. In: Proceedings of Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. Boston, MA, USA. <http://www.abstractstosubmit.com/msboston2014/eposter/main.php?do1/4YToyOntzOjU6Im1vZHVsljtzOjY6ImRldGFpbCI7czo4OiJkb2N1bWVudCI7aTo3NzQ7fQ1/4 1/4&1/4>
- De Stefano N., Stromillo M.L., Giorgio A., Bartolozzi M.L., Battaglini M., Baldini M. et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2016 Jan; 87, 93–99. doi: 10.1136/jnnp-2014-309903
- Shulga O.D. Clinical isolated syndrome of multiple sclerosis: clinical-paralinal features. *Ukrayinskyi Zhurnal Medytsyny, biologii ta sportu* 2019; 4 (1): 161–165. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs\\_2019\\_4\\_1\\_24](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2019_4_1_24)
- Carassiti D., Altmann D.R., Petrova N. et al. Neuronal loss, demyelination and volume change in the multiple sclerosis neocortex. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2017. doi: 10.1111/nan.12405
- Kolasinski J., Stagg C.J., Chance S.A. et al. A combined post-mortem magnetic resonance imaging and quantitative histological study of multiple sclerosis pathology. *Brain* 2012; 135: 2938–51. doi: 10.1093/brain/aws242
- Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A.,





Filippi M. et. al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011; 69, Issue 2: 292-302. doi: 10.1002/ana.22366

10. Figueira F., Santos V., Figueira G., Silva A. A practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arg Neuropsiquiatr* 2007; 65 (4-A): 931-935.

11. Kizlaitienandedot R., Kaubrys G., Giedraitienandedot N. et al. Composite Marker of Cognitive Dysfunction and Brain Atrophy is Highly Accurate in Discriminating Between Relapsing-Remitting and Secondary Progressive Multi-

ple Sclerosis. *Medical Science Monitor? International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017; 23: 588-597. doi: 10.12659/MSM.903234.

12. Menendez M., Arias-Carrión O. Indices of Regional Brain Atrophy: Formulae and Nomenclature / A. Muacevic, J.R. Adler, eds. *Cureus* 2015; 7 (8): e295. doi: 10.7759/cureus.295.

13. Missori P., Curra A. Progressive Cognitive Impairment Evolving to Dementia Parallels Parieto-Occipital and Temporal Enlargement in Idiopathic Chronic Hydrocephalus: A Retrospec-

tive Cohort Study. *Frontiers in Neurology* 2015; 6: 15. doi: 10.3389/fneur.2015.00015

14. Naud A., Schmitt E., Wirth M., Hascoet J.-M. Determinants of Indices of Cerebral Volume in Former Very Premature Infants at Term Equivalent Age. Simeoni U, ed. *PLoS ONE*. 2017; 12 (1): e0170797. doi: 10.1371/journal.pone.0170797.

Надійшла до редакції 22.04.2019

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Т. М. Муратова,  
дата рецензії 16.05.2019

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 612.4+612.647:615.015.3

Н. Ю. Селюкова<sup>1, 2</sup>, С. П. Кустова<sup>1</sup>, М. О. Бойко<sup>1</sup>,  
Н. М. Бречка<sup>1</sup>, Є. М. Коренева<sup>1</sup>, К. В. Місюра<sup>1</sup>

## ПЛАЦЕНТАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ: СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ЗАСОБИ РАНЬОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ЇЇ НАСЛІДКІВ

<sup>1</sup> ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського  
НАМН України», Харків, Україна,

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 612.4+612.647:615.015.3

Н. Ю. Селюкова<sup>1, 2</sup>, С. П. Кустова<sup>1</sup>, М. А. Бойко<sup>1</sup>, Н. М. Бречка<sup>1</sup>, Е. М. Коренева<sup>1</sup>, К. В. Мисюра<sup>1</sup>  
**ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМИ И СРЕДСТВА РАННЕЙ  
ПРОФИЛАКТИКИ ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЙ**

<sup>1</sup> ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,  
Харьков, Украина,

<sup>2</sup> Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Неблагоприятная демографическая ситуация в Украине за последние десятилетия связана с ухудшением репродуктивного здоровья населения, увеличением количества патологических беременностей и родов. Одной из причин этого является развитие у 30–70 % беременных плацентарной дисфункции (ПД), которая, в свою очередь, обуславливает репродуктивные нарушения у детей, рожденных от такой беременности, что еще более усугубляет демографическую ситуацию. В ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» проведено комплексное экспериментальное исследование по детализации различных аспектов патогенеза репродуктивных нарушений у взрослых особей, рожденных от беременности, осложненной ПД. На основе полученных результатов разработана новая фармацевтическая композиция для ранней профилактики нарушений, содержащая нефетотоксичные активные фармацевтические ингредиенты из групп базовой терапии ПД, а именно: аминокислоты, витамины и сосудорасширяющие средства.

**Ключевые слова:** плацентарная дисфункция, репродуктивная функция, потомки.

UDC 612.4+612.647:615.015.3

N. Yu. Seliukova<sup>1, 2</sup>, S. P. Kustova<sup>1</sup>, M. O. Boyko<sup>1</sup>, N. M. Brechka<sup>1</sup>, Ye. M. Koreneva<sup>1</sup>, K. V. Misyura<sup>1</sup>  
**PLACENTAR INSUFFICIENCY: STATE OF PROBLEM AND EARLY PROPHYLACTIC EFFECTS**

<sup>1</sup> SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine", Kharkiv,  
Ukraine,

<sup>2</sup> National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

Over the past decade's adverse demographic situation in Ukraine population associated with the deterioration of the reproductive health. There are infertility and somatic diseases of the adult population in the first place; secondly, it's an unfavorable progress of pregnancy (exacerbation of somatic diseases of the pregnant women, the impact of negative environmental factors, miscarriages, congenital abnormalities and placental dysfunction (PD)) which leads to the birth of children with a probable imbalance in functioning of organs and systems.

Somatic diseases of children born from mothers with PD (cardiovascular, respiratory, nervous, immune systems, etc.) it have been shown on the experiment and clinic data already. However, there is less analysis devoted to the functioning of the reproductive system of such children for today. This is the purpose of our research in the future. All diseases imply the treatment of patients; however, it should be not harm to the unborn child.

These characteristics have gravidoprotectors, these are drugs that affect the placental complex. At SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine", the pharmaceutical composition which contains active pharmaceutical ingredients (amino and dicarboxylic acids, vitamins and vasodilators) for the prevention of the PD effects on the reproductive system of adult offspring has been developed.

**Key words:** placental dysfunction, reproductive function, descendants.



Демографічна ситуація в країні — інтегральний показник стану здоров'я її мешканців [1]. В Україні проблема відтворення населення є вкрай актуальною: кілька останніх десятиріч відсоток загальної смертності стабільно перевищує показники народжуваності [2; 3]. Основними причинами цього є високий рівень безплідності у жінок і чоловіків, який, за даними ВООЗ, становить 10–30 %, і значна кількість переривання вагітності, у тому числі з причини розвитку плацентарної дисфункції (ПД) [4]. Сьогодні ПД спостерігається у 35–70 % вагітних жінок [5]. Основними причинами розвитку ПД є соматичні та інфекційні захворювання жінки, у тому числі ендокринні, неконтрольоване використання нею гормональних контрацептивів, інших лікарських засобів перед зачаттям або у першому триместрі вагітності, паління, стрес тощо [6–9]. Останніми роками значно збільшилася кількість повідомлень, що розвиток ПД має зв'язок із деякими санітарно-гігієнічними показниками довкілля та накопиченням у біосередовищі ксенобіотиків. Під час широких популяційно-територіальних досліджень виділені пріоритетні фактори забруднення, які спричинюють суттєві морфофункціональні порушення плаценти [9; 10]. Доведено, що в сучасному світі більшість випадків розвитку ПД зумовлено токсичним впливом не однієї речовини, а результатом комбінованої дії різних хімічних сполук (їхні суміші, «коктейль»), при цьому концентрація кожної з яких може не виходити за межі допустимих і нешкідливих показників [11; 12].

