

# Проблеми екології та медицини

Том 17 N1-2 2013

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

## З м і с т

### ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЇ ТА СОЦІАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ

АНАЛІЗ ЦИТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЕПІТЕЛІЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ

**Іленко Н.В., Петрушанко Т.О., Ніколенко Д.Є.**..... 4

ENGLISH VERSION: THE ANALYSIS OF THE CYTOLOGICAL PARAMETERS OF THE ORAL MUCOUS MEMBRANE EPITHELIUM IN HIV-POSITIVE PATIENTS

**Ilenco N.V., Petrushanko T.O., Nikolenko D.E.** ..... 8

ДОСВІД РЕФОРМУВАННЯ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НА ЗАСАДАХ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ ТА ВТОРИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В ПОЛТАВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2012 РІК

**Лусак В.П.** ..... 13

ENGLISH VERSION: EXPERIENCE IN MODERNIZATION OF PRIMARY HEALTH CARE ON THE BASIS OF FAMILY MEDICINE AND SECONDARY HEALTH CARE IN POLTAVA REGION FOR 2012

**Lysak V.P.**..... 14

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ И ЭКОЛОГИЯ

**Синяченко О.В., Герасименко А.М., Ливенцова Е.В.** ..... 18

ENGLISH VERSION: PREVALENCE OF SYSTEM VASCULITIS AND ECOLOGY

**Syniachenko O.V., Gerasymenko A.M., Liventsova K.V.** ..... 21

### ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ ПРИ СИСТЕМНИХ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ І ХРОНІЧНОМУ ПАРОДОНТИТІ

**Шинкевич В.І.**..... 24

ENGLISH VERSION: ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES POLYMORPHISMS IN SYSTEMIC CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES AND CHRONIC PERIODONTITIS

**Shynkevich V.** ..... 29

### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

ДИНАМІКА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ФІБРОЗУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ ТРИВАЛІЙ МЕДИЧНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ

**Басіна Б. О.**..... 34

ENGLISH VERSION: DYNAMICS OF SOME MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND PULMONARY FIBROSIS AT PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DURING LONG-TERM MEDICAL REHABILITATION

**Basina B.O.**..... 37

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ З ДЕФЕКТАМИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ	
<b>Баштан В.П., Муковоз О.Є., Пічкур І.М.</b>	<b>41</b>
ENGLISH VERSION: THE ANALYSIS OF FUNCTIONAL DISTURBANCES IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS AND WITH DEFECTS OF MAXILLOFACIAL AREA AFTER SURGICAL TREATMENT	
<b>Bashtan V.P., Mukovoz O.Ye., Pichkur I.M.</b>	<b>43</b>
ВИЗНАЧЕННЯ АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИКИ ПНЕВМОНІЇ НА ПІДСТАВІ ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ У ХВОРИХ З ТЯЖКИМИ ПОРУШЕННЯМИ ІМУНІТЕТУ НА ФОНІ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КРОВІ	
<b>Борисова І.С.</b>	<b>46</b>
ENGLISH VERSION: DEFINING ALGORITHM OF PNEUMONIA DIAGNOSTICS ON THE BACKGROUND OF PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH SEVERE DISORDERS OF IMMUNITY AGAINST ONCOLOGIC DISEASES OF BLOOD	
<b>Borisova I.S.</b>	<b>50</b>
ОСОБЛИВОСТІ ПОСТІШЕМІЧНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ НЕЛАКУНАРНИХ ГЕМІСФЕРАЛЬНИХ ІНСУЛЬТАХ В ОСІБ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ	
<b>Дельва М.Ю., Литвиненко Н.В.</b>	<b>54</b>
ENGLISH VERSION: PECULIARITIES OF POSTISCHEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AT ACUTE NON-LACUNAR HEMISPHERIC STROKES IN ABDOMINALLY OBESE PATIENTS	
<b>Delva M.Yu., Lytvynenko N.V.</b>	<b>58</b>
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА С РЕАКТИВНЫМ ГЕПАТИТОМ И МЕТОДЫ ИХ ЛЕЧЕНИЯ	
<b>Дудченко М.А.</b>	<b>63</b>
ENGLISH VERSION: CLINICAL FEATURES OF CALCULOSUS CHOLECYSTITIS REACTIVE HEPATITIS AND METHODS OF TREATMENT	
<b>Dudchenko M. A.</b>	<b>65</b>
<b>МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	
СТРУКТУРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ДЕНТИНА В ЗАЧАТКАХ МОЛОЧНЫХ ЗУБОВ ЧЕЛОВЕКА НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ГИСТОГЕНЕЗА ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ	
<b>Старченко И.И.</b>	<b>67</b>
ENGLISH VERSION: STRUCTURED PROVIDING OF DENTINE FORMATION IN THE HUMAN MILK TEETH GERMS ON INITIAL STAGES OF HISTOGENESIS OF THE HARD TISSUES	
<b>Starchenko I.I.</b>	<b>69</b>
<b>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА</b>	
ВПЛИВ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА ЕФЕКТИ МАЛИХ ДОЗ L-3,4-ДИОКСИФЕНІЛАЛАНИНУ	
<b>Луценко Р.В., Сидоренко А.Г., Бобирьов В.М.</b>	<b>71</b>
ENGLISH VERSION: AN INFLUENCE OF AN ETHER AND AMIDES OF 2-OKSOINDOLIN 3-GLYOXILIC ACID ON THE EFFECTS OF SMALL DOSES L-3,4- DIOKSIFENALALANINE	
<b>Lutsenko R.V., Sydorenko A.H., Bobryov V.M.</b>	<b>74</b>

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

ЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОГО МЕТОДУ ВИДІЛЕННЯ ДНК У ЛІКУВАННІ ВПЕРШЕ  
ДІАГНОСТОВАНОГО ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

**Філатова О.В.** ..... 85

ENGLISH VERSION: VALUE MOLECULAR GENETIC METHODS OF DNA EXTRACTION IN THE  
TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED CHEMORESISTANCE TUBERCULOSIS

**Filatova O.V.**..... 90

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА СТАНУ ЗДОРОВ'Я ХВОРИХ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ НА САНАТОРНОМУ ЕТАПІ  
МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ВДНЗУ «УМСА»

**Цапенко Ю.П.** ..... 95

ENGLISH VERSION: THE ESTIMATION OF LIFE QUALITY AND HEALTH STATE IN PATIENTS WITH  
TUBERCULOSIS DURING THE SANATORIUM PERIOD OF MEDICAL REHABILITATION

**Tsapenko Y.P.**..... 98

# ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЇ ТА СОЦІАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ

© Іленко Н.В., Петрушанко Т.О., Ніколенко Д.Є.

УДК 616.31:616.98:578.828

## АНАЛІЗ ЦИТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЕПІТЕЛІЮ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ\*

Іленко Н.В., Петрушанко Т.О., Ніколенко Д.Є.

ВДНЗУ «українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Проблема ВІЧ/СПИДа очень актуальна, особенно для Украины, так как в нашей стране эпидемия ВІЧ-инфекции распространяется неудержимо и имеет тенденцию к генерализации. Целью нашего исследования стала диагностика характера цитологических изменений эпителия слизистой оболочки (СО) полости рта ВІЧ-инфицированных. Было обследовано 94 ВІЧ-инфицированных возрастом 23-49 лет, которые составили группу исследования (I). В группу контроля (II) вошли 35 человек без статуса ВІЧ в возрасте 21-45 лет. Исследования проводились в течение 2011-2012 гг. После общепринятого субъективного и объективного обследования пациентов проводили цитологическое исследование мазка-соскоба с СО щеки и мазка-перепечатка с участка межзубного сосочка ВІЧ-инфицированных и не инфицированных ВІЧ пациентов. С целью анализа барьерной функции СО полости рта определяли степень ее ороговения путем вычисления индекса кератинизации (ИК). В ходе нашего исследования впервые показаны этапы морфогенеза ВІЧ-ассоциированных язвенных изменений в тканях пародонта и СО полости рта. Выявили, что у пациентов с болезнями тканей пародонта на фоне ВІЧ-инфекции нарушаются процессы десквамации эпителия, что является свидетельством снижения защитной роли СО полости рта. Кроме этого возникает компенсаторно-адаптивная гиперкератотическая перестройка эпителия, как предшественник СПИД-индикаторных состояний и проявление максимального напряжения резервных возможностей организма. Эти данные подтверждаются результатами вычисления индекса кератинизации, значения которого возрастают с прогрессированием пародонтопатологии и основного заболевания.*

Ключевые слова: ВІЧ-инфекция, заболевания тканей пародонта, цитологическая картина, индекс кератинизации.

Проблема ВІЛ/СНІДу в цілому світі є надзвичайно актуальною. При цьому Україна за темпами росту кількості ВІЛ-інфікованих розділяє лідерські позиції в Східній Європі з Естонією та Російською Федерацією [1]. Станом на 01.10.2011р. за даними офіційної статистики на диспансерному обліку в Україні перебували 115 275 ВІЛ-інфікованих осіб. Щороку діагноз ВІЛ в нашій країні вперше реєструють в середньому 20 тисяч разів. Епідемія поширюється невинно і має тенденцію до генералізації [2].

Детальне вивчення механізмів розвитку патологічних процесів на фоні ВІЛ-інфекції та СНІДу є суттєво важливим фактором для удосконалення стратегій діагностики та лікування ВІЛ-інфікованих осіб, покращення якості їх життя, підвищення соціальної адаптації, зменшення явищ стигматизації та дискримінації людей, що мають статус ВІЛ. У діагностичному алгоритмі обстеження ВІЛ-інфікованих особливе місце посідають цитологічні методи, оскільки дозволяють неінвазивно, а, отже, безболісно та за короткий час визначити характер патологічних змін, що відбуваються

в тканинах, особливості морфологічних проявів захворювань і процесів пристосування організму до дії патогенних агентів.

Метою нашого дослідження стала діагностика характеру цитологічних змін епітелію слизової оболонки (СО) порожнини рота ВІЛ-інфікованих осіб.

### Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 94 ВІЛ-інфіковані особи віком 23-49 років, що склали дослідну групу (I). До групи контролю (II) увійшли 35 осіб без статусу ВІЛ віком 21-45 років. Вони не мали особливостей побутового та трудового анамнезу. Клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів проводилося на базі Полтавського обласного Центру профілактики та боротьби зі СНІДом, Полтавської обласної клінічної стоматологічної поліклініки та кафедри патологічної анатомії з біопсійно-секційним курсом ВДНЗ України «УМСА» протягом 2011 – 2012 рр.

\* Цитування при атестації кадрів: Іленко Н.В., Петрушанко Т.О., Ніколенко Д.Є. Аналіз цитологічних показників епітелію слизової оболонки порожнини рота ВІЛ-інфікованих осіб // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 4 –9.

Після загальноприйнятого суб'єктивного та об'єктивного обстеження пацієнтів проводили цитологічне дослідження мазка-зішкряба зі СО щоки та мазка-перевідбитка з ділянки міжзубного сосочка ВІЛ-інфікованих та не інфікованих ВІЛ пацієнтів. Готували мазки на стерильному знежиреному предметному склі, висушували, забарвлювали за Романовським-Гімзою. Вивчали отриману цитологічну картину мазків за допомогою світлового мікроскопа фірми «Olympus BX41» з об'єктивами  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ , фотозйомку проводили цифровою камерою фірми «Olympus C3040-A DUP». З метою аналізу бар'єрної функції СО порожнини рота виявляли ступінь її зроговіння шляхом обчислення індексу кератинізації (ІК). Для цього обчислювали загальну кількість епітеліальних клітин у полі зору мікроскопа, потім кількість виявлених зроговілих клітин множили на 100 і ділили на їх загальне число. Зниження ІК свідчить про спад захисної функції слизової оболонки [3].

### Результати та їх обговорення

При мікроскопічному дослідженні мазків-зішкрябів СО щоки ВІЛ-інфікованих людей, забарвлених за Романовським-Гімзою, зареєстровано, що клітинний склад матеріалу представлений поверхневими та проміжними епітеліальними клітинами. Поверхневі епітеліоцити мали гексанальну або прямокутну форму, низьке ядерно-цитоплазматичне співвідношення, темне округле або овальне ексцентрично розташоване ядро та базофільну цитоплазму (рис.1). Проміжні клітини різні за формою, частіше полігональні, більші за розміром, мали вище ядерно-цитоплазматичне співвідношення за рахунок збільшеного ядра. Останнє округлої чи овальної форми. Ці клітини мали також виражені перинуклеарно розташовані філаментозні структури (рис. 2). Рідко в деяких мазках зустрічалися округлі епітеліоцити зі слабо базофільною цитоплазмою та ексцентрично розташованим ядром, що відповідають парабазальним клітинам (рис. 3).

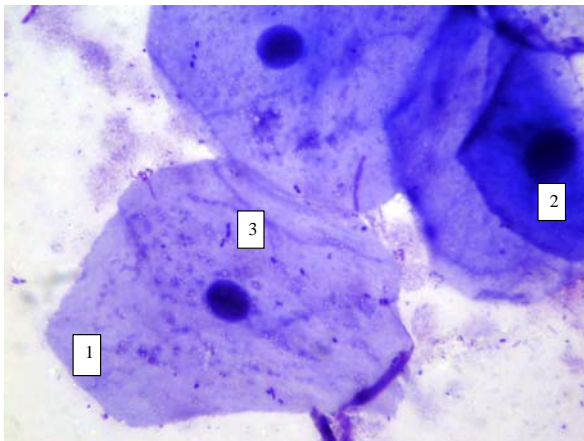


Рис.1. Зішкріб слизової оболонки щоки ВІЛ-інфікованої людини. Заб. за Романовським-Гімзою. Зб.  $\times 1000$ : 1 – поверхнева клітина; 2 – проміжна клітина; 3 – поодинокі коккові бактерії.