Відомо, що від стану плаценти значною мірою залежить взаємозв'язок між маті-

рю і плодом протягом усього гестаційного періоду: фето-плацентарний комплекс (ФПК) утворює єдину функціональну систему, яка забезпечує необхідні умови для розвитку плода [13; 14]. Саме порушення газообміну, гормональної функції ФПК, транспорту поживних речовин та інші розлади при патологічному стані плаценти зумовлюють розвиток внутрішньоутробної гіпоксії плода, затримку його росту та розвитку, несприятливі перинатальні наслідки [11; 15; 16].

Сьогодні загально визнано, що патогенез ПД визначається як морфологічними змінами в плаценті, так і розладами її функції. Морфологічним субстратом плацентарної недостатності є зміни, пов'язані з порушенням імплантації та плацентації, у патогенезі яких виділяють кілька взаємопов'язаних механізмів: недостатність інвазії цитотрофобласта; патологічні зміни матково-плацентарного кровообігу; порушення фетоплацентарного кровотоку; незрілість ворсинчастого дерева; зниження компенсаторно-приспосовних механізмів ФПК; ушкодження плацентарного бар'єру з ураженням його проникності; метаболическі порушення, зміна рівня материнських і плодових факторів росту [12; 17–20]. Залежно від патологічного фактора, який зумовлює ПД, недостатність функції плаценти, переважають різні морфологічні зміни [4; 11]. У результаті морфологічних змін первинно виникають гемодинамічні зрушення в плаценті, порушується її трофічна функція, пізніше змінюється газообмін на рівні плацентарного бар'єру [9], порушується синтез гормонів фето-плацентарної системи (естрогенів, прогестерону, плацентарного лактогену та ін.) [12; 13].

Однак багато аспектів патогенезу матково-плацентарно-плодового кровообігу при різних патологічних станах плода залишаються ще недостатньо з'ясованими і потребують подальшого вивчення.

Основними наслідками ПД є мертвонароджуваність, вроджені вади розвитку дитини, перинатальні ураження (гіпоксично-травматичні ушкодження центральної нервової системи та порушення мозкового кровообігу), різноманітні фізичні й розумові розлади, підвищення соматичної та інфекційної захворюваності на першому році життя, розвиток низки патологічних станів, які будуть впливати в подальшому на загальний стан здоров'я немовлят у дорослому віці [12; 14; 18; 21–23].

Загально визнано, що віддалені наслідки впливу тих чи інших факторів під час вагітності можуть проявитися через десятиріччя після народження, а їхній ефект буде настільки сильним, що його неможливо уявити і спрогнозувати [8; 9]. Дослідження, які були проведені останніми роками, довели, що ПД може бути причиною розвитку у дитини в дорослому віці артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, метаболічного синдрому, патологій, пов'язаних із функціонуванням імунної системи, зумовлює патологічні зміни у фетальних органах і тканинах [24–26].

Значущим для визначення проблеми патологічного впливу ПД на стан репродуктивної системи плодів є той факт, що зміни у структурі статевих органів спостерігаються переважно серед плодів, народжених живими, а серед абортіваних плодів не відзначено ізолюваних вад розвитку статевих органів [26]. Тому цілком зрозуміло, що нині, коли в Україні до



70 % вагітностей тою чи іншою мірою ускладнені ПД, існує велика кількість пацієнтів різного віку з репродуктивними розладами, виникненню яких можна запобігти ще до їхнього народження. Це зумовлює актуальність досліджень щодо уточнення особливостей функціонування репродуктивної системи дорослих нащадків обох статей, народжених від матерів з ПД, їхній зв'язок із морфофункціональними порушеннями плаценти. Результати таких досліджень дадуть змогу визначити шляхи профілактики таких порушень, а значить, покращити демографічну ситуацію в країні.

Сучасні повідомлення, присвячені цій проблемі, стосуються переважно впливу ПД на репродуктивний стан дівчат, народжених від вагітності, ускладненої ПД. Так, показано, що структура їхніх яєчників відповідає гіпопластичному типу, що свідчить про низьку функціональну активність фетальних гонад, що, у свою чергу, може стати причиною порушень гермінативної функції жіночого організму [26]. Роботи щодо статевих розладів у дорослих нащадків, народжених від матерів з ПД, поодинокі та суперечливі.

Тому в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» проведено комплексне експериментальне дослідження, у результаті якого розроблені методичні підходи до проведення експериментальних досліджень щодо даної проблеми. Результати її дали змогу розробити нову фармацевтичну композицію для ранньої профілактики репродуктивних порушень, викликаних ПД.

Слід зазначити, що сьогодні в світі основною ланкою в нормалізації функції плаценти

вважається поліпшення матково-плацентарного кровотоку, яке досягається застосуванням комплексу судинорозширювальних засобів або препаратів, які розслаблюють матку, у поєднанні із заходами, спрямованими на нормалізацію мікроциркуляції та реологічних властивостей крові. До найбільш розповсюджених діючих речовин цієї фармакотерапевтичної групи належать дипіридабол, пентоксифілін, актовегін і гепарин [27; 28]. При комплексній терапії ПД використовують включення до схем терапії засобів, що поліпшують газообмін і метаболізм у плаценті, у першу чергу, це препарати амінокислот — аргініну, карнітину, фосфоліпідів, наприклад: есенціале, комплексів вітамінів та мінералів ( $\alpha$ -токоферолу ацетат, фолієвої кислоти, групи В, магній), антиоксидантів — тіотриазолін, кислота янтарна тощо [27–29].

У цілому слід зазначити, що лікування ПД у вагітних жінок має етіопатогенетичний характер. Так, зазвичай, є базова терапія, яка враховує призначення препаратів із вищеперерахованих груп із додаванням конкретного засобу, дія якого спрямована на усунення того чинника, що сприяє розвитку цього захворювання, або супутніх патологічних станів. Саме останнє є важливим пріоритетним напрямом первинної профілактики. Як експериментальні дослідження, так і практичне використання препаратів у клініці свідчать про те, що їх призначають окремо один від одного у межах комплексного лікування на різних етапах вагітності або до неї.

Одночасний прийом великої кількості лікарських препаратів, навіть у терапевтичних дозах, має низку різних недо-

ліків: якщо це стосується терапевтичного ефекту — є можливість розвитку багатьох побічних ефектів, із позицій економії — купівля монопрепаратів може серйозно «вдарити по кишені», а також з точки зору зручності. Тому для лікування ПД обґрунтованим є використання одного-єдиного препарату, що об'єднує в одній лікарській формі всі необхідні активні фармацевтичні інгредієнти (метаболітні або метаболітотропні) у збалансованій кількості, які можуть впливати на кілька ланок патогенезу та мають мінімальну кількість побічних ефектів. Цим вимогам повною мірою відповідають гравідопротектори — група лікарських препаратів, які «захищають» вагітність, зменшують вплив несприятливих екзо- і ендогенних факторів на організм вагітної та забезпечують нормальний її перебіг. Фармакологічні властивості гравідопротекторів включають наявність антиоксидантної, антигіпоксичної, токолітичної, ендотелійпротекторної та антиагрегантної дії [30].

Однак на фармацевтичному ринку асортимент гравідопротекторів, які б поєднували всі вищеперераховані властивості, обмежений. Тому пошук гравідопротекторів, які б містили вищезначені властивості й мали сприятливе співвідношення якості/ризик лікарського засобу, відповідали усім вимогам, є актуальним завданням репродуктивної фармакології.

Для розв'язання цієї проблеми у ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» на основі проведеного комплексного експериментального дослідження щодо різних аспектів патогенезу репродуктивних порушень унаслідок ПД





розроблена і пропонується нова фармацевтична композиція, яка містить нефетотоксичні активні фармацевтичні інгредієнти із груп базової терапії ПД, а саме: аміно- і дикарбонові кислоти, вітаміни та судинорозширювальні засоби. Вивчення властивостей цієї композиції стосовно безпосередньо перинатального періоду та впливу на подальший соматостатевий розвиток народжених після її застосування може бути патогенетичним підґрунтям для розробки нового класу гравідопротекторів комплексної природи, які сприятимуть не тільки корекції ПД, а й матимуть профілактичне значення щодо збереження репродуктивного статусу у дорослому віці.

Таким чином, здійснення даного комплексного дослідження дасть можливість уточнити механізми розвитку репродуктивної системи дорослих нащадків обох статей, народжених від матерів з ПД. Цей аспект роботи має велике практичне значення через можливість прогнозування та профілактичну дію, тому вважали за необхідне провести відповідні дослідження.

## Висновки

1. Плацентарна дисфункція — це патологія, яка значною мірою зумовлює розвиток соматичних розладів у дорослому віці, у тому числі репродуктивних порушень.

2. Науковцями ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» проведено комплексне експериментальне дослідження щодо деталізації різних аспектів патогенезу репродуктивних порушень у дорослих особин, народжених від вагітності, ускладненої ПД, та на основі отриманих результа-

тів розроблена нова фармацевтична композиція для ранньої профілактики вищезазначених порушень.

**Ключові слова:** плацентарна дисфункція, репродуктивна функція, нащадки.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ковальчук А. Ю. Характеристика соціально-демографічної ситуації та соціально значущих захворювань в Україні. *Український медичний часопис*. 2014. № 1 (99). С. 29–33.

2. Державна статистична служба України. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/>

3. Устінов О. В. Слухання з проблем репродуктивного здоров'я. 2015. URL: <http://rada.gov.ua/>

4. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clinical medicine insights. Pediatrics*. 2016. Vol. 10. P. 67–83. doi: 10.4137/CMPed.S40070.

5. Макаренко М. В. Місце та роль фетоплацентарної системи у розвитку синдрому затримки росту плода: дис. д-ра мед. наук: 14.01.01. Харків, 2015.

6. Ліки як джерело підвищення ризику репродуктивних розладів / А. М. Сердюк, О. І. Тимченко, О. В. Линчак та ін. *Журн. АМН України*. 2009. Т. 15, № 1. С. 146–155.

7. Горіна О. В., Галаган В. О., Тимченко О. І., Кривич І. П. Ендокринні захворювання як чинник ризику виникнення вродженої патології, спонтанних викиднів та непліддя. *Вісник організації охорони здоров'я*. 2003. № 3. С. 11–14.

8. Psychosocial stress during pregnancy is related to adverse birth outcomes: results from a large multiethnic community based birth cohort / E. M. Loomans, A. E. van Dijk, T. G. Vrijkotte et al. *Eur. J. Public Health*. 2013. Vol. 23, Is. 3. P. 485.

9. Vieten C., Astin J. Effects of a mindfulness-based intervention during pregnancy on prenatal stress and mood: Results of a pilot study. *Arch. Womens Ment Health*. 2008. № 11. P. 67–74.

10. Figueras F., Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2017. Vol. 38. P. 48–58. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006.

11. Генетичні процеси у популяціях: можливості адаптації населення до умов довкілля / О. І. Тимченко,

О. В. Процюк, Е. М. Омельченко та ін. *Environ. Health*. 2014. № 3. С. 4–10.

12. Стрижаков А. Н., Тимохина Т. Ф., Баев О. Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика и лечение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010. Т. 2, № 2. С. 53–64.

13. Яковлева Е. А., Демина О. В., Бабаджанян Е. Н., Яковенко Е. А. Плацентарная дисфункция. *Міжнародний медичний журнал*. 2017. № 2. С. 47–51.

14. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact / A. Malhotra, B. J. Allison, M. Castillo-Melendez et al. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. P. 55. doi: 10.3389/fendo.2019.00055.

15. Murphy V. E., Smith R., Giles W. B., Clifton V. L. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocrine Rev*. 2006. Vol. 27. P. 141–169. doi: 10.1210/er.2005-0011.

16. Стасенко Т. Здоров'я дітей — завдання всієї медичної спільноти. *Український медичний часопис*. 2016. Т. 3 (113).

17. Giussani D. A. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J. Physiol*. 2016. Vol. 594. P. 1215–1230. doi: 10.1113/JP271099.

18. Menendez-Castro C., Rascher W., Hartner A. Intrauterine growth restriction impact on cardiovascular diseases later in life. *Mol. Cell Pediatr*. 2018. Vol. 5. P. 4. doi: 10.1186/s40348-018-0082-5.

19. Кузьміна І. Ю., Кузьміна О. А. Роль системи гемостазу в патогенезі розвитку плацентарної дисфункції. *Міжнародний медичний журнал*. 2016. № 3. С. 29–31.

20. Дживелегова Г. Д., Шалина Р. І., Іонов Г. В. Роль нарушеній внутрисосудистого звена мікроциркуляції в патогенезі поздних токсикозів (нефропатія беремених, етіопатогенетические аспекты). *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007. Т. 1, № 2. С. 57–62.

21. Ціборовський О. М. Здоров'я населення і фактори ризику, що впливають на його стан, як об'єкт управління (огляд літератури). *Україна. Здоров'я нації*. 2015. № 2 (34). С. 13–19.

22. Мартишин О. О. Здоров'я наших дітей: про найголовніше від провідних педіатрів. *Український медичний часопис*. 2017. Т. 5 (121).

23. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency /



Y. Bekmukhambetov, A. Mamyrbayev, T. Dzharckenov et al. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016. Vol. 76 (4). P. 299–306. doi: 10.1111/aji.12544.

24. Системные нарушения гемодинамики при синдроме задержки роста плода как фактор риска гипоксически-ишемических поражений ЦНС и отклонений психомоторного развития детей / А. Н. Стрижаков, З. М. Мусаев, Т. Ф. Тимохина и др. *Акушерство и гинекология.* 2003. № 1. С. 11–16.

25. Макаров О. В., Волкова Е. В., Лысюк Е. Ю., Копылова Ю. В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. *Акушерство, гинекология, репродукция.* 2013. Т. 7, № 3. С. 13–19.

26. Куприянова Л. С. Патоморфологические особенности строения яичников плодов от матерей, беременность у которых протекала на фоне плацентарной дисфункции. *Запорізький медичний журнал.* 2014. № 5 (86). С. 78–81.

27. Dietary L-arginine supplementation enhances placental growth and reproductive performance in sows / K. Gao, Z. Jiang, Y. Lin et al. *Amino Acids.* 2012. Vol. 42, № 6. P. 2207–2214.