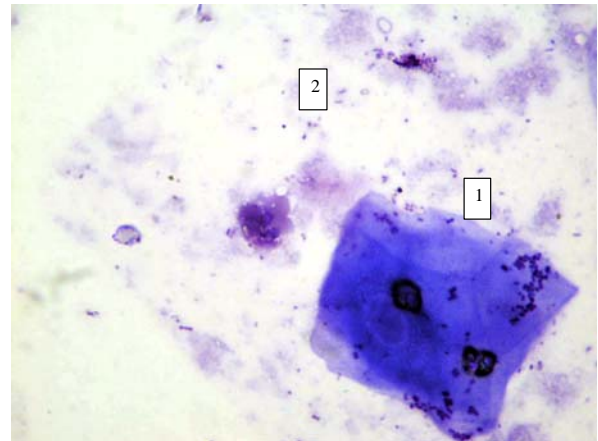


Рис.2. Зішкріб слизової оболонки щоки ВІЛ-інфікованої людини. Заб. за Романовським-Гімзою. Зб.  $\times 1000$ : 1 – проміжна клітина; 2 – колонії мікроорганізмів, відповідають парабазальним клітинам (рис. 3).

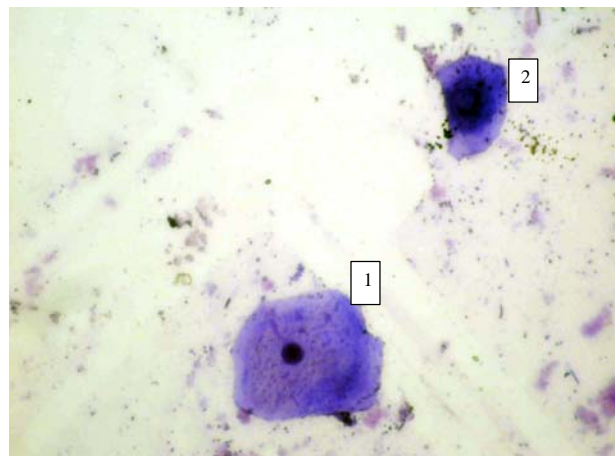


Рис.3. Зішкріб слизової оболонки щоки ВІЛ-інфікованої людини. Заб. за Романовським-Гімзою. Зб.  $\times 200$ : 1 – проміжна клітина; 2 – парабазальна клітина.

Останні потрапляють в мазки тільки внаслідок глибокої травматизації епітелію під час забору матеріалу для цитологічного дослідження або ж при наявності патологічного процесу [4].

На відміну від епітелію щоки в мазках-перевідбитках із ясен осіб зі статусом ВІЛ зменшується кількість проміжних клітин, збільшується кількість поверхневих клітин і рогових лусочок. Очевидно, що такі зміни цитологічних складових пов'язані з функціональними особливостями ясен, а саме з підвищеним жувальним навантаженням. Це і обумовлює появу значної кількості рогових лусочок.

У ході проведеного дослідження нами вперше діагностований морфогенез етапів пошкоджуючого впливу мікрофлори на СО порожнини рота людини, інфікованої ВІЛ. На першому етапі в цитоплазму епітеліальних шипуватих клітин проникає ВІЛ, утворюються вірусні частинки. В місці проникнення епітеліоцити шипуватого та базального шарів реагують дистрофічними та некробіотичними змінами. Оточуючі клітини адаптивно змінюються з розвитком рогової дистрофії - гіперкератотичного процесу (рис.4).



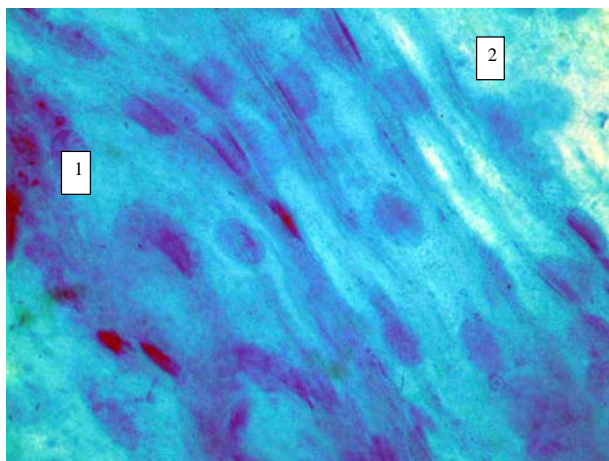


Рис.4. Мазок-перевідбиток з поверхні ясен ВІЛ-інфікованої людини. Заб. за Романовським-Гімзою. Зб. x 1000:  
1 – некробіоз пара базальних клітин; 2 – явище гіперкератозу.

Реактивні зміни епітеліальних клітин на місці впливу інфекційного агента мають запально-дистрофічний характер і проявляються у вигляді вакуольної та балонної дистрофії, а в подальшому спонгіозу. Ці патологічні процеси є ознаками порушення білково-водно-електролітного обміну, що супроводжуються змінами колоїдно-осмотичного тиску в клітині. Проникнення мікроорганізмів, переважно Грам «+», в ділянки десмосомних контактів призводить до їх руйнування. Клітини втрачають зв'язок одна з одною, округляються. Всередині епітелію формуються везикули, які швидко розкриваються з утворенням ерозивної або виразкової поверхні (рис. 5, 6). На місцях ураження визначається значна кількість лейкоцитів. У ділянках порушення цілісності епітеліального покриву виявляється в значній кількості грибова флора, яка представлена грибами роду *Candida*, *Aspergillus* та *Penicillium*.

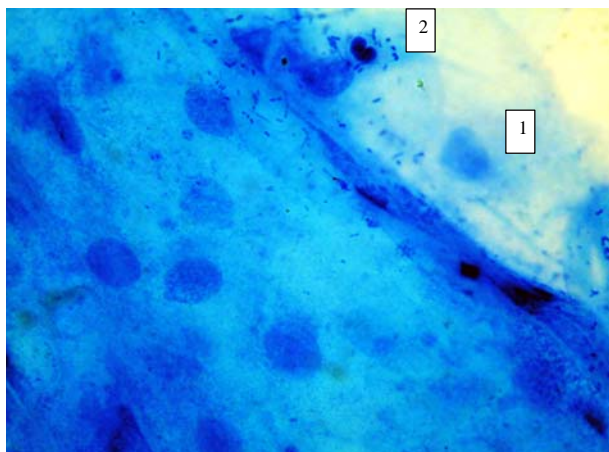


Рис.5. Мазок-перевідбиток з поверхні ясен людини з ВІЛ-асоційованим виразковим пародонтитом. Заб. за Романовським-Гімзою. Зб. x 1000:  
1 – гостра ерозія; 2 – бактеріальна флора.

В порожнині рота описані цитологічні зміни відображаються клінічно у розвитку ВІЛ-асоційованих виразкових гінгівіту та пародонтиту в динаміці розвитку патологічного процесу.

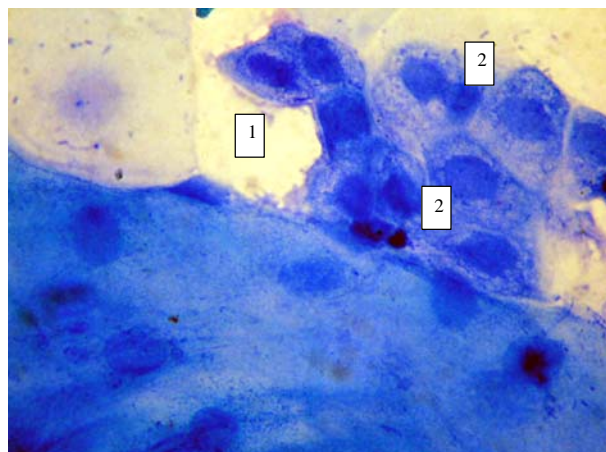


Рис.6. Мазок-перевідбиток з поверхні ясен людини з ВІЛ-асоційованим виразковим пародонтитом. Заб. за Романовським-Гімзою. Зб. x 1000:  
1 – виразковий дефект; 2 – проліферація базальних та парабазальних клітин.

Результати наших досліджень узгоджуються з даними вітчизняних науковців. Так Колесова Н.В. (2002) підкреслила ряд характерних морфологічних змін, що виникають в епітелії ясен при розвитку генералізованих запально-дистрофічних процесів у тканинах пародонта: розвиток зернистої, гіаліново-крапельної та вакуольної дистрофії, пошкодження десмосомних контактів і нерівномірне розширення міжклітинних просторів та їх інфільтрація елементами мікрофлори, вогнищева альтерація і десквамація окремих клітин. При прогресуванні пародонтопатології автор вказує на поглиблення патологічних змін епітелію ясен з розвитком дистрофічних, некробіотичних та вогнищевих некротичних змін при одночасному зростанні кількості клітин злушеного епітелію [5]. Отримані нами результати засвідчили аналогічні зміни, але зі зниженнями процесів десквамації та розвитком гіперкератотичних змін, що ми пов'язуємо з інфікуванням ВІЛ та прогресуванням імунodefіциту.

Відомо, що однією з основних функцій СО порожнини рота в цілому та ясен, зокрема, є захисна, що забезпечується завдяки бар'єрній ролі епітелію. Її обумовлюють ряд факторів: значна товщина епітеліального покриву, наявність багатоварієтальних міжклітинних контактів, мало проникний хімічно та механічно стійкий роговий шар, постійне злушення поверхневих шарів та швидке їх відновлення, продукція проти-мікробних сполук та постійне зволоження його слиною [4,6].

Для характеристики бар'єрної функції епітелію ми використовували індекс кератинізації (ІК), який дозволяє виявити ступінь зроговіння епітелію ясенних міжзубних сосочків і оцінити рівень захисної функції СО порожнини рота. У ВІЛ-інфікованих осіб ІК перевищував аналогічний показник в осіб без статусу ВІЛ майже в 1,8 рази. Зниження ІК у контрольній групі на 20% порівняно з орієнтовною нормою, на нашу думку, пояснюється наявністю у них запальних та запально-дистрофічних змін у тканинах пародонта у 82,86% спостережень. Очевидно, підвищення ІК у ВІЛ-інфікованих осіб на 40% порівняно з орієнтовною нормою при наявності пародонтопатології у 98,94% можна пояснити розвитком адаптивних гіперкератотичних змін епітелію ясен у відповідь на вплив мікрофлори.

## Проблеми екології та медицини

ри порожнини рота, асоційованої з ВІЛ, що узгоджується з отриманою цитологічною картиною.

Результати розрахунку ІК у ВІЛ-інфікованих та неінфікованих ВІЛ осіб наведені в таблиці 1.

Таблиця 1  
Зміни індексу кератинізації при різному стані тканин пародонта обстежених осіб

Показник	Група дослідження	Група порівняння	p
ІК	70,51±1,45	39,4±1,45	<0,001
ІК при запальних змінах в тканинах пародонта	51,13±7,21	40,28±1,89	<0,05
ІК при запально-дистрофічних змінах в тканинах пародонта	72,27±1,35	34,87±1,94	<0,001

Примітка: p - імовірність помилки за таблицями Стьюдента.

Нами був проведений аналіз отриманих даних ІК відповідно до інтенсивності ураження тканин пародонта. Так при запальних процесах в тканинах пародонта у групі контрольній був виявлений значний розкид отриманих результатів. Результати ІК у групах ВІЛ-інфікованих осіб та осіб без статусу ВІЛ при пародонтопатологіях запального ґенезу відрізнялися недостовірно, тоді як при запально-дистрофічних змінах в

тканинах пародонта у дослідній групі ІК перевищував аналогічний середній показник групи порівняння у 2 рази.

Для групи ВІЛ-інфікованих ми проводили аналіз отриманих результатів ІК відповідно до ступеню тяжкості пародонтопатології. Відповідні дані наведені в таблиці 2.

Таблиця 2  
Зміни індексу кератинізації при різній тяжкості уражень тканин пародонта ВІЛ-інфікованих

Показник	Значення	p				
		Показник 1	Показник 2	Показник 3	Показник 4	Показник 5
1. ІК при гінгівіті	51,13±7,21		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01
2. ІК при генералізованому пародонтиті початкового ступеню тяжкості	67,47±3,89	< 0,05		> 0,05	> 0,05	<0,001
3. ІК при генералізованому пародонтиті I ступеню тяжкості	66,57±1,8	< 0,05	> 0,05		> 0,05	<0,01
4. ІК при генералізованому пародонтиті II ступеню тяжкості	72,04±5,45	< 0,05	> 0,05	> 0,05		> 0,05
5. ІК при генералізованому пародонтиті III ступеню тяжкості	82,35±1,71	< 0,01	< 0,001	< 0,01	< 0,05	

Примітка: p - імовірність помилки за таблицями Стьюдента між зазначеними показниками.

Виявлена тенденція до підвищення зроговіння епітелію ясен при прогресування деструктивних змін в тканинах пародонта у пацієнтів на фоні ВІЛ-інфекції.

Аналіз отриманих результатів ІК у осіб зі статусом ВІЛ проводили також відповідно до стадії основного захворювання. Ці дані представлені в таблиці 3.

Таблиця 3  
Зміни індексу кератинізації СО порожнини рота при різній стадії ВІЛ-інфекції

Показник	Значення	p			
		Показник 1	Показник 2	Показник 3	Показник 4
ІК у осіб з I стадією ВІЛ-інфекції (показник 1)	50,26±3,54		< 0,01	< 0,01	< 0,01
ІК у осіб з II стадією ВІЛ-інфекції (показник 2)	66,65±1,23	< 0,01		< 0,001	< 0,01
ІК у осіб з III стадією ВІЛ-інфекції (показник 3)	75,65±1,37	< 0,01	< 0,001		> 0,05
ІК у осіб з IV стадією ВІЛ-інфекції (показник 4)	77,4±2,34	< 0,01	< 0,01	> 0,05	

Примітка: p - імовірність помилки за таблицями Стьюдента.

Характерна також стійка тенденція до підвищення ІК з прогресуванням ВІЛ-інфекції, що вказує на розвиток гіперкератотичних процесів в яснах.

Як свідчать дані Л.А.Дмитрієвої (2001), злушення клітин плоского епітелію з мікроорганізмами в цитоплазмі є однією з захисних реакцій покривного епітелію ясен. Підвищення значень ІК розцінюється нами як показник зниження фізіологічного злушення епітелію, а значить порушення захисних функцій покривного епітелію ясен на тлі ВІЛ-інфекції.

Слід врахувати той факт, що волосиста лейкоплакія поряд з ВІЛ-асоційованим пародонтопатологіями належить до групи уражень порожнини рота, що часто пов'язані з ВІЛ згідно з класифікацією ВООЗ [7]. З іншого боку, відповідно до результатів вітчизняних дослідників [8], попередником лейкоплакічних змін СОПР є розвиток дифузних гіперкератотичних проце-

сів та хронічного запалення. Ці дані можна співставити з результатами наших досліджень і розглядати гіперкератотичні зміни епітелію СО порожнини рота, як попередник розвитку волосистої лейкоплакії язика та кератозів СО порожнини рота.

Відомо, що стан підвищеної кератинізації розцінювався Салюк О.Д. (2004) як донозологічний або преморбідний, що виникає у відповідь на неадекватне навколишнє середовище. Він тісно пов'язаний з напруженням механізмів резервних можливостей організму і свідчить про збій в фізіологічних процесах дозрівання епітеліальних клітин та компенсаторно-адаптивну перебудову в епітеліальному пласті [9]. Гіперкератотичні зміни епітелію СО ВІЛ-інфікованих людей, на нашу думку, мають аналогічний механізм розвитку, але виникають у відповідь на вплив ВІЛ-асоційованої мікрофлори порожнини рота, в комплексі з загальносоматичними імунними змінами, стрес-

індукованими порушеннями нормально функціонування організму та психогенними депресивними змінами.

### Висновки

В ході нашого дослідження вперше показані етапи морфогенеза ВІЛ-асоційованих виразкових змін в тканинах пародонта та СО порожнини рота. Виявлено, що у пацієнтів з хворобами тканин пародонта на тлі ВІЛ-інфекції порушуються процеси десквамації епітелію, що є свідченням зниження захисної ролі СО порожнини рота. Крім того виникає компенсаторно-адаптивна гіперкератотична перебудова епітелію, як попередник СНІД-індикаторних станів та прояв максимального напруження резервних можливостей організму. Ці дані підтверджуються результатами обчислення індексу кератинізації, значення якого зростає з прогресуванням пародонтопатології та основного захворювання.

Таким чином, можливості цитологічної діагностики стану тканин ротової порожнини людей зі статусом ВІЛ дозволяє об'єктивізувати патологічні та функціональні зміни СО порожнини рота в цілому та ясен зокрема при ВІЛ-інфекції. Це дозволяє підвищити ефективність ранньої об'єктивної діагностики розвитку та прогресування патологічних процесів в тканинах пародонта.

### Література

1. Живиця Д.Г. Вживання хворих на ВІЛ-інфекцію протягом 3 років проведення високоактивної антиретровірусної терапії / Д.Г. Живиця // Інфекційні хвороби. - 2011. - № 3. - С. 21-26.
2. Александріна Т.А. В Україні - концентрована епідемія ВІЛ/СНІДу з тенденцією до генералізації, у черзі на отримання антиретровірусної терапії - 9037 осіб: бесіда з головою Державної служби соціальної захисту / Т.А. Александріна; записав О. Устінюк // Український медичний часопис. - 2011. - № 6. - С. 16-17.
3. Данилевський М.Ф. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / М.Ф. Данилевський, О.Ф. Несін, Ж.І. Рахній; За ред. М.Ф. Данилевського. - К.: Здоров'я. - 1998. - 408с.
4. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека / Быков В.Л. - СПб.: «Специальная литература», 1998. - С.19-25.
5. Колесова Н.В. Особенности альтерации и репаративной регенерации эпителия ясен при генерализованном пародонтопатическом процессе / Н.В. Колесова. - К.: 2002. - 20 с.
6. Быков В.Л. Цитология и общая гистология (функциональная морфология клеток и тканей человека) / Быков В.Л. - СПб.: СОТИС, 1998. - 516с.
7. В.Г. Бургонский Лекция: СПИД в аспекте стоматологического приема / В.Г. Бургонский // Современная стоматология. - 2002. - № 4. - С. 108-112.
8. Гилева О.С. Биохимия слюны, клиника и профилактика заболеваний слизистой оболочки полости рта в условиях производственного воздействия табака: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматология» / О.С. Гилева. - Москва, 1988. - 15с.
9. Салюк О.Д. Ранняя цитологическая диагностика гингивита. Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматология» / О.Д. Салюк. - Київ, 2004. - 20 с.

## English version: THE ANALYSIS OF THE CYTOLOGICAL PARAMETERS OF THE ORAL MUCOUS MEMBRANE EPITHELIUM IN HIV-POSITIVE PATIENTS\*

Ilenko N.V., Petrushanko T.O., Nikolenko D.E.

Higher State educational if Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava

*The problem of HIV/AIDS is extremely burning worldwide. Especially for Ukraine, where this epidemic is spreading steadily and has a tendency to generalization. The aim of our study was the diagnosis of the cytological changes in the oral mucous membrane (OMM) epithelium in HIV-positive patients. Materials and methods. 94 HIV-patients aged 23-49 were examined. They formed the studied group (I). 35 people with HIV status-negative aged 21-45 entered the control group (II). This research work was conducted during 2011 – 2012. After general subjective and objective examination of patients both HIV-positive and HIV-negative, there was performed mucous membrane cytospin scraping of the cheek and smear-reprint from interdental papilla of each patient. To analyze the barrier function of OMM its degree of keratinization was revealed with the help of the keratinization index (KI). Results. During our study the stages of morphogenesis HIV-associated ulcerative changes in the periodontal tissues and OMM were firstly showed. We found that epithelial desquamation disrupts in patients with periodontal diseases and HIV-infection, which is a testament of the protective role reduce of OMM. In addition there is a compensatory-adaptive hyperkeratotic alteration of the epithelium, as a precursor to AIDS-indicator conditions and display of maximum stress reserve of the organism. These data are confirmed by the results of the of keratinization index calculation. Its value increases along with the progression of the underlying disease and periodontal diseases.*

Key words: HIV-infection, periodontal diseases, cytological picture, keratinization index

The problem of HIV/AIDS is extremely burning worldwide. Herewith Ukraine, together with Estonia and the Russian Federation, has the leadership in Eastern Europe in terms of growth in the number of HIV-infected

people [1]. According to the official statistics as 01.10.2011 115,275 HIV-positive patients had regular medical check-up in Ukraine. Every year the HIV-infection is diagnosed firstly on average in 20,000 times

\* To cite this English version: Ilenko N.V., Petrushanko T.O., Nikolenko D.E. The analysis of the cytological parameters of the oral mucous membrane epithelium in HIV-positive patients // Problemy ekologiy ta medytsyny. - 2013. - Vol 17, № 1-2. - P. 9-7.



in our country. This epidemic is spreading steadily and has a tendency to generalization [2].

A detailed study of pathogenesis associated with HIV-infection and AIDS is an essential factor for improving the diagnostic and treatment strategies of HIV-positive people, for making their quality of life better, for increasing their social adaptation and reducing stigma and discrimination against people with HIV status. The cytological methods have a special place in the diagnostic algorithm of HIV-patients examination. As they allow non-aggressively in other words safely and in a short time to determine the nature of pathological changes occurring in tissues, the traits of morphological manifestations of diseases and the adaptation processes of the organism to the action of pathogenic agents.

**The aim** of our study was the diagnosis of the cytological changes in the oral mucous membrane (OMM) epithelium in HIV-positive patients.

#### Materials and methods

94 HIV-patients aged 23-49 were examined. They formed the studied group (I). 35 people with HIV status-negative aged 21-45 entered the control group (II). They didn't have any peculiarities of household and employment anamnesis. Clinical and laboratory examination of patients was conducted in Poltava Regional Center for AIDS Prevention and Control, Poltava Regional Dental Out-Patient Hospital and the Department of Pathology of the biopsy-sectional course HMEI of Ukraine "UMSA" during 2011 – 2012.

After general subjective and objective examination of patients both HIV-positive and HIV-negative, there was performed mucous membrane cytosmear scraping of the cheek and smear-reprint from interdental papilla of each patient. Smears were prepared on sterile skim slide, dried and Giemsa stained. Obtained cytological smears were studied using Olympus BX41 light microscope with objectives  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ , and pictured with an Olympus S3040-A DUP digital camera. To analyze the barrier function of OMM its degree of keratinization was revealed with the help of the keratinization index (KI). The total number of epithelial cells seen in the microscope field of view was counted, then the number of keratinizing cells were multiplied by 100 and divided by the total number of cells. Reducing of KI shows a decline of mucous membrane protective function [3].

#### Results and discussions

Microscopic examination of mucous membrane smear scraping taken from the cheek of HIV-positive patients and Giemsa stained reported that the cellular composition of the material is presented by superficial and intermediate epithelial cells. Superficial epithelial cells had a hexangular or rectangular shape, low nuclear-cytoplasmic ratio, dark rounded or oval eccentric nucleus and basophilic cytoplasm (Fig. 1). Intermediate cells were different in shape, often polygonal, larger in size, had higher nuclear-cytoplasmic ratio due to an increased nuclear. The latter ones had a round or oval form. These cells also had evident perinuclear filamentary structures (Fig. 2). Rarely some smears contained rounded epithelial cells with weak basophilic cytoplasm and eccentric nucleus that correspond to parabasal cells (Fig. 3).

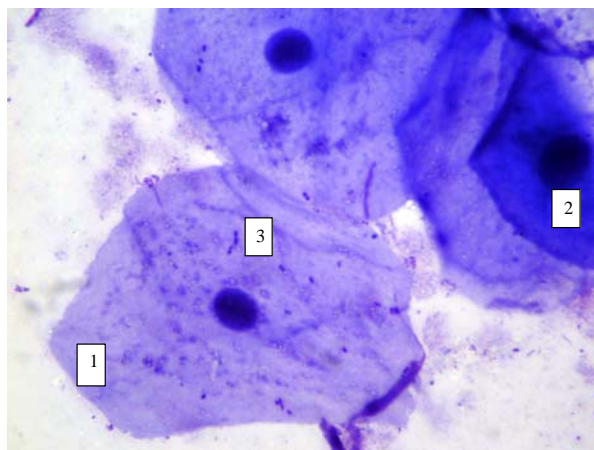


Figure 1. Mucous membrane scraping the cheeks taken from an HIV-positive person. Giemsa stained. Enlarged  $\times 1000$ : 1 – superficial cell; 2 - intermediate cell; 3 - single coccus bacteria.

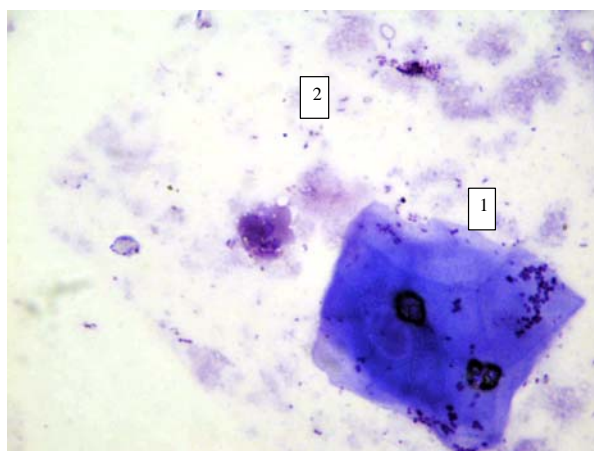


Fig.2. Mucous membrane scraping the cheeks taken from an HIV-positive person. Giemsa stained. Enlarged  $\times 1000$ : 1 - intermediate cell; 2 - colonies of microorganisms.