28. Хилькевич Е. Г., Языкова О. И. Витамины для беременных. *Медицинский совет.* 2017. № 2. С. 48–50.

29. Лабенська І. Б. Бурштинова кислота потенційний фармакофор при моделюванні нових біорегуляторів на основі азотовмісних гетероциклів. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2016. Т. 48, № 2. С. 3–14.

30. Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування плацентарної дисфункції: метод. рекомендації / ДФЦ МОЗ України; авт. Л. В. Яковлева, Г. В. Зайченко, А. Г. Ципкун та ін. Київ, 2009.

## REFERENCES

1. Koval'chuk A.Yu. Characteristics of the socio-demographic situation and socially significant diseases in Ukraine. *Ukr Med chasopys* 2014; 1 (99): 29–33.

2. The State Statistics Service of Ukraine. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/>

3. Ustinov O.V. Hearing on reproductive health issues. 2015. URL: <http://rada.gov.ua/>

4. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clinical*

*medicine insights of pediatrics* 2016; 10: 67–83. doi: 10.4137/CMPEd.S40070.

5. Makarenko M.V. Mistse ta rol' fetoplacentarnoi' systemy u rozvytku syndromu zatrymky rostu ploda [Place and role of the fetoplacental system in the development of fetal growth retardation syndrome]: thesis of doctor of medical sciences: 14.01.01. Kharkiv, 2015.

6. Serdyuk A.M., Tymchenko O.I., Lynchak O.V., Procyuk O.V., Pokanyevych T.M. Medications as a source of increased risk of reproductive disorders. *Zhurn. AMN Ukrainy* 2009; 15 (1): 146–155.

7. Gorina O.V., Galagan V.O., Tymchenko O.I., Kryvyh I.P. Endocrine diseases as a risk factor for congenital malformations, spontaneous miscarriages and infertility. *Visnyk organizatsii' okhorony zdorov'ya* 2003; 3: 11–14.

8. Loomans E.M., van Dijk A.E., Vrijotte T.G., van Eijsden M., Stronks K., Gemke R.J., Van den Bergh B.R. Psychosocial stress during pregnancy is related to adverse birth outcomes: results from a large multiethnic community based birth cohort. *Eur. J. Public Health* 2013; 23 (3): 485.

9. Vieten C., Astin J. Effects of a mindfulness-based intervention during pregnancy on prenatal stress and mood: Results of a pilot study. *Arch. Womens Ment Health* 2008; 11: 67–74.

10. Figueras F., Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol* 2017; 38: 48–58. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006.

11. Tymchenko O.I., Protsyuk O.V., Omel'chenko E.M., Lynchak O.V., Pokanyevych T.M., Mykytenko D.O., Kachko G.O., Kabanets T.M. Genetic processes in populations: the possibilities of adaptation of the population to environmental conditions. *Environ. Health* 2014; 3: 4–10.

12. Strizhakov A.H., Timokhina T.F., Baev O.R. Placental insufficiency: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2010; 2 (2): 53–64.

13. Yakovleva E.A., Demina O.V., Babadzhanyan E.N., Jakovenko E.A. Placental dysfunction. *Mizhnar. med. Zhurn.* 2017; 2: 47–51.

14. Malhotra A., Allison B.J., Castillo-Melendez M. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2019; 10: 55. doi: 10.3389/fendo.2019.00055.

15. Murphy V.E., Smith R., Giles W.B., Clifton V.L. Endocrine regulation

of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocrine Rev* 2006; 27: 141–169. doi: 10.1210/er.2005-0011.

16. Stasenko T. The health of children is a challenge for the entire medical community. *Ukr. med. chasopys* 2016; 3 (113).

17. Giussani D.A. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J. Physiol* 2016; 594: 1215–1230. doi: 10.1113/JP271099.

18. Menendez-Castro C., Rascher W., Hartner A. Intrauterine growth restriction — impact on cardiovascular diseases later in life. *Mol. Cell Pediatr* 2018; 5: 4. doi: 10.1186/s40348-018-0082-5.

19. Kuzmina I.Yu., Kuzmina O.A. The role of hemostasis in the pathogenesis of placental dysfunction. *Mizhnar. med. zhurn.* 2016; 3: 29–31.

20. Dzhivelegova G.D., Shalina R.I., Ionov G.V. The role of intravascular microcirculation disorders in the pathogenesis of late toxicosis (nephropathy of pregnant women, etiopathogenetic aspects). *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2007; 1 (2): 57–62.

21. Tsiborovs'kyi O.M. Population health and risk factors that affect its condition as an object of management (review of literature). *Ukraina. Zdorovya natsii* 2015; 2 (34): 13–19.

22. Martyshyn O.O. The health of our children: about the most important of the leading pediatricians. *Ukr. med. chasopys* 2017; 5 (121).

23. Bekmukhambetov Y., Mamyrbayev A., Dzharckenov T. et al. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency. *Am. J. Reprod. Immunol* 2016; 76 (4): 299–306. doi: 10.1111/aji.12544.

24. Strizhakov A.N., Musaev Z.M., Timokhina T.F. et al. Systemic hemodynamic disorders in fetal growth retardation syndrome as a risk factor for hypoxic-ischemic CNS lesions and abnormal psychomotor development of children. *Akusherstvo i ginekologiya* 2003; 1: 11–16.

25. Makarov O.V., Volkova E.V., Lysyuk E.Yu., Kopylova Yu.V. Placental angiogenesis in pregnant women with placental insufficiency. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduktivna medicina* 2013; 7 (3): 13–19.

26. Kupriyanova L.S. Pathological features of the structure of the ovaries of fetuses from mothers whose pregnancy proceeded against the background of placental dysfunction. *Zaporiz'kyi med. zhurn.* 2014; 5 (86): 78–81.



27. Gao K., Yiang Z., Lin Y. Dietary L-arginine supplementation enhances placental growth and reproductive performance in sows. *Amino Acids* 2012; 42 (6): 2207-2214.

28. Khil'kevich E.G., Yazykova O.I. Prenatal vitamins. *Meditsynskiy sovet* 2017; 2: 48-50.

29. Labens'ka I.B. Amber Acid — a potential pharmacophore in the design of new bioregulators on the basis of nitrogen-containing heterocycles. *Farmakologiya ta likars'ka toksykologiya* 2016; 48 (2): 3-14.

30. Yakovlyeva L.V., Zaychenko G.V., Cypkun A.G. Pre-clinical study of

drugs intended for the treatment of placental dysfunction: method. recommendations. DFC MOZ Ukrainy; Kyiv, 2009.

Надійшла до редакції 16.04.2019

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Г. З. Гладчук,  
дата рецензії 27.04.2019

УДК 618.145-007.415-092-07-08

I. М. Щербина, О. П. Ліпко, О. В. Салтовський  
**ЕНДОМЕТРИОЗ — СУЧАСНІ РЕАЛІЇ  
ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 618.145-007.415-092-07-08

I. N. Shcherbina, O. P. Lipko, A. V. Saltovsky  
**ЕНДОМЕТРИОЗ — СОВРЕМЕННЫЕ РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

*Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина*

В обзорной статье представлены данные касательно этиопатогенеза развития эндометриоза. Отражены особенности клинических проявлений, современных методов диагностики и подходов к лечению пациенток, страдающих этим заболеванием. Проанализированные данные ряда публикаций свидетельствуют о недостаточной изученности эндометриоза, отсутствии единых подходов к диагностике и лечению этого заболевания. Существующие сегодня методы диагностики эндометриоза нуждаются в совершенствовании, а лечение требует разработки принципиально новых этиопатогенетически обоснованных методов. Внедрение эффективных методов лечения эндометриоза позволит существенно улучшить не только здоровье пациенток в частности, но и качество жизни в целом.