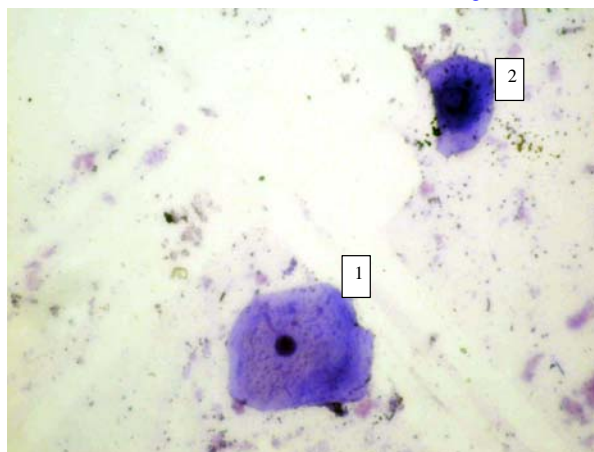


Fig.3. Mucous membrane scraping the cheeks taken from an HIV-positive person. Giemsa stained. Enlarged  $\times 200$ : 1 - intermediate cells; 2 - parabasal cells.

Parabasal cells get into the smears either of the deep epithelial trauma during collection of material for cytological examination, or the presence of pathological process [4].

Unlike cheek epithelium smears-reprints from the gingivae of HIV-positive patients contain less intermediate cells, but more surface cells and horny scales. Obviously, these changes of cytological components are connected

with gingival functional features, like increased chewing workload. This causes the appearance of a large number of horny scales.

During our research we firstly diagnosed the morphogenesis of stages of micro flora damaging effects on the OMM in HIV-patients. On the first stage HIV enters the cytoplasm of epithelial cells, HIV viral particles are formed. At the place of penetration, cells of spinous and basal epithelial layers react with dystrophic and necrobiotic changes. The surrounding cells are changing adaptively with the development of cornea dystrophy – hyperkeratotic process (Fig. 4).

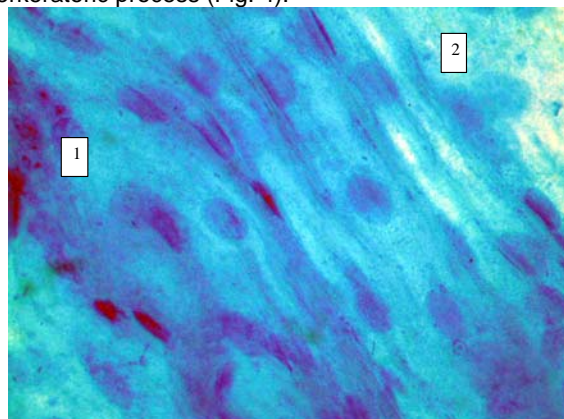


Figure 4. Smear-reprint from the gingival surface of the gums HIV-patients. Giemsa stained. Enlarged  $\times 1000$ :  
1 – necrobiosis of parabasal cells; 2 - a phenomenon of hyperkeratosis.

Reactive changes of epithelial cells in the place of HIV penetration have an inflammatory-dystrophic nature and manifest themselves as hydropic and balloon degeneration and spongiosis later on in the future. These pathological processes are the signs of wrongdoing protein-water-electrolyte metabolism, accompanied by changes in colloid-osmotic pressure in the cell. Penetration of microorganisms, mainly Gram "+", in the section desmosome contacts leads to their destruction. The cells lose contact with each another and become rounded. The vesicles, forming inside the epithelium, quickly disclose with the formation of ulcer or erosive surface (Fig. 5, 6). At the local of lesion a significant number of white blood cells are determined. There are a large number of fungal flora, represented by *Candida*, *Aspergillus* and *Penicillium*, in the broken integrity areas of the epithelial sheet.

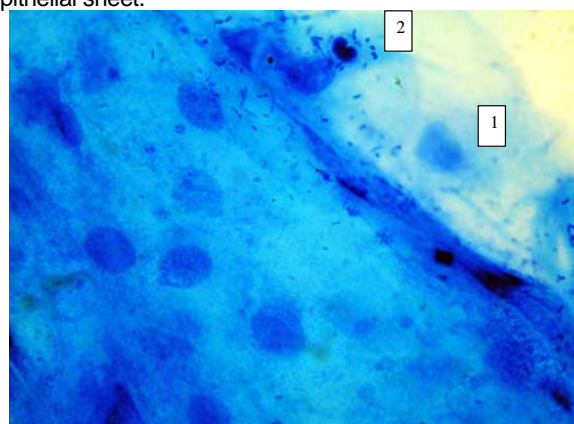


Figure 5. Smear-reprint from gingival surface of the person with HIV-associated ulcerative periodontitis. Giemsa stained. Enlarged  $\times 1000$ :  
1 - severe erosion; 2 - bacterial flora.

In the oral cavity the described cytological changes are reflected clinically in the development of HIV-associated ulcerative gingivitis and periodontitis in the dynamics of the pathological process.

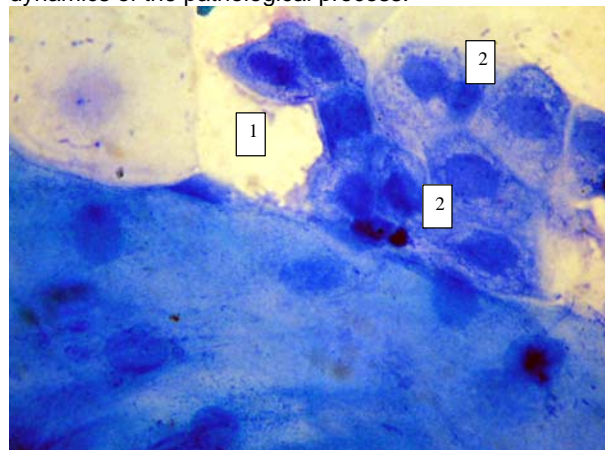


Figure 6. Smear-reprint from gingival surface of the person with HIV-associated ulcerative periodontitis. Giemsa stained. Enlarged  $\times 1000$ :  
1 - ulcerative defect; 2 - proliferation of basal and parabasal cells.

Our results are agreed with the data provided by national scientists. So Kolesova N.V. (2002) mentioned a number of specific morphological changes that occur in the gingival epithelium due to the development of generalized inflammatory and degenerative processes in periodontal tissues. These include the development of granular, hyaline-drop and hydropic degeneration, damage the desmosome contacts and uneven expansion of intercellular spaces, their infiltration by elements of micro flora, focal alteration and desquamation of individual cells. The author points to the deepening of pathological changes in gingival epithelium with the progression of periodontal diseases. Dystrophic, necrobiotic and focal necrotic changes are developing while a number of desquamated epithelial cells are increasing at the same time [5]. Our results showed the similar changes, but with decreasing of desquamation processes and developing hyperkeratotic changes that we associate with HIV infection and immunodeficiency progression.

It is known that one of the major function of OMM as a whole and the gums, in particular, is protection, which is provided by the barrier role of epithelium. It is stipulated by a number of factors: large epithelial layer thickness, the presence of numerous intercellular contacts, bad permeable chemically and mechanically stable corneous layer, constant exfoliation of surface layers and their rapid recovery, production of antimicrobial compounds and continuous wetting it with saliva [4,6].

To characterize the epithelial barrier function, we used the keratinization index (KI), which reveals the degree of keratinization of the gingival interdental papillae epithelium and assesses the level of the protective function of OMM. In HIV-infected persons KI exceeded that in patients without HIV status almost in 1.8 times. It was revealed the reducing of KI in the control group by 20% compared to the estimated rate. In our opinion, it is due to the fact that these patients have inflammatory and inflammatory-dystrophic changes in periodontal tissue in 82.86% of cases. The periodontal diseases in HIV-infected individuals have been diagnosed in 98.94% of cases. Obviously, the increasing of KI in HIV-patients by 40% compared with an estimated rate can be attributed



to the development of adaptive hyperkeratonic changes of gingival epithelium in response to the impact of oral micro flora associated with HIV. It is agreed with obtained cytological picture.

Results of calculation of KI in HIV-positive and HIV-negative individuals are shown in Table 1.

*Table 1*  
*Changes of keratinization index at different condition of periodontal tissues of examined individuals*

Parameter	Studied group (I)	Control group (II)	p
KI	70,51±1,45	39,4±1,45	<0,001
KI in presence of inflammatory changes in the periodontal tissues	51,13±7,21	40,28±1,89	<0,05
KI in presence of inflammatory-dystrophic changes in the periodontal tissues	72,27±1,35	34,87±1,94	<0,001

Note: p - the probability of error according to Student's tables.

We analyzed the KI data according to the intensity of periodontal lesions. Thus the significant variation in the results was found in the presence of inflammatory processes in periodontal tissues in the control group. The results of KI in HIV-patients and people without HIV status in presence of inflammatory periodontal diseases differed unreliable. Whereas, in presence of inflammatory-

dystrophic changes in the periodontal tissues, KI in the experimental group exceeded the average parameter in control group in 2 times.

For a group of HIV-patients we conducted an analysis of the KI results according to severity of periodontal diseases. The relevant data are given in Table 2.

*Table 2*  
*Changes of keratinization index in HIV-patients with different severity of periodontal lesions*

Parameter	Value	p				
		Index 1	Index 2	Index 3	Index 4	Index 5
1. KI in presence of gingivitis	51,13±7,21		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01
2. KI in presence of general periodontitis initial stage	67,47±3,89	< 0,05		> 0,05	> 0,05	<0,001
3. KI in presence of general periodontitis I stage	66,57±1,8	< 0,05	> 0,05		> 0,05	<0,01
4. KI in presence of general periodontitis II stage	72,04±5,45	< 0,05	> 0,05	> 0,05		> 0,05
5. KI in presence of general periodontitis III stage	82,35±1,71	< 0,01	< 0,001	< 0,01	< 0,05	

Note: p - the probability of error between given parameters according to Student's tables.

It was revealed the tendency to an increase in the intensity of keratinization of gingival epithelium in the progression of destructive changes in periodontal tissues in HIV-patients.

Analysis of the KI results in HIV-patients conducted in accordance with the stage of the underlying disease. These data are presented in Table 3.

*Table 3*  
*Change the keratinization index of OMM at different stages of HIV infection*

Parameter	Value	p			
		Index 1	Index 2	Index 3	Index 4
KI in patients with I stage of HIV-infection (index 1)	50,26±3,54		< 0,01	< 0,01	< 0,01
KI in patients with II stage of HIV-infection (index 2)	66,65±1,23	< 0,01		< 0,001	< 0,01
KI in patients with III stage of HIV-infection (index 3)	75,65±1,37	< 0,01	< 0,001		> 0,05
KI in patients with IV stage of HIV-infection (index 4)	77,4±2,34	< 0,01	< 0,01	> 0,05	

Note: p - the probability of error according to Student's tables.

A steady tendency to increasing the KI with progression of HIV infection is typical. It indicates the development of hyperkeratonic processes in the gums.

According to the data by L.A.Dmytriyevoi (2001), exfoliation squamous cells with microorganisms in the cytoplasm is one of the protective reactions of surface gums epithelium. Increasing the KI is regarded by us as an indicator of reducing physiological desquamation of the epithelium, and thus a violation of the protective functions of surface epithelium gums in HIV-patients.

It is necessary to consider the fact that hairy leukokeratosis, together with HIV-associated periodontal diseases belongs to a group of oral lesions that are often associated with HIV-infection according to WHO classification [7]. On the other hand, according to the results of native researchers [8], the precursor of leukoma mucous

membrane changes is the development of diffuse hyperkeratonic processes and chronic inflammation. These data can be compared with the results of our research and consider hyperkeratonic changes of OMM epithelium, as a precursor to the development of hairy leukokeratosis of the tongue and oral keratosis.

It is known that a state of increasing keratinization is seen by Salukis O.D. (2004) as a premonitory state that occurs in response to an inappropriate environment. It is closely related to the mechanisms of stress reserve of the organism and indicates failure in the physiological processes of maturation of epithelial cells and adaptive compensatory adjustment in the epithelial layer [9]. In our opinion, hyperkeratonic changes of OMM epithelium in HIV-infected people have a similar mechanism of development, but occur in response to the impact of HIV-

associated oral micro flora, together with somatic immune changes, stress-induced disruption of normal functioning of the body and psychogenic depressive changes.

### Conclusions

During our study the stages of morphogenesis HIV-associated ulcerative changes in the periodontal tissues and OMM were firstly showed. We found that epithelial desquamation disrupts in patients with periodontal diseases and HIV-infection, which is a testament of the protective role reduce of OMM. In addition there is a compensatory-adaptive hyperkeratotic alteration of the epithelium, as a precursor to AIDS-indicator conditions and display of maximum stress reserve of the organism. These data are confirmed by the results of the of keratinization index calculation. Its value increases along with the progression of the underlying disease and periodontal diseases.

Thus, the possibility of cytological diagnosis of oral tissues of people with HIV status can objectify pathological and functional changes in OMM in general and gums in particular. It helps to improve the efficiency of early objective diagnosis of pathological processes progression in periodontal tissues.

### References

1. Zhivizya D.G. Vizhivannya chvorich na VIL-infekziyu protyagom 3 rokiv provedennya visokoaktivnoï antiretrovirusnoï terapiï / D.G. Zhivizya // Infekziyni chvorobi. - 2011.- № 3. - C. 21-26.
2. Aleksandrina T.A. V Ukraïni - konzentrovana epidemiya VIL/SNIDu z tendenzieyu do generalizazii, u cherzi na

- otrimannya antiretrovirusnoï terapiï - 9037 osib: besida z golovoyu Derzhavnoï sluzhbi sozzachvoryuvan' / T.A. Aleksandrina; zapisav O. Ustinov // Ukraïns'kiy medichniy chasopis. - 2011.-№ 6. - C. 16-17.
3. Danilevs'kiy M.F. Zachvoryuvannya slizovoï obolonki porozhnini rota / M.F.Danilevs'kiy, O.F.Nesin, Zh.I.Rachniy ; Za red. M.F.Danilevs'kogo. - K.: Zdorov'ya. - 1998. - 408s.
4. Bykov V.L. Gistologiya i embriologiya organov polosti rta cheloveka / Bykov V.L. - SPb.: «Spezial'naya literatura», 1998. - S.19-25.
5. Kolesova N.V. Osoblivosti al'terazii i reparativnoï regenerazii epiteliyu yasen pri generalizovanomu parodonti ti ta i chnya farmakologichna korekziya: avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya kand. med. nauk : spez. 14.01.22 «Stomatologiya» / N.V.Kolesova. - Kiïv, 2002. - 20 s.
6. Bykov V.L. Zitologiya i obschaya gistologiya (funkzonal'naya morfologiya kletok i tkaney cheloveka) / Bykov V.L. - SPb.: SOTIS, 1998. - 516s.
7. V.G.Burgonskiy Lekziya: SPID v aspekte stomatologicheskogo priema / V.G. Burgonskiy // Sovremennaya stomatologiya. - 2002.- № 4. - C.108-112.
8. Gileva O.S. Biochimiya slyuny, klinika i profilaktika zabolevaniy slizistoy obolochki polosti rta v usloviyach proizvodstvennogo vozdeystviya tabaka: avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya kand. med. nauk : spez. 14.01.22 «Stomatologiya» / O.S.Gileva. - Moskva, 1988. - 15s.
9. Salyuk O.D. Rannya zitologichna diagnostika gingivitu. Avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya kand. med. nauk : spez. 14.01.22 «Stomatologiya» / O.D.Salyuk. - Kiïv, 2004. - 20 s.

*Матеріал надійшов до редакції 26.03.2013 р.*



© Лисак В.П.

УДК 614.23 (477)

## ДОСВІД РЕФОРМУВАННЯ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НА ЗАСАДАХ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ ТА ВТОРИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В ПОЛТАВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2012 РІК\*

Лисак В.П.

Департамент охорони здоров'я Полтавської обласної державної адміністрації, м. Полтава

*Освещен опыт реформирования первичной и вторичной медицинской помощи в Полтавской области за 2012 год. Основным документом, что определил работу и направления развития отрасли здравоохранения области в 2012 году является Национальный план действий на 2012 год относительно внедрения Программы экономических реформ Украины на 2010-2014 год «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава». В области проведена реорганизация сети заведений здравоохранения, а именно: центральных районных и городских больниц – путем отделения от них структурных подразделений, которые оказывают первичную медицинскую помощь, в юридически самостоятельные центры ПМД. На выполнение Постановления Кабинета Министров Украины от 28.06.1997 № 640 с учетом медико-экономической эффективности работы койки в течение 2012 года проводилась постоянная работа из благоустройства коечного фонда заведений здравоохранения области. Проанализированы организационные и финансовые проблемы, намечены пути их решения, что приведет к улучшению показателей здоровья населения.*

Ключевые слова: реформирование медицинской помощи, первичная медицинская помощь, вторичная медицинская помощь, 2012 год, Полтавская область

### Вступ

В умовах реформування галузі охорони здоров'я особливого значення набуває первинна медична допомога (ПМД), так, як одним із головних пріоритетів розбудови національних систем охорони здоров'я повинен бути розвиток первинної медичної допомоги на засадах загальної практики - сімейної медицини [2,7].

Сучасні дослідження вказують на позитивний зв'язок між рівнем розвитку системи ПМД у країні і здоров'ям населення, зокрема, рівнем загальної смертності від ішемічної хвороби серця і онкологічних причин, малюкової смертності та очікуваної тривалості життя населення [6,8]. Крім того, перехід від традиційно організованої медичної допомоги, до медичної допомоги, що відповідає принципам ПМД за визначеннями ВООЗ – змінюють результативність медичної допомоги, що проявляється у підвищенні якості, задоволеності пацієнтів, покращенні мотивацій лікарів та ін. [1,4], тому реформування первинної медичної допомоги на засадах загальної практики сімейної медицини буде в цілому сприяти її ефективності та результативності, що позитивно позначиться на якості і вторинної медичної допомоги [3,4].

Мета роботи проаналізувати досвід реформування первинної медичної допомоги на засадах загальної практики сімейної медицини та вторинної медичної допомоги в Полтавській області за 2012 рік.

Матеріал та методи: інформаційно-аналітичний.

### Результати та їх обговорення

Протягом 2012 року у сфері охорони здоров'я основні зусилля держави спрямовано на реформування системи медичного обслуговування населення, що є невід'ємною складовою соціально-економічних перетворень як на національному, так і на регіональному рівнях.

Підводячи підсумки роботи лікувально-профілактичних закладів області за 2012 рік одним із першочергових завдань реформування галузі є пріоритетний розвиток медичної допомоги на засадах загальної практики-сімейної медицини.

Основним документом, що визначив роботу та напрямки розвитку галузі охорони здоров'я області у 2012 році є Національний план дій на 2012 рік щодо впровадження Програми економічних реформ України на 2010-2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава» [5].

Відповідно до, п.32. Національного плану дій на 2012 рік реорганізація первинної медичної допомоги є одним з пріоритетних напрямків роботи галузі її удосконалення шляхом модернізації та аналізу мережі: розвитку служби загальної практики-сімейної медицини, розширення мережі амбулаторій сімейної медицини в сільській місцевості та створення юридично самостійних центрів первинної медико-санітарної допомоги [5].

Так, в області проведено реорганізацію мережі закладів охорони здоров'я, а саме: центральних районних та міських лікарень – шляхом відокремлення від них структурних підрозділів, які надають первинну

\* Цитування при атестації кадрів: Лисак В.П. Досвід реформування первинної медичної допомоги на засадах загальної практики сімейної медицини та вторинної медичної допомоги в полтавській області за 2012 рік // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 15–16.

медичну допомогу, в юридично самостійні центри ПМД.

Чітке розмежування рівнів медичної допомоги, зміна застарілих маршрутів пацієнта і, як результат, ефективний, доступний, швидкий контакт з медиком на первинній ланці має величезні переваги для людини і для лікаря. Мета цього – доступ людини до фахівця, який надає якісну первинну медичну допомогу.

Впровадження таких підходів потребує чітко визначеної ресурсної підтримки протягом декількох років для усунення існуючих диспропорцій розвитку та проведення великої, складної роботи.

За підсумками 2012 року в області функціонувало 4 юридично самостійних центри: 2 – в м. Комсомольську, 1 – в Лубенському районі, 1 – в Миргородському районі.

З 01.01. 2013 року в області розпочали роботу 22 юридично самостійних центри первинної медико-санітарної допомоги – на сьогодні їх 26. Вирішується питання реєстрації центрів ПМСД у 5 районах (Гребінківський, Котелевський, Полтавський, Пирятинський, Чорнухинський).

На даний час ще не прийнято рішення сесії міської ради про створення центрів ПМСД у м. Кременчуці.

В 2001 році показник охоплення населення наданням медичної допомоги за принципом сімейного лікаря становив 2,3%, в 2012 році цей показник зріс і становить 85,5%. Але цього ще недостатньо, так в новостворених 22-х центрах ПМСД передбачено 882 посади лікарів, а в наявності 570 осіб, що складає 64,6% від потреби; середніх та молодших медичних працівників передбачено 2920 посад, а фізичних осіб – 2721, що складає 93% від потреби.

В процесі становлення первинної медичної допомоги на засадах загальної практики сімейної медицини виникли фінансові та організаційні проблеми:

1. Відсутність державно закріпленого коефіцієнту фінансування цих закладів, що може привести до розподілу видатків на первинну мережу на місцевому рівні за остаточним принципом. Розподіл видатків коливається у межах від 19% (м. Полтава) до 48% (Кобеляцький район), середній по області – 27,7%.

2. Відсутність можливості надання соціального пакету та стимулюючих методів працівникам первинної ланки, який відпрацьовано в пілотних територіях.

3. Високий відсоток застарілого медичного обладнання (70%).

4. Недоукомплектація автотранспортом в цілому.

Так нормативна кількість автомобілів в центрах ПМСД області складає 532 одиниці. Передано на баланс 288 автомобілів, з них 177 експлуатуються більше 8 років тобто, необхідно доукомплектувати 421 автомобілем. В таких районах, як: Кобеляцький, Новосанжарський, Полтавський, Хорольський автомобілі передані в 100%, а в Козельщинському жодного.

5. Необхідність отримання ліцензії на медичну практику, що здійснюється протягом 3 місяців після їх юридичної реєстрації. В державі вступили в силу 18 січня 2013 року нові правила для ведення господарської діяльності з медичної практики.

6. Реєстрація центрів ПМСД в переважній більшості здійснюється територіально в містах та районних центрах, при цьому ряд нормативних актів закріплюють пільги медичним та фармацевтичним працівникам, які працюють в закладах охорони здоров'я що розташовані в сільській місцевості, а саме-оплата за стаж, додаткова відпустка, оплата комунальних послуг тощо.

Надзвичайно важливо щоб всі ці недоліки були усунуті, що дозволить відпрацювати оптимальний маршрут пацієнта, змінити відношення до своїх функцій медичного персоналу, партнерські взаємини між лікарем і пацієнтом та дбайливим ставленням людей до свого здоров'я.

### Література

1. Атун Р. Каковы преимущества и недостатки реструктуризации системы здравоохранения в целях большей ее ориентации на службы первичной медико-санитарной помощи?: доклад Сети фактических данных по вопросам здоровья / Р. Атун – Копенгаген: ЕРБ ВОЗ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/document/e82997R.pdf>. – Название с экрана.
2. Лехан В.М. Стратегія розвитку системи охорони здоров'я: український вимір /В.М. Лехан, Г.О. Слабкий, М.В. Шевченко. – К., 2009. – 50 с.
3. Оптимізація первинної медико-санітарної допомоги населенню України: метод. рекомендації / Н.Г. Гойда, Л.Ф. Матюха, Г.О. Слабкий, Л.В. Полікова; ДУ «Укр. Ін-т стратег. дослідж. МОЗ України», Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика. – К., 2011. – 48 с.
4. Оцінка ефективності організації надання первинної медичної допомоги: метод. рекомендації / Л.Ф. Матюха, Н.Г. Гойда, Г.О. Слабкий [та ін.]. – К., 2011. – 48 с.
5. Указ президента України від 12.03.2012 № 187/2012 «Про національний план дій на 2012 рік щодо впровадження Програми економічних реформ на 2010-2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава» // [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/187/2012>.
6. Хобзей М.К. Медико-социальное обоснование оптимизации системы предоставления первичной медико-санитарной помощи (на примере Львовской области): Автореф. дис. доктора мед наук: 14.02.03 / Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика. – К, 2010. –38 с.
7. Boerma G. W. Роль общей практики в первичной медико-санитарной помощи [Электронный ресурс] / G. W. Boerma, D. M. Fleming. – Копенгаген : ВОЗ. Европейское региональное бюро, 2001. – Режим доступа: [http://openlibrary.org/b/OL22478056M/role\\_of\\_general\\_practice\\_in\\_primary\\_health\\_care](http://openlibrary.org/b/OL22478056M/role_of_general_practice_in_primary_health_care)
8. Denmark: Health system review /M. Olejaz, A. Juul Nielsen, A. Rudjibing [et al.] // Helth System in Transition. – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 1-192

## English version: EXPERIENCE IN MODERNIZATION OF PRIMARY HEALTH CARE ON THE BASIS OF FAMILY MEDICINE AND SECONDARY HEALTH CARE IN POLTAVA REGION FOR 2012\*

Lysak V.P.

Healscare Department of Poltava region municipal administration

\* To cite this English version: Lysak V.P. Experience in modernization of primary health care on the basis of family medicine and secondary health care in poltava region for 2012// Problemy ekologii ta medytsyny. - 2013. - Vol 17, № 1-2. - P. 17 -19.

*This paper focuses on the experience in the reorganization of primary and secondary health care throughout Poltava region for 2012. The principal official record which has determined the activities and main approaches for the development of Poltava region health care for 2012 is the National program 2012 about implementation of Program of economic reforms in Ukraine for 2012 – 2014 "Wealthy society, competitive economics, effective state". The reorganization of healthcare institutions in the region has been carried out. It has included the separating of structural subdivisions providing primary health care services from central district and municipal hospitals and recognizing them as legally relevant independent centers of primary health care. To implement the Regulation of the Cabinet of Ministers, June 28, 1997, № 640, subject to medical and economic efficiency of a patient capacity during 2012 many efforts have been focused on the accomplishment of bed stock at health care institutions throughout the region. We have analyzed organizational and financial issues as well as outline the approaches to overcome them that will result in the improvement of population's health.*

Key words: health care reorganization, primary health care, secondary health care, Poltava region.

### Introduction

The primary health care takes on special significance under conditions of reformation of health protection since one of the principal priorities for the enhancement of the national health care systems has to be the development of primary health care on the base of general practice of family medicine [2,7].