**Ключевые слова:** эндометриоз, эндометрий, воспаление, бесплодие, лечение.

UDC 618.145-007.415-092-07-08

I. M. Shcherbina, O. P. Lipko, O. V. Saltovsky  
**ENDOMETRIOSIS — MODERN REALITIES AND PROSPECTS**

*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

Review article is devoted to the problem of endometriosis. The data on the modern views on the etiopathogenesis of endometriosis development are presented. The main features of clinical manifestations, modern methods of diagnosis and approaches to the treatment of patients suffering from this disease are reflected. The analyzed data from a number of publications indicate a lack of knowledge of endometriosis, the lack of common approaches to the diagnosis and treatment of this disease. The methods of diagnosis of endometriosis existing today need to be improved, and treatment requires the development of fundamentally new etiopathogenetically based methods. The introduction of effective methods of treatment of endometriosis will significantly improve not only the health of patients in particular, but also the quality of life in general.

**Key words:** endometriosis, endometrium, inflammation, infertility, treatment.

Ендометріоз — це наявність тканини, подібної до ендометрія, за межами порожнини матки. Симптоми залежать від локалізації захворювання. Зазвичай такі симптоми вирізняються циклічністю та можуть бути єдиною ознакою наявності ендометріозу. Діагноз у пе-

реважній більшості випадків встановлюється за даними гістологічного дослідження, що важливо для виключення інших патологій, зокрема злоякісних утворень, туберкульозу тощо.

Поширеність ендометріозу становить 5–10 %, а за деякими даними — до 50 % загаль-

ної кількості жінок. В Україні спостерігається тенденція до зростання захворюваності на ендометріоз, що, можливо, пояснюється підвищенням сучасного рівня надання медичної допомоги. Витрати, пов'язані з лікуванням ендометріозу, посідають одне з провідних місць у структурі лікування сучасних захворювань. Окрім того,

© I. М. Щербина, О. П. Ліпко, О. В. Салтовський, 2019





ендометріоз значно впливає на соціальні аспекти життя жінок — на роботу і навчання, статеві стосунки, репродуктивні можливості. Ендометріоз викликає порушення анатомо-функціонального стану жіночої статевої системи й у 40 % випадків є причиною жіночої безплідності [1; 2].

**Метою** даної роботи стало дослідження проблеми ендометріозу в сучасній науковій літературі.

Ендометріоз може уражати майже всі органи й тканини організму, що зумовлює значну кількість теорій його етіопатогенезу. Характерними ознаками ендометріозу є здатність до інфільтративного росту, відсутність капсули навколо вогнища (за винятком ендометріюїдних кіст), можливість метастазування в інші органи.

Сьогодні існує кілька теорій виникнення та розвитку ендометріозу.

Теорія ретроградної менструації — під час щомісячних менструальних кровотеч тканина ендометрія ретроградно через фаллопієві труби потрапляє в черевну порожнину та імплантується в структури малого таза. Слід відзначити, що імплантація та подальший ріст такого «трансплантата» можуть здійснюватися тільки при порушенні захисних властивостей очеревини та/або підвищенні адгезивності ендометріюїдних клітин.

Метапластична теорія — ендометріюїдні ураження розвиваються внаслідок метаплазії целомічних мезотеліальних клітин очеревини.

Метастатична теорія — потрапляння та імплантація в будь-яких органах унаслідок циркуляції ектопічної менструальної тканини венозним руслом, лімфатичними шляхами або обома системами.

Імунологічна теорія — розвиток ектопій зумовлюється порушенням імунологічних процесів, насамперед, ослабленням процесів апоптозу, підвищенням активності цитокінів і факторів росту [3].

Гормональна теорія — гіпопрогестеронемія та гіперестрогенемія, які у більшості випадків супроводжують ендометріоз, дозволяють стверджувати, що до порушення диференціації та проліферації ендометрія призводять саме порушення гормональних механізмів регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи.

Жодна з існуючих теорій не пояснює, чому при одних і тих самих умовах захворювання розвивається тільки у деякої частини жінок, але загальноприйнятим є твердження про генетичну схильність до розвитку ендометріозу [4–6].

Сьогодні основним патогенетичним механізмом вважається нездатність імунної системи знищити ектопію ендометріюїдної тканини та порушення диференціації останньої, що лежать в основі збільшення утворення естрогенів і простагландинів, поряд з резистентністю до прогестерону. Ендометріоз є переважно естрогензалежним захворюванням, що зумовлює його розвиток у репродуктивному періоді жінки. Естрогени сприяють імплантації та персистенції ендометріюїдних вогнищ [7]. Підтвердженням даного твердження слід вважати те, що аденоміоз досить часто супроводжується гіперпластичними процесами ендометрія.

Виходячи з вищевикладених теорій етіопатогенезу, деякі науковці допускають зв'язок ендометріозу з розвитком онкопроцесів. Так, за різними даними, частота поєднання злоякісних новоутворень жіночих

статевих органів з ендометріозом становить близько 15 % випадків. Проте досі питання малігнізації ендометріюїдних утворень залишається дискусійним [8; 9].

Особливістю ендометріюїдних уражень є запальний процес, зумовлений подразненням уражених тканин та, як наслідок, надмірною продукцією цитокінів, простагландинів, інших медіаторів запалення, які викликають появу болю. Біль, пов'язаний з ендометріозом, може включати дисменорею, диспареунію, дизурію, дисхезію та тазові болі неменструального характеру. Ендометріоз супроводжується змінами перитонеальної рідини, розладом процесів овуляції, розвитком імунологічної патології та трубно-перитонеальними порушеннями, що досить часто викликає безплідність у жінок [10].

Обстеження жінок з підозрою на ендометріоз включає збір анамнезу та скарг, огляд у дзеркалах епітелію піхви і шийки матки, бімануальне та ректовагінальне дослідження (особливо при діагностиці глибоких форм, у тому числі позаматкових), ультразвукове дослідження, магнітно-резонансну томографію.

Симптоми ендометріозу органів малого таза, безперечно, залежать від локалізації захворювання. Слід пам'ятати, що класифікації ендометріозу, які орієнтуються на ступінь клінічних проявів, мають обмежену значущість для оцінки розвитку ендометріозу. Класичними симптомами генітального ендометріозу вважаються тривалі циклічні хронічні болі в ділянці таза, тривалі менструальні кровотечі, диспареунія, безплідність. Атипові прояви свідчать про залучення в патологічний процес екстрагеніталь-





них структур — це можуть бути циклічний біль у ногах або попереку (втягнення поперекових нервів), циклічна гематурія (ураження сечового міхура), циклічна ректальна кровотеча, періодичний метеоризм, діарея або запор (інвазія в кишечник). Частіше вищезазначені симптоми не пов'язуються лікарями з ендометріозом і залишаються невідзначеними. Водночас перебіг ендометріозу іноді може бути безсимптомним, а вогнища можуть бути випадково виявлені під час операції з іншого приводу [11].

Ультразвукове дослідження (УЗД) дозволяє виявляти об'ємні утворення в ділянці яєчників, глибокі інфільтративні ураження. Недоліком методу є імовірність пропуску малих форм ендометріозу [12].

Діагностичні можливості магнітної резонансної томографії (МРТ) як методу діагностики ендометріозу залишають бажати кращого. За допомогою МРТ можливе чітко виявлення порожнинних ендометріом або значних інфільтративних форм, але цей метод неприйнятний для підтвердження або спростування діагнозу перитонеальних форм [13].