Current investigations indicate the positive relation between the level of the development of primary health care in the country and population health, and particularly between the level of general mortality as a result of coronary heart disease and malignancies, infantile mortality and life expectancy of population [6,8]. Furthermore the change-over from conventional health care to medical care according to the principles of primary health care determined by WHO, which influence the health care effectiveness that may be manifested as upgrading, complete patients satisfaction, doctors' motivation improvement and others. Therefore the reformation of primary health care on the base of general practice of family medicine will contribute to its effectiveness and potency and will have an effect on quality of the secondary health care [3,4].

The object of paper is to analyze the experience of primary health care reformation on the base of general practice of family medicine and secondary health care in Poltava region in 2012.

Material and Methods: informational and analytic.

### Results and discussion

The key state efforts in the field of health protection are directed to the reformation of the system of medical service for population in 2012, which is an important part of social and economic transformations at the national and regional levels (as national and regional standards).

According to the results of regional treatment and preventive establishments work in 2012 one of immediate tasks for reformation in the field is priority health care development on the base of general practice – family medicine.

The key document describing the directions for the work and development in the field of health protection for the region in 2012 is the National program 2012 about implementation of Program of economic reforms in Ukraine for 2012 – 2014 "Wealthy society, competitive economics, effective state" [5].

In accordance to paragraph 32 of the National plan for 2012 the reorganization of primary health care is one of the priorities of the way for its improvement through modernization and network analysis: the development of general practice services, family medicine, the expansion of outpatient medical rooms in rural areas and the creation of independent legal centers of primary health care.

Much attention has been paid to the reorganization of health care network, namely central district and municipal hospitals by separating them from structural units that provide primary care and recognizing them as legally independent centers providing primary health care.

Strict distinction between the levels of health care, changing the patients' old itinerary and as a result, effective, accessible, fast contact with a physician in primary care has huge benefits for the persons and the doctor. Therefore, the purpose of this is to provide the residences to have access to specialists who provide qualified primary health care.

Implementation of such approaches needs well-defined supporting resources for several years to eliminate existing development disproportions and to carry out huge and thorough work.

According to the previous year results 4 legally independent centers started their functioning in Poltava region: 2 – in Komsomolsk, 1- in Lubny district, 1- in Myrhorod district.

Since January, 01, 2013 twenty two legally independent primary health care centers (PHCC) have started their work in Poltava region. There are 26 nowadays. The issue on PHCC registration is currently being solved in 5 districts (Grebinka, Kotelva, Poltava, Pyryatyn, Chornukhy). The municipal council session decree on establishment of PHCC in Kremenchuk has not been adopted yet.

In 2001 the range index of medical service for population based on principles of family medicine made up 2, 3%, and this index increased and now it constitutes 85.5%. For 22 new PHCC centers 882 medical posts are planned, but only 570 are available that makes up 64,6% of those required; nursing and medical attendant staff composes 2920 posts according to the plan, but physical persons occupy 2721 posts that makes up 93%.

In the implementation of primary medical care based on the family medicine approach the following financial and organizational problems arise:

1. Lack of the state fixed financing ratio can cause expense distribution by the residual principle among the primary network establishments of the local level. Expense distribution fluctuates within the limits from 19% (Poltava) to 48% (Kobelyaku district), average in Poltava region is 27,7%.
2. Lack of the social package granting for the primary link specialists and stimulating methods that have been experienced in the pilot territories.
3. High percentage of outdated medical equipment (70%).
4. Lack of motor transport on a whole. The standard quantity of cars in PHCC composes 532 units. The total car amount constitutes 288, among them 177 were in use more than 8 years. Now more than 421 cars are required. Such districts as Kobelyaky, Novi- Sanzhary, Poltava,

Khorol are provided with motor transport on 100%, but there is no one in Kozelschyna district.

5. License on medical practice should be obtained during 3 months after legal registration according to the new state regulations concerning the medical practice managerial (economic) activities adopted on January, 18, 2013.

6. Registration of PHCC is mainly realized locally therefore several standard regulations fixe social benefits (pay increase for the length of service, annual additional leave, municipal services payment and so on) for the medical specialists working in the rural areas .

The elimination of all the drawbacks will provide means for determination optimal patient's itinerary, changing the medical personnel attitude to their functional duties, working doctor-patient partnership and careful attitude of the people to their health.

In contrast to the primary health care the inpatient medical service requires high expenses for engagement of highly qualified specialists, up-to-date equipment, maintenance expenses, pharmaceutical provision, that is the formed technological process.

– To implement the Regulation of the Cabinet of Ministers, June 28, 1997, № 640, subject to medical and economic efficiency of a patient capacity during 2012 many efforts have been focused on the accomplishment of bed stock at health care institutions throughout the region.

In 2012 the initial hospital admission decreases on 173 units when the bed population ratio per 10 thousand composes 81.0 (2011 – 82.14, optimal – 80.0). Nowadays the number of population tends to annual decrease, but the bed population ratio is higher than required.

Therapeutic patient capacity is functioning only on 51% of the total quantity but its effectiveness is deficient as in Kozelschyna district (193.4), Dykanka district (228.8), Poltava district (246.6), Orzhytsya district (249.4).

– Surgical patient capacity is functioning partially because less than 10 surgical interferences per unit of surgical patient capacity are performed during the year (Orzhytsya, Shyshakhy and Reshetilovka districts).

The bed stock arrangement is carrying out taking into account the population needs in inpatient medical care and helps to provide proper functioning of the patient capacity, appropriate inpatient medical care.

Detailed personnel, financial and economic analysis of Poltava region health care establishments stated the presence of the wide network of secondary level medical care units that have administrative and regional subordination and different budgets.

Nowadays the bed stock of Poltava region amounts:

- therapeutic beds – 51%
- surgical beds – 23%
- obstetric and gynecological beds – 11%
- pediatric beds – 12%
- medical rehabilitation beds – 1%,
- medical care and social services beds – 1%,
- hospice service beds – 1%.

Thus, having been reorganized the structure of bed stock in Poltava region is presented in the following way:

- therapeutic patient capacity makes up 24%
- surgical beds – 23%,
- obstetrical and gynecological beds – 18%,
- pediatric beds – 12%,
- beds fro medical rehabilitation – 11%,
- beds for medical and social care – 9%

– hospice care beds – 3%.

Nowadays both the first stage of auditing “Self-evaluation of characteristics in providing secondary (specialized) health care by health care institutions” and the second stage “Revision of subjectivity for characteristics obtained at the first stage” have been completed. Data obtained enable to examine predesign for the organization of hospital circuits and hospitals for intensive treatment throughout the region.

To fulfill the challenges issued by the President of Ukraine we have designed the Plan - schedule for reorganization of health care system in Poltava region for 2010 – 2014 and approved it by Poltava regional administration and Poltava region Rada (council). Corresponding plans have been worked up for the districts and cities of the Poltava region as well. The plans of socio-economic development for each territory involve health care issues as an integral part. We have also analyzed medical provision and activities of the health care institutions, have formulated basic approaches towards the structural and functional modifications in the domestic health care system.

Therefore, the recognition of these challenges makes it possible to pose the following strategic objectives towards the health care system in 2013:

- further development of family medicine network;
- organization of primary medical sanitary care centers as legal entity;
- improvement in supporting with skilled personnel for primary health care;
- further implementation of interdisciplinary approaches in diagnosis and treatment;
- amelioration in training of general practitioners;
- reinforcement of material and technical resources for primary health care institutions.

With respect to the secondary health care it should be emphasized on the importance to renovate certain approaches in specialized health care; to complete the third stage of auditing of secondary health care and to prepare required documentation for the fourth stage of the auditing; to proceed with the regulation of bed stock and organization of hospitals for intensive treatment throughout the region.

## Conclusions

All the measures mentioned above are directed towards the improvement and reorganization of primary and secondary health care. They have been designed to reduce the population's morbidity and mortality rates, to decrease the disablement of any types, to detect diseases in their early stages especially those which are of social significance as cardiovascular pathologies, malignancies, tuberculosis, AIDS; to prevent non-infectious diseases and to develop personal deliberate attitude and responsibility for own health and safety, to enhance the potential of national health care system.

## Referencis

1. Atun R. Kakovy preimuschestva i nedostatki restrukturizazii sistemy zdravoochraneniya v zelyach bol'shey ee orientazii na sluzhby pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoschi?: doklad Seti fakticheskikh dannych po voprosam zdorov'ya / R. Atun – Kompengagen: ERB VOZ [Elektronnyy resurs]. – Rezhim dostupa: <http://www.euro.who.int/document/e82997R.pdf>. – Nazvanie s ekrana.
2. Lechan V.M. Strategiya rozvitku sistemi ochoroni zdorov'ya: ukrains'kiy vimir /V.M. Lechan, G.O. Slabkiy, M.V. Shevchenko. – K., 2009. – 50 s.



3. Optimizaziya pervinnoï mediko-sanitarnoï dopomogi naselennyyu Ukraïni: metod. rekomendazii / N.G. Goyda, L.F. Matyucha, G.O. Slabkiy, L.V. Polikova; DU «Ukr. In-t strateg. doslidzh. MOZ Ukraïni», Naz. med. akad.. pislyadiplom. osviti im. P.L. Shupika. – K., 2010. – 25 s.
4. Ozinka effektivnosti organizazii nadannya pervinnoï medichnoï dopomogi: metod. rekomendazii / L.F. Matyucha, N.G. Goyda, G.O. Slabkiy [ta in.]. – K., 2011. – 48 s.
5. Ukaz prezidenta Ukraïni vid 12.03.2012 № 187/2012 «Pro nazional'niy plan diy na 2012 rik schodo vprovadzhennya Programi ekonomichnich reform na 2010-2014 roki «Zamozhne suspil'stvo, konkurentospromozhna ekonomika, effektivna derzhava» // [Elektronniy resurs]. Rezhim dostupu: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/187/2012>.
6. Chobzey M.K. Mediko-sozial'noe obosnovanie optimizazii sistemy predostavleniya pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoschi (na primere L'vovskoy oblasti): Avtoref. dis. doktora med nauk: 14.02.03 / Nazional'naya medizinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya imeni P.L. Shupika. – K, 2010. – 38 s.
7. Boerma G. W. Rol' obschey praktiki v pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoschi [Elektronnyy resurs] / G. W. Boerma, D. M. Fleming. – Kopenhagen: VOZ. Evropeyskoe regional'noe byuro, 2001. – Rezhim dostupa: [http://openlibrary.org/b/OL22478056M/role\\_of\\_general\\_practice\\_in\\_primary\\_health\\_care](http://openlibrary.org/b/OL22478056M/role_of_general_practice_in_primary_health_care)
8. Denmark: Health system review /M. Olejaz, A. Juul Nielsen, A. Rudjibing [et al.] // Helth System in Transition. – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 1-192

*Матеріал надійшов до редакції 26.09.2012 р*

© Синяченко О.В., Герасименко А.М., Ливенцова Е.В.  
УДК 616.13-018.3-007.17/18-007.249-036.12+502

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ И ЭКОЛОГИЯ\*

Синяченко О.В., Герасименко А.М., Ливенцова Е.В.

Национальный медицинский университет им. М.Горького, г. Донецк

*Подано дані, що стосуються поширеності системних васкулітів (пурпури Шенлейна-Геноха, кріоглобулінемічного васкуліту, вузликового поліартеріїту, неспецифічного аортоартеріїту, гранулематозу Вегенера тощо) в різних екологічних регіонах, містах і сільських районах, вплив на медичні статистичні показники ступеня розвитку окремих галузей промисловості, транспорту та сільського господарства, забруднення в доквіллі атмосферного повітря, ґрунту й ґрунтових вод різними ксенобіотиками, у тому числі токсичними і есенціальними мікроелементами.*

Ключові слова: системні васкуліти, поширеність, доквілля.

### Введение

За последние три года наблюдается отчетливое увеличение численности больных системными васкулитами (СВ) [14], причем, этот факт рассматривается в контексте с ухудшением экологической ситуации в разных регионах планеты. Неблагоприятная окружающая среда повышает распространенность СВ у генетически предрасположенных к болезням людей [2, 12], что во многом обусловлено формированием в организме антинейтрофильных цитоплазматических антител – одного из главных факторов в патогенетических построениях таких заболеваний [4]. Отмечено, что СВ чаще возникают в высокоурбанизированных регионах [10, 18]. Необходимо подчеркнуть, что остаются неизученными параметры распространенности СВ в городах и сельских местностях в зависимости от отдельных факторов загрязнения ксенобиотиками атмосферы, почвы, питьевой и грунтовых вод.

Цель и задачи работы – изучить распространенность СВ и проанализировать эти показатели в разных экологических регионах Донецкой области в зависимости от неблагоприятных факторов окружающей среды (воздуха, грунта, воды) и степень влияния на этот статистический медицинский показатель развития отдельных отраслей промышленности, транспорта и сельского хозяйства.

### Материалы и методы исследования

Гигиеническая оценка антропогенного загрязнения окружающей среды проводилась на основе определения ксенобиотиков в четырех ее объектах – атмосферном воздухе, почве, питьевой воде и в подземных водоисточниках. Данные были получены в результате исследований санитарно-гигиенических станций, региональных отделений Государственных комитетов по гидрометеорологии, контролю природной среды и экологической безопасности. Оценивали: 1) распределение выбросов в атмосферу 17 городских и 17 сельских регионов Донецкой области металлургической, угледобывающей, химической, машиностроительной промышленности, производства строительных материалов, энергетики, автомобильного транспорта и сельского хозяйства; 2) уровень выбросов в атмосферу и накопление в ней промышленных отходов за

год из расчета на площадь территории и человека; 3) содержание в воздухе аммиака, 3,4-бензпирена, диоксидов азота, серы и углерода, оксида углерода, сероводорода и фенола; 4) минерализацию питьевой воды разных регионов, содержание в ней хлоридов, сульфатов, нитратов и аммонийных фосфатов; 5) уровни в почвах Ba, Be, Bi, Co, Cr, Cu, Hg, Li, Mn, Mo, Ni, Pb, Sn, Ti, V и Zn, а в подземных водах – Ba, Cu, Li, Mn, Ni, Pb, Ti и Zn.

Показатель выбросов в атмосферу на площадь территории за год составляет  $9,7 \pm 0,59 \text{ т}^3/\text{км}^2$ , а параметры накопления промышленных отходов на одного человека –  $0,7 \pm 0,03$  тонн. Частота распределения усредненной структуры выбросов в атмосферу Донецкой области оказалась следующей: металлургическая промышленность –  $8,9 \pm 3,53\%$ , угледобывающая –  $25,2 \pm 6,45\%$ , химическая –  $5,1 \pm 1,46\%$ , машиностроительная –  $6,8 \pm 2,85\%$ , энергетика –  $19,6 \pm 6,19\%$ , производство строительных материалов –  $21,4 \pm 5,79\%$ , автомобильный и железнодорожный транспорт –  $5,9 \pm 2,68\%$ , сельское хозяйство –  $7,2 \pm 3,50\%$ . Средняя концентрация в атмосфере аммиака составила  $115,4 \pm 3,93 \text{ мкг/м}^3$ , 3,4-бензпирена –  $5,6 \pm 0,22 \text{ нг/м}^3$ , диоксида азота –  $97,2 \pm 3,65 \text{ мкг/м}^3$ , диоксида серы –  $178,5 \pm 6,25 \text{ мкг/м}^3$ , диоксида углерода –  $2,8 \pm 0,13 \text{ мкг/м}^3$ , оксида углерода –  $10,5 \pm 0,26 \text{ мг/м}^3$ , сероводорода –  $41,7 \pm 1,78 \text{ мкг/м}^3$  и фенола –  $8,6 \pm 0,24 \text{ мкг/м}^3$ , параметры минерализации питьевой воды были  $1,7 \pm 0,07 \text{ г/л}$ , хлоридов –  $183,2 \pm 9,86 \text{ мг экв/л}$ , сульфатов –  $782,0 \pm 37,08 \text{ мг/л}$ , нитратов –  $25,8 \pm 2,03 \text{ мг/л}$ , аммонийных фосфатов –  $0,4 \pm 0,02 \text{ мг/л}$ . Содержание в почве Ba составило  $854,2 \pm 22,29 \text{ мг/кг}$ , Be –  $180,1 \pm 2,14 \text{ мкг/кг}$ , Bi –  $161,0 \pm 1,04 \text{ мкг/кг}$ , Co –  $1,9 \pm 0,02 \text{ мг/кг}$ , Cr –  $213,1 \pm 10,54 \text{ мг/кг}$ , Cu –  $60,8 \pm 1,09 \text{ мг/кг}$ , Li –  $63,5 \pm 1,16 \text{ мг/кг}$ , Mn –  $2191,3 \pm 161,51 \text{ мг/кг}$ , Mo –  $2,6 \pm 0,04 \text{ мг/кг}$ , Ni –  $63,5 \pm 1,16 \text{ мг/кг}$ , Pb –  $93,9 \pm 6,27 \text{ мг/кг}$ , Sn –  $8,7 \pm 0,49$ , V –  $102,5 \pm 1,41 \text{ мг/кг}$ , Zn –  $227,5 \pm 10,43 \text{ мг/кг}$ , а в грунтовых водах Ba –  $2,86 \pm 0,438 \text{ мг/л}$ , Cu –  $0,55 \pm 0,061 \text{ мг/л}$ , Li –  $0,81 \pm 0,065 \text{ мг/л}$ , Mn –  $1,39 \pm 0,053 \text{ мг/л}$ , Ni –  $0,08 \pm 0,006 \text{ мг/л}$ , Pb –  $0,12 \pm 0,010 \text{ мг/л}$ , Ti –  $2,15 \pm 0,091 \text{ мг/л}$ , Zn –  $0,49 \pm 0,045 \text{ мг/л}$ .

По Донецкой области среди взрослого населения соотношение распространенности таких ревматических заболеваний, как остеоартроз, хроническая рев-

\* Цитування при атестації кадрів: Синяченко О.В., Герасименко А.М., Ливенцова Е.В.. Распространенность системных васкулитов и экология // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 20–22.

матическая болезнь сердца, подагра, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка и СВ (пурпура Шенлейна-Геноха, эссенциальный криоглобулинемический васкулит, зостриформный васкулит Черджа-Стросса, болезни Гудпасчура и Бехчета, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, неспецифический аortoартериит Такаясу) составляет как 184:38:16:15:2:1:1. При этом средняя распространенность СВ по регионам области равна  $1,29 \pm 0,179$  на 10 тыс. населения.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, регрессионного и дисперсионного (ANOVA) анализа (программы "Microsoft Excel" и "Statistica-Stat-Soft", США). Оценивали средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t) и достоверность статистических показателей (p). С учетом предельно допустимых концентраций веществ подсчитывали интегральные степени неблагоприятной нагрузки в регионе ксенобиотиками на атмосферный воздух (Q), почву (R) и воду (S).

### Результаты и их обсуждение

Как известно, уровни органических и неорганических ксенобиотиков в атмосферном воздухе городов (особенно с развитой промышленностью) намного выше, чем в сельских районах. По данным выполненного нами однофакторного дисперсионного анализа достоверное влияние городской и сельской местности проживания людей на распространенность в этих районах СВ отсутствует.

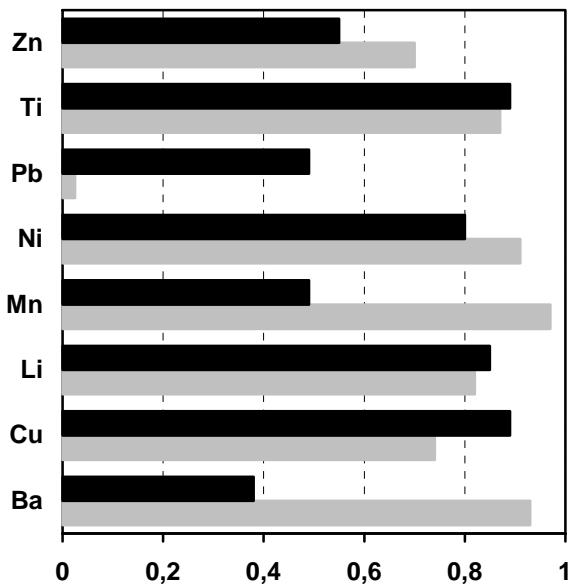


Рис. 1. Достоверность связей (r) распространенности СКВ с уровнем МЭ в грунтовых водах (светлые полосы – влияние, темные – корреляция)

Постоянное влияние на организм токсичных микроэлементов (МЭ) окружающей среды считается одним из важных экологически обусловленных патогенетических факторов многих заболеваний. Нужно отметить, что по данным литературы степень загрязнения водных источников МЭ следующая:  $Ni > Co > Pb > Cr > V > Zn$  [9]. Высокие параметры солей тяжелых металлов в окружающей среде проживания

Отсутствуют дисперсионные и корреляционные связи между распространенностью СВ и параметрами Q, R, S. Если от степени выбросов в атмосферу ксенобиотиков распространенность СВ не зависит, то, как свидетельствует ANOVA, обсуждаемый медицинский статистический показатель тесно связан с накоплением в воздухе промышленных отходов ( $D=3,89$ ,  $p=0,041$ ). Распространенность СВ в регионах с превышением ( $>M+SD$ ) выбросов и накопления промывочных и в остальных экологических зонах отличается соответственно на 39% и 61%, но результаты оказались недостоверными.

Сейчас четко установлено неблагоприятное воздействие на сосуды (в контексте с экологическим загрязнением окружающей среды) энергетики, производства строительных материалов, металлургической, химической и других отраслей промышленности [5, 11]. По нашим данным, на распространенность СВ оказывает негативное влияние развитие в регионах только угледобывающей отрасли ( $D=2,84$ ,  $p=0,042$ ).

Как свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ, имеет место отрицательное влияние на распространенность СВ уровня в атмосфере фенола ( $D=2,73$ ,  $p=0,047$ ), а по результатам корреляционного анализа существует прямая связь с содержанием в воздухе диоксида серы ( $r=+0,403$ ,  $p=0,044$ ). Заметим, что высокая концентрация диоксидов во вдыхаемом воздухе относится к факторам риска развития СВ [6, 8]. Установлено, что распространенность СВ обратно зависит от уровня фосфатов в воде ( $D=3,01$ ,  $p=0,034$ ,  $r=-0,311$ ,  $p=0,041$ ).

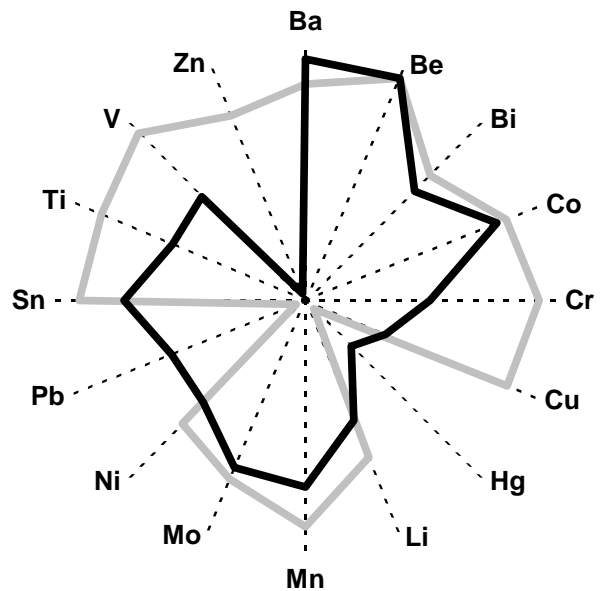


Рис. 2. Достоверность связей (r) распространенности СКВ с уровнем МЭ в почве (светлые линии – влияние, темные – корреляция)

людей увеличивает частоту развития в этих регионах СВ [15]. Нами установлено негативное влияние на распространенность СВ содержания в грунтовых водах Pb ( $D=2,13$ ,  $p=0,025$ ), что представлено на рис. 1. Этот токсичный МЭ относится к экологическим факторам внешней среды («экологическим ядам»), оказывающим влияние на развитие сосудистой патоло-

гии [20]. Существует связь развития кожных аллергических васкулитов с воздействием на организм Pb [7].

Как видно из рисунка 2, на распространенность СВ влияет уровень того же Pb, но уже в почве ( $D=3,25$ ,  $p=0,047$ ), а также концентрация Hg ( $D=3,43$ ,  $p=0,040$ ). Кроме того, существует обратная корреляционная связь с содержанием в грунте Zn ( $r=-0,271$ ,  $p=0,033$ ). Ранее было показано, что высокий уровень Hg в окружающей среде способствует развитию у людей эозинофильного васкулита Черджа-Стросса [13]. Такой металл считается иммуноотоксичным, что доказываются на мышах C57B1/6xDBA/2, генетически восприимчивых к действию Hg. У этих животных, а также у коричневых норвежских крыс, имеет место связь такого микроэлемента с высокими уровнями в крови противоядерных антител и развитием васкулита [17, 19]. Повышенный уровень постоянного экзогенного воздействия на организм людей Hg участвует в патогенетических построениях гранулематоза Вегенера [1]. Ртутная интоксикация проявляется, помимо всего прочего, развитием СВ Кавасаки [3] и Бехчета [16].

Выполненный дисперсионный анализ показал достоверное влияние на частоту развития отдельных СВ показателей Q ( $D=3,63$ ,  $p=0,002$ ), степени развития в регионе химической промышленности ( $D=17,42$ ,  $p<0,001$ ) и производства строительных материалов ( $D=3,41$ ,  $p=0,003$ ), уровней в воздухе аммиака ( $D=2,19$ ,  $p=0,044$ ) и диоксида серы ( $D=3,85$ ,  $p=0,001$ ), концентрации в питьевой воде сульфатов ( $D=2,32$ ,  $p=0,033$ ), параметров в почве Be ( $D=2,36$ ,  $p=0,030$ ), Mo ( $D=2,56$ ,  $p=0,019$ ), Ni ( $D=3,78$ ,  $p=0,001$ ) и Pb ( $D=5,47$ ,  $p<0,001$ ), а также содержания Pb в грунтовых водах ( $D=4,44$ ,  $p<0,001$ ). Особенности неспецифического аортоартериита Такаясу является зависимость его распространенности в регионе от показателей R ( $D=4,37$ ,  $p=0,026$ ) и степени развития угледобывающей промышленности ( $D=3,57$ ,  $p=0,048$ ), гранулематоза Вегенера – от развития металлургии ( $D=9,88$ ,  $p<0,001$ ). Обращает на себя внимание отсутствие связей распространенности эссенциального криоглобулинемического васкулита с характером питьевой и грунтовых вод.