Для встановлення ступеня захворювання та фокальності доцільно проводити МРТ або УЗД (трансректальне, трансвагінальне та/або інше), можливо, в комплексі з іригоскопією.

Використання оцінки сироваткового рівня антигенів СА-125, СА 19-9, рівня запальних маркерів — інтерлейкіну-6 у сироватці крові, фактора некрозу пухлин у перитонеальній рідині, судинно-ендотеліального й епідермального факторів росту в сироватці крові та інших сполук як біомаркерів захворювання не набуло широкого застосування, оскільки

має порівняно низьку ефективність. Хоча в більшості випадків ендометріозу рівень даних маркерів і підвищується, але внаслідок своєї неспецифічності вони не дозволяють впевнено діагностувати ендометріоз. Проте біомаркери є перспективним напрямом подальших досліджень у сфері діагностики ендометріозу [14].

Останнім часом особлива увага приділяється такому малоінвазивному скринінговому методу дослідження, як мас-спектрометрія. Метод Малді мас-спектрометрії полягає в аналізі шляхом визначення маси і відносної кількості іонів, отриманих при іонізації та фрагментації досліджуваної речовини. Залишається сподіватися, що даний метод дозволить діагностувати ендометріоз з великою точністю та найближчим часом набуде широкого розповсюдження.

Візуальне розпізнавання ендометріозу, у тому числі під час лапароскопії, має високий ступінь діагностичної достовірності. Водночас ендометріоз із різних причин може залишитися непоміченим, особливо у випадках глибоких інфільтративних форм, розташованих за межами черевної порожнини або ураження заочеревинного простору [15].

Остаточо діагноз, безумовно, підтверджується результатами гістологічного дослідження отриманого зразка ураженої тканини.

Комбінація лапароскопії та гістологічного аналізу відібраного матеріалу є визнаним «золотим стандартом» діагностики захворювання.

Через велику розмаїтість клінічного досвіду лікарям часто важко остаточно діагностувати форму ендометріозу та призначити оптимальне лікування. Дехто з науковців вва-

жає, що у жінок із симптомами й ознаками ендометріозу спочатку доцільно проводити медикаментозну терапію, а застосування інвазійних маніпуляцій для отримання гістологічного підтвердження наявності захворювання є крайньою мірою. Інші вважають, що, перш ніж проводити лікування, слід мати достовірний діагноз, та схиляються до оперативних втручань з отриманням матеріалу для гістологічного дослідження. Обидві точки зору мають раціональне обґрунтування та повинні диференційовано прийматися залежно від конкретного клінічного випадку та мети лікаря [16].

Лікування ендометріозу залежить від локалізації та форми захворювання, а також від паритету жінки [17].

Емпіричну терапію болювого синдрому достатньо ефективно застосовують у жінок із циклічними тазовими болями без попереднього встановлення остаточного діагнозу за допомогою лапароскопії. Використовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та гормональні препарати — прогестагени, антипрогестагени, комбіновані гормональні контрацептиви, агоністи ГнРГ та інгібітори ароматази. Перед початком емпіричного лікування мають бути виключені інші причини виникнення тазових болів. Також слід враховувати можливі або імовірні побічні ефекти кожного препарату [18–21].

Слід враховувати, що ендометріоз у значній кількості жінок є хронічним і невиліковним захворюванням. На тлі лікування спостерігається полегшення болювих симптомів, однак після припинення терапії частіше трапляється рецидивування.

Традиційно, у разі неефективності призначеного медика-



ментозного та/або гормонального лікування больового синдрому, з метою виключення або підтвердження ендометріозу пацієнтці проводять хірургічне лікування.

Також хірургічне лікування показано у випадках виражених проявів — тяжка диспареунія, дисменорея, дисхезія або хронічний тазовий біль, для видалення ендометріюїдних кіст діаметром більше 3 см, для підвищення фертильності при безплідності [22].

У випадку безплідності, пов'язаної з ендометріозом будь-якої стадії та форми, разом з лікуванням ендометріозу доцільно застосування арсеналу допоміжних репродуктивних технологій [23].

Останнім часом лапароскопія набула більшого поширення порівняно з відкритим хірургічним доступом. Оперативне лікування полягає у видаленні ендометріюїдних гетеротопій, розділенні спайкових утворень і руйнуванні нервових структур (абляція матково-крижового нерва, пресакральна нейрэктомія). Якщо можливо провести повну резекцію вогнищ, перевагу слід віддати цьому методу. Видалення вогнищ ендометріозу може бути виконане за допомогою резекції, діатермокоагуляції або абляції чи вапоризації. Перевагою має користуватися резекція ендометріюїдних уражень через можливість отримання зразків для гістологічного дослідження.

Виконання лапароскопічного видалення гетеротопій та спайкових утворень органів малого таза у жінок з безплідністю підвищує рівень настання вагітностей приблизно вдвічі. Втім, слід пам'ятати, що у пацієток з ендометріозом ураження яєчників, яким виконується видалення утворень, є загроза

для оваріального резерву, що включає видалення нормальної тканини яєчника під час резекції та термальне ушкодження кори яєчників у процесі абляції. Не слід поспішати з оперативним видаленням ендометріом яєчників у пацієток зі зниженим оваріальним резервом [3; 24].

Гістеректомія при аденоміозі виявилась успішним методом для багатьох жінок. Проте якщо аденоміоз поєднується з іншими формами ендометріозу, гістеректомія може не дати очікуваного полегшення болю. Також існують повідомлення, що гістеректомія зі збереженням яєчників підвищує імовірність рецидивів болю та ризик необхідності повторної операції в 6 разів [25].

Хірургічна терапія при глибоких формах ендометріозу (ендометріюїдні ректовагінальні вузли, інвазія в стінку кишечнику, у сечовий міхур, залучення нервів) супроводжується значним рівнем інтра- та післяопераційних ускладнень [26].

Абсолютно ефективним мало б бути видалення яєчників, що цілком виключає їхню естроген-продукуючу функцію та, як наслідок, припиняє розвиток ендометріозу. Але виявляється, що ендометріоз може розвиватися навіть у менопаузі. Вважають, що захворювання може виникати внаслідок трансформації андрогенів у естрогени паракринними органами, такими як жирова та м'язова тканини, шкіра, надниркові залози. Також активація ендометріозу може спостерігатися під час проведення замісної гормональної терапії [27].

За неможливості повної резекції вогнищ ендометріозу та при лікуванні болів у середній частині живота можливо додатково використовувати руйну-

вання матково-крижового та пресакрального нервів і призначати тривалу медикаментозну терапію.

Комплементарні або альтернативні методи лікування ендометріозу (біологічно активні добавки, нейромодулятори, біохевіоральна терапія, електронейростимуляція, рекреаційні препарати, акупунктура, рефлексотерапія, гомеопатія, психотерапія) не мають доказів ефективності та безпечності, тому сьогодні вони не набули широкого використання.

Ідеальне лікування має усувати скарги пацієнтки — перш за все болі, приводить до регресування ендометріюїдних вогнищ і збереження фертильності; але, як ми бачимо, таких методик нині не існує.

Таким чином, можна стверджувати, що існуючі методи діагностики, а тим більше лікування ендометріозу поки що далеко недосконалі, а їхня ефективність залишає бажати кращого. Питання допомоги пацієнткам з ендометріозом заслуговують на особливу увагу, оскільки суттєво порушують якість кращої частини їхнього життя. Окрім того, проблема стосується молодих жінок з нереалізованою фертильною функцією. Дотепер немає достатнього розуміння всіх патофізіологічних процесів ендометріозу, що потребує подальшого вивчення етіопатогенетичних ланок розвитку ендометріозу та пошуку нових можливостей впливу на них.

**Ключові слова:** ендометріоз, ендометрій, запалення, безплідність, лікування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гончаренко Г. Ю. Клініко-морфологічний аналіз генітального ендометріозу. *Досягнення біології та медицини*. 2016. № 1 (27). С. 57–60.
2. Vercellini Impact of endometriosis on quality of life and mental health:



pelvic pain makes the difference / Federica Facchin et al. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2016. Vol. 36 (4). P. 135–141.

3. Коваль Г. Д. Ендометріоз, асоційований із безпліддям: інтеракція імуноендокринних порушень. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. № 14 (4). С. 383–391.

4. Коваль Г. Д. Роль трансформувального фактора росту- $\beta$  та матричної металопротеїнази-9 в імунопатогенезі ендометріозу, поєданого з безпліддям. *Буковинський медичний вісник*. 2014. № 18 2 (70). С. 45–49.

5. Genetic regulation of disease risk and endometrial gene expression highlights potential target genes for endometriosis and polycystic ovarian syndrome / Jenny N. Fung et al. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8 (11424).

6. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis / Samer Sourial et al. *International Journal of Reproductive Medicine*. 2014. Vol. 18 (1). P. 13–19.

7. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers / B. M. Julie et al. *A nationwide cohort study*. 2016. Vol. 143 (1). P. 87–92.

8. Endometriosis and Ovarian Cancer / Aline Veras et al. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017. Vol. 18 (1). P. 11–16.

9. Epithelial mutations in endometriosis: Link to Ovarian Cancer / Serdar E. Bulun et al. *Endocrinology*. 2019. Vol. 160 (3). P. 626–638.

10. Маланчук Л. М., Мартинюк В. М. Імунопатогенетична роль інтерлейкіну 6, 8 та фактора некрозу пухлин-альфа у розвитку аденоміозу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 2 (3). С. 35–42.

11. Deep Retraction Pockets, Endometriosis, and Quality of Life / Patrick P. Yeung et al. *Front Public Health*. 2016. Vol. 4. P. 85–89.

12. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements. A consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group / S. Guerriero et al. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 48. P. 318–332.

13. Evaluation of cases of abdominal wall endometriosis at universidade estadual de campinas in a period of 10 years / Daniela Angerame Yela et al. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* Rio de Janeiro 2017. Vol. 39 (8). P. 39–44.

14. Endocrine Disruptors in endometriosis / A. R. Mariana et al. *Global*

*Journal of Medical Research: B Pharma, Drug Discovery, Toxicology & Medicine*. 2016. Vol. 16 (3). P. 57–62.

15. Atypical sites of deeply infiltrative endometriosis / Luciana P. Chamie et al. *Clinical characteristics and imaging findings radiographics*. 2018. Vol. 38 (1). P. 64–69.

16. Diagnostic and treatment guidelines for gastrointestinal and genitourinary endometriosis / Stacy Young et al. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2017. Vol. 18. P. 200–209.

17. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G. A. J. Dunselman et al. *Human Reproduction*. 2014. Vol. 29 (3). P. 400–412.

18. Ендометріоз як одна із сучасних проблем у гінекології та акушерстві / О. О. Корчинська та ін. *Україна. Здоров'я нації*. 2015. № 2 (34). С. 38–42.

19. The role of the multidisciplinary team in the management of deep infiltrating endometriosis / Lilian Ugwu-madu et al. *Gynecological Surgery Endoscopic Imaging and Allied Techniques*. 2017. Vol. 2 (3). P. 47–52.

20. Petra A. B. Klemmt, Anna Starzinski-Powitz. Molecular and Cellular Pathogenesis of Endometriosis. *Current Women's Health Reviews*. 2018. Vol. 14 (2). P. 106–116.

21. Richard Godin, Violaine Marcoux. Vaginally administered danazol: An overlooked option in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2015. Vol. 37 (12). P. 1098–1103.

22. Bowel Endometriosis: Diagnosis and Management / Camran Nezhat et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018. Vol. 218 (6). P. 549–562.

23. Хміль С. В., Кулик І. І., Хміль А. С. Сучасні підходи до лікування жінок із безпліддям на фоні генітального ендометріозу перед програмами допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 1. С. 17–24.

24. Lue J. R., Pyrzak A., Allen J. Improving accuracy of intraoperative diagnosis of endometriosis: Role of firefly in minimal access robotic surgery. *J Min Access Surg*. 2016. Vol. 12. P. 186–189.

25. Duru Shah Postmenopausal endometriosis: An enigma revisited. *J. Mid-life Health*. 2014. Vol. 5 (4). P. 163–164.

26. An Extremely Rare Case of Gastric Subepithelial Tumor: Gastric Endometriosis / Jong Kun Ha et al. *Clinical Endoscopy*. 2015. Vol. 48 (1). P. 74–77.

27. Postmenopausal Deep Infiltrating Endometriosis of the Colon: Rare Location and Novel Medical Therapy Case / M. S. Benjamin et al. *Reports in Gastrointestinal Medicine*. 2018. Vol. 9587536. P. 5.

## REFERENCES

1. Goncharenko G.U. Clinical and morphological analysis of genital endometriosis. *Dosyagnenna biologii ta medytsyny* 2016; 1 (27); 57-60.

2. Federica Facchin et al. Vercellini Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* 2016; 36 (4): 135-141.

3. Koval G.D. Endometriosis associated with infertility: interactions of immunodecline abnormalities. *Mizhnarodnyy endokrinologichnyy zhurnal* 2018; 14 (4): 383-391.

4. Koval G.D. The role of transforming growth factor- $\beta$  and matrix metalloproteinase-9 in the immunopathogenesis of endometriosis combined with infertility. *Bukovinskiy medichniy visnik* 2014; 18 2 (70): 45-49.

5. Jenny N. Fung et al. Genetic regulation of disease risk and endometrial gene expression highlights potential target genes for endometriosis and polycystic ovarian syndrome. *Scientific Reports* 2018; 8 (11424).

6. Samer Sourial et al. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *International Journal of Reproductive Medicine* 2014; 18 (1): 13-19.

7. Julie B.M. et al. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers. *A nationwide cohort study* 2016; 143 (1): 87-92.

8. Aline Veras et al. Endometriosis and Ovarian Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017; 18 (1): 11-16.

9. Serdar E. Bulun et al. Epithelial mutations in endometriosis: Link to Ovarian Cancer. *Endocrinology* 2019; 160 (3): 626-638.

10. Malanchuk L.M., Martinuk V.M. Immunopathogenetic role of interleukin 6, 8 and tumor-alpha necrosis factor in the development of adenomyosis. *Zdobutky klinichnoyi i eksperymentalnoyi medytsyny* 2015; 2 (3): 35-42.

11. Patrick P. Yeung et al. Deep Retraction Pockets, Endometriosis, and Quality of Life. *Front Public Health* 2016; 4: 85-89.

12. Guerriero S. et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected





endometriosis, including terms, definitions and measurements. A consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 48: 318-332.

13. Daniela Angerame Yela et al. Evaluation of cases of abdominal wall endometriosis at universidade estadual de campinas in a period of 10 years. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* Rio de Janeiro Aug 2017; 39 (8): 39-44.

14. Mariana A.R. et al. Endocrine Disruptors in endometriosis. *Global Journal of Medical Research: B Pharma, Drug Discovery, Toxicology & Medicine* 2016; 16 (3): 57-62.

15. Luciana P. Chamie et al. Atypical sites of deeply infiltrative endometriosis. *Clinical characteristics and imaging findings radiographics* 2018; 38 (1): 64-69.

16. Stacy Young et al. Diagnostic and treatment guidelines for gastrointestinal and genitourinary endometriosis. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2017; 18: 200-209.

17. Dunselman G.A.J. et al. ESHRE guideline: management of women with

endometriosis. *Human Reproduction* 2014; 29 (3): 400-412.

18. Korchinska O.O. et al. Endometriosis is one of today's problems in gynecology and obstetrics. *Ukraina. Zdoroviya natsii* 2015; 2 (34): 38-42.

19. Lilian Ugwumadu et al. The role of the multidisciplinary team in the management of deep infiltrating endometriosis. *Gynecological Surgery Endoscopic Imaging and Allied Techniques* 2017; 2 (3): 47-52.

20. Petra A.B. Klemmt, Anna Starzinski-Powitz. Molecular and Cellular Pathogenesis of Endometriosis. *Current Women's Health Reviews* 2018; 14 (2): 106-116.

21. Richard Godin, Violaine Marcoux. Vaginally administered danazol: An overlooked option in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2015; 37 (12): 1098-1103.

22. Camran Nezhat et al. Bowel Endometriosis: Diagnosis and Management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018; 218 (6): 549-562.

23. Hmil S.V., Kulik I.I., Hmil A.S. Modern approaches to treating infertil-

ity women against genital endometriosis before assisted reproductive technologies programs. *Aktualni pytannya pediatrii, akusherstva ta ginekologii* 2016; 1: 17-24.

24. Lue J.R., Pyrzak A., Allen J. Improving accuracy of intraoperative diagnosis of endometriosis: Role of firefly in minimal access robotic surgery. *J. Min. Access Surg.* 2016; 12: 186-189.

25. Duru Shah Postmenopausal endometriosis: An enigma revisited. *J. Midlife Health* 2014; 5 (4): 163-164.

26. Jong Kun Ha et al. An Extremely Rare Case of Gastric Subepithelial Tumor: Gastric Endometriosis. *Clinical Endoscopy* 2015; 48 (1): 74-77.

27. Benjamin M.S. et al. Postmenopausal Deep Infiltrating Endometriosis of the Colon: Rare Location and Novel Medical Therapy Case. *Reports in Gastrointestinal Medicine* 2018; 9587536: 5.

Надійшла до редакції 22.04.2019

Рецензент д-р мед. наук,

проф. Н. М. Рожковська,

дата рецензії 27.04.2019

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому  
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії







## «ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

### Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновником і видавцем «Одеського медичного журналу» є Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни — він занесений до Ulrich's Periodicals Directory.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Передплатний індекс — 48717.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації:

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах. Окремо додається підписана усіма авторами Декларація щодо оригінальності тексту статті (див. додаток до Правил).

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.

10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора (авторів);



- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводять роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічному порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ 8302:2015. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижченаведеними схемами.

#### **Для статей:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

#### **Для матеріалів конференцій:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

#### **Для монографій та інших книжок:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

**Зауважуємо:** у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582–2013 і ГОСТ 7.12–93.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.



21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після

рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

**З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.**

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валівський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валівський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

**Редакційна колегія**

Додаток до Правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу»

### ДЕКЛАРАЦІЯ

#### щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), **(П.І.Б. автора або авторів — указують-ся всі автори наукової статті)**, декларує(ємо), що в статті **(назва наукової статті)** наявним є оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), **відсутні** некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не міститься елементів плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

**Дата**

**Підпис(и)**

**Примітки:** 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної Установи.

### Порядок рецензування

#### рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





## “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

### Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founder and the publisher of the Journal is the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Ministry of Health of Ukraine N515 from the 16th of May, 2016 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine and biology. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country: the Journal is represented in Ulrich’s Periodicals Directory.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

## THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources. Authors also submit a Declaration on originality of the text of the scientific article, signed by all the authors (see Addition to the Manual of Article Style).

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vided signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left,





above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the

works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU 8302:2015. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

#### **For articles:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

#### **For materials of conferences:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

#### **For monographs and other books:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

**Please, note:** in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582–2013 and GOST 7.12–93.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolu-



tion of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

**fax:** +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

**phone:** +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

**e-mail:** vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

### **Editorial board**

Addition to the Manual of Article Style  
for "Odes'kij Medicnij Žurnal"

### **DECLARATION**

#### **on Originality of the Text of the Scientific Article**

I(we) (***name, first name and patronymic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)***) declare that in (***the name of the scientific article***) the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, **absent** improper quotations, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine "On Higher Education"

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate's and doctoral dissertations have the proper references.

I'm(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal scientific article publication in the scientific journals of the Odessa National Medical University.

**Date**

**Signature(s)**

**Notes:** 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be certified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.

### **Manuscripts Reviewing Order**

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



# ODES'KIY MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

## *Founder*

The Odessa National Medical University

## *Editor-in-chief*

Academician of NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner,  
MD, professor V. M. ZAPOROZHAN

## *Science Editor*

MD, professor R. S. VASTYANOV

## *Executive Secretary*

Candidate of Medical Sciences Ya. V. Beseda

## *Editorial Board*

M. L. Aryayev, V. V. Babiyenko, Yu. I. Bazhora, V. V. Bezrukov, Ya. V. Beseda, I. Yu. Borisyuk, G. M. Butenko, T. A. Bukhtiyarova, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, B. P. Gromovyk, A. G. Gulyuk, B. S. Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun, O. O. Mardashko, A. Ye. Polyakov, Ya. V. Rozhkovsky, V. O. Sytnikova, O. I. Tikhonov, V. V. Trokhimchuk, L. M. Unguryan, O. A. Shandra

## *Editorial Council*

P.-A. Abrahamsson — Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati — O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), I. I. Guk — University of Vienna (Austria), Y. Zhang — Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), A. D. Klisarova — Varna University of Medicine (Bulgaria), M. P. Landini — University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin — V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), D. Wheatley — Aberdeen University (Great Britain), R. Huss — University of Munich (Germany), V. Ciupina — Ovidius University of Constanta (Romania)

# 2019



## Січень

Пн	7 14 21 28
Вт	1 8 15 22 29
Ср	2 9 16 23 30
Чт	3 10 17 24 31
Пт	4 11 18 25
Сб	5 12 19 26
Нд	6 13 20 27

## Лютий

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22
2 9 16 23
3 10 17 24

## Березень

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31

## Квітень

Пн	1 8 15 22 29
Вт	2 9 16 23 30
Ср	3 10 17 24
Чт	4 11 18 25
Пт	5 12 19 26
Сб	6 13 20 27
Нд	7 14 21 28

## Травень

6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26

## Червень

3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30

## Липень

Пн	1 8 15 22 29
Вт	2 9 16 23 30
Ср	3 10 17 24 31
Чт	4 11 18 25
Пт	5 12 19 26
Сб	6 13 20 27
Нд	7 14 21 28

## Серпень

5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25

## Вересень

2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

## Жовтень

Пн	7 14 21 28
Вт	1 8 15 22 29
Ср	2 9 16 23 30
Чт	3 10 17 24 31
Пт	4 11 18 25
Сб	5 12 19 26
Нд	6 13 20 27

## Листопад

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24

## Грудень

2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29