### Вывод

Таким образом, существует связь распространенности СВ с развитием в регионе проживания людей угледобывающей отрасли промышленности и с такими факторами окружающей среды, как степень накопления в атмосфере промышленных отходов, содержание в воздухе фенола и диоксида серы, концентрация в питьевой воде фосфатов, параметры в почве Hg, Pb и Zn, а в грунтовых водах только Pb, причем, наблюдаются особенности зависимости эпидемиологического показателя от экологических при неспецифическом аортоартериите Такаясу, гранулематозе Вегенера и эссенциальном криоглобулинемическом васкулите.

### Литература

1. Albert D. Wegener's granulomatosis: Possible role of environmental agents in its pathogenesis / D. Albert D, C. Clarkin, J. Komoroski [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2009. - Vol. 51, N 4. - P. 656 - 664.
2. Barragan-Martínez C. Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis / C. Barragan-Martínez, C. A. Speck-Hernandez,

- G. Montoya-Ortiz, R. D. Mantilla // *PLoS One.* - 2012. - Vol. 7, N 12. - E. 51506.
3. Brannan E. H. Elemental mercury poisoning presenting as hypertension in a young child / E. H. Brannan, S. Su, B. K. Alverson // *Pediatr. Emerg. Care.* - 2012. - Vol. 28, N 8. - P. 812 - 814.
4. Cartin-Ceba R. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis / R. Cartin-Ceba, T. Peikert, U. Specks // *Curr. Rheumatol. Rep.* - 2012. - Vol. 14, N 6. - P. 481 - 493.
5. Cavallo D. M. Environmental and biological monitoring in the plating industry / L. M. Cavallo, A. Cattaneo // *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* - 2012. - Vol. 34, N 3. - P. 247 - 250.
6. Corsaro G. B. Health risk assessment in the metal scrap recycle: the case of Brescia / G. B. Corsaro, V. Gabusi, A. Pilisi // *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* - 2012. - Vol. 34, N 3. - P. 259 - 266.
7. Er-Deng-Sang E. Determination of trace elements in Mongolian medicine Zidianling curing allergic purpura disease by ICP-AES / E. Er-Deng-Sang, G. B. Hang, T. Ba // *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi.* - 2008. - Vol. 28, N 11. - P. 2679 - 2683.
8. Farhat S. C. Air pollution in autoimmune rheumatic diseases: a review / S. C. Farhat, C. A. Silva, M. A. Orione [et al.] // *Autoimmun. Rev.* - 2011. - Vol. 11, N 1. - P. 14 - 21.
9. Gao W. H. Distribution patterns of heavy metals in surficial sediment and their influence on the environment quality of the intertidal flat of Luoyuan Bay, Fujian coast / W. H. Gao, Y. F. Du, D. D. Wang, S. Gao // *Huan Jing Ke Xue.* - 2012. - Vol. 33, N 9. - P. 3097 - 3103.
10. Harmens H. Terrestrial mosses as biomonitors of atmospheric POPs pollution: a review / H. Harmens, L. Foan, V. Simon, G. Mills // *Environ Pollut.* - 2013. - Vol. 173. - P. 245 - 254.
11. Kluger N. Tattoo-induced vasculitis: is it really the ink? / N. Kluger // *Am. J. Emerg. Med.* - 2011. - Vol. 29, N 3. - P. 347 - 348.
12. Lee J. L. The geo-epidemiology of temporal (giant cell) arteritis / J. L. Lee, S. M. Naguwa, G. S. Cheema, M. E. Gershwin // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* - 2008. - Vol. 35, N 1 - 2. - P. 88 - 95.
13. Maramba N. P. Environmental and human exposure assessment monitoring of communities near an abandoned mercury mine in the Philippines: A toxic legacy / N. P. Maramba, J. P. Reyes, A. T. Francisco-Rivera // *J. Environ Manage.* - 2008. - Vol. 81, N 2. - P. 135 - 145.
14. Marković A. Vasculitis and vasculopathy / A. Marković // *Acta Med. Croatica.* - 2012. - Vol. 66, suppl. 1. - P. 19 - 24.
15. Moyer C. F. Systemic vascular disease in male B6C3F1 mice exposed to particulate matter by inhalation: studies conducted by the National Toxicology Program / C. F. Moyer, U. P. Kodavanti, J. K. Haseman [et al.] // *Toxicol. Pathol.* - 2009. - Vol. 30, N 4. - P. 427 - 434.
16. Schofield P. Dementia associated with toxic causes and autoimmune disease / P. Schofield // *Int. Psychogeriatr.* - 2008. - Vol. 17, suppl. 1. - P. 129-147.
17. Silbergeld E. K. Mercury and autoimmunity: implications for occupational and environmental health / E. K. Silbergeld, I. A. Silva, J. F. Nyland // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* - 2009. - Vol. 207, N 2. - P. 282 - 292.
18. Wang C. Summer atmospheric polybrominated diphenyl ethers in urban and rural areas of northern China / C. Wang, W. Li, J. Chen [et al.] // *Environ Pollut.* - 2012. - Vol. 171. - P. 234 - 240.
19. Wu Z. IL-4 gene expression up-regulated by mercury in rat mast cells: a role of oxidant stress in IL-4 transcription / Z. Wu, D. R. Turner, D. B. Oliveira // *Int. Immunol.* - 2010. - Vol. 13, N 3. - P. 297 - 304.
20. Yang X. Silica nanoparticles capture atmospheric lead: implications in the treatment of environmental heavy metal pollution / X. Yang, Z. Shen, B. Zhang [et al.] // *Chemosphere.* - 2013. - Vol. 90, N 2. - P. 653 - 656.

*Мы заявляем, что во время исследования права пациентов были учтены в соответствии с требованиями Хельсинкской конвенции.*

*Мы заявляем, что исследования на животных не проводились.*



## English version: PREVALENCE OF SYSTEM VASCULITIS AND ECOLOGY\*

Syniachenko O.V., Gerasymenko A.M., Liventsova K.V.

M. Gorkiy National Medical University, Donetsk

*Information about prevalence of systemic vasculitis (Henoch-Schonlein purpura, cryoglobulinemic vasculitis, knot polyarthritis, Takayasu's arteritis, Wegener's granulomatosis et al) in different ecological regions, cities and rural districts is presented; influence on the medical statistical indexes of development degree of separate industry branches, transport and agriculture, contamination in the environment of atmospheric air, soil and waters by different xenobiotics, including toxic and by essential microelements are also presented.*

Key words: systemic vasculitis, prevalence, environment.

For last three years the distinct increase of patients with systemic vasculitis(SV)[14] was observed, this fact being considered in the context with worsening of ecological situation in different regions of the planet. The unfavourable environment rises the prevalence of SV in people genetically predisposed to the diseases [2,12], that is much caused by the formation of antineurophilic cytoplasmic antibodies in the organism – one of the main factors in pathogenic construction of such diseases [4]. SV is noticed occur more frequently in highly urbanized regions [10,18]. It is necessary to underline that the parameters of the prevalence of SV are unknown in cities and country-sides depending on separate factors of pollution of the atmosphere, soil, drinking water and subsoil water with xenobiotics.

Purpose and the tasks of the work are to study the prevalence of SV and analyze these indexes in different ecological regions of Donetsk district depending on unfavourable factors of the environment (air, soil, water) and the degree of the influence on this statistic medical index of the development separate branches of industry, transport and agriculture.

### Materials and methods

Hygienic estimation of antropogenic pollution of the environment was carried out on the basis of the determination of xenobiotics in four of its objects – atmospheric air, soil, drinking water and underground water sources. The findings were received in consequence of investigations of sanitary – hygienic stations, regional departments of State Committees on hydrometeorology, the control of natural environment and ecological safety. We estimated: 1) the distribution of emissions in the atmosphere of 17 urban and country-side regions of Donetsk district by metallurgical, coal, chemical, engineering industry, the production of building materials, energetics, motor transport and agriculture; 2) the level of emissions in the atmosphere and accumulation of industrial wastes in it for a year per territorial area and a human-being; 3) the contents of ammonia, 3,4-benzpiren, dioxides of nitrogen, sulfur and carbon, carbon oxide, hydrogen sulfide and phenol; 4) mineralization of drinking water of different regions, the contents of chlorides, sulfates, nitrates and phosphates in it; 5) the levels of Ba, Be, Bi, Ci, Cr, Cu, Hg, Li, Mn, Mo, Ni, Pb, Sn, TV and Zn in soil, Ba, Cu, Li, Mn, Ni, Pb, Ti and Zn in undersoil water.

The index of emissions in the atmosphere per the area of the territory for a year is  $9.7 \pm 0.59$  t3/km2, and the parameters of industrial waste accumulation per a

man –  $0.7 \pm 0.03$  tons. The frequency of the distribution of emissions of the average structure in the atmosphere of the Donetsk region is following : metallurgy industry –  $8.9 \pm 0.53\%$ , coal industry –  $25.2 \pm 6.45\%$ , chemical industry –  $5.1 \pm 1.46\%$ , machine building industry –  $6.8 \pm 2.85\%$ , energetics –  $19.6 \pm 6.19\%$ , building material industry –  $21.4 \pm 5.79\%$ , automobile and railway transport –  $5.9 \pm 2.68\%$ , agriculture –  $7.2 \pm 3.5\%$ . The average concentration of ammonia in the atmosphere was  $15.4 \pm 3.94$  mkg/m3, 3,4 benzpiren –  $5.6 \pm 0.22$  ng/m3, dioxide of nitrogen –  $97.2 \pm 3.65$  mkg/m3, dioxide of sulfur –  $178.5 \pm 6.25$  mkg/m3, dioxide of carbon –  $2.8 \pm 1.3$  mkg/m3, carbon oxide –  $10.5 \pm 0.26$  mg/m3, hydrogen sulfate –  $4.1 \pm 1.78$  mkg/m3 and phenol –  $8.6 \pm 0.24$  mkg/m3, the parameters of the mineralization of drinking water were  $1.7 \pm 0.07$  g/l, chloride –  $183.2 \pm 9.86$  mgxeq/l, sulfate –  $782.0 \pm 37.08$  mg/l, nitrates –  $25.8 \pm 2.03$  mg/l, ammonia phosphates –  $0.4 \pm 0.02$  mg/l. The amount of Ba in the soil was  $854.2 \pm 22.29$  mg/kg, Be –  $180.1 \pm 12.14$  mkg/kg, Bi –  $161.0 \pm 1.04$  mkg/kg, Co –  $1.9 \pm 0.02$  mg/kg, cr –  $213.1 \pm 10.54$  mg/kg, Cu –  $60.8 \pm 1.09$  mg/kg, Li –  $63.5 \pm 1.16$  mg/kg, Mn  $2191.3 \pm 161.51$  mg/kg, Mo –  $2.6 \pm 0.04$  mg/kg, Ni  $63.5 \pm 1.16$  mg/kg, Pb –  $93.9 \pm 6.27$  mg/kg, Zn –  $8.7 \pm 0.49$ , V –  $102.5 \pm 1.41$  mg/kg, Zn –  $227.5 \pm 10.43$  mg/kg, and in subsoil water Ba –  $2.86 \pm 0.438$  mg/l, Cu –  $0.55 \pm 0.061$  mg/l, Li –  $0.81 \pm 0.061$  mg/l, Mn –  $1.39 \pm 0.053$  mg/l, Ni –  $0.08 \pm 0.006$  mg/l, Pb –  $0.12 \pm 0.010$  mg/l, Ti –  $2.15 \pm 0.091$  mg/l, Zn –  $0.49 \pm 0.045$  mg/l.

In Donetsk region among the population the correlation of prevalence of such diseases as osteoarthritis, chronic rheumatic disease of the heart, gout, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, systemic lupus erythematosus and SV(Schonlein-Henoch purpura, essential cryoglobulinemic vasculitis, Churg-Strauss vasculitis, Goodpasture's syndrome and Behcet's syndrome, Wegener's granulomatosis, nodular polyarthritis, Takayasu's unspecific aortoarthritis) is as 184:38:16:15:2:1:1. In this case the average prevalence of SV in the regions of the district is  $1.29 \pm 0.179$  per 10 000 of population.

Statistic processing Of received results of investigations was carried out with the help of the computer variation, correlation, regression and dispersion analysis (programs "Microsoft Excel" and "Statistics-Stat-Soft", USA). It was estimated the middle values (M), standard deviations (SD) and mistakes (m) coefficient of correlation (r), criteria of dispersion (D), Student's criteria and trustworthiness of the statistic indexes (p). Taking into considera-

\* To cite this English version: Syniachenko O.V., Gerasymenko A.M., Liventsova K.V. Prevalence of system vasculitis and ecology / Problemy ekologii ta medytsyny. - 2013. - Vol 17, № 1-2. - P. 23 -25.

tion maximally possible concentrations of the substances it was counted integral degrees of unfavourable load with xenobiotics on atmospheric air (Q), soil and water (S) in the region.

### Results and discussion

As it is known the levels of organic and inorganic xenobiotics in the atmospheric air of cities (especially with highly developed industry) are more higher than in country-sides. According to our one-factor dispersion analysis, trustworthy influence of urban and rural place of living of people on prevalence of SV is absent in these regions.

Dispersion and correlation connections between prevalence of SV and parameters of Q, R, S are absent. If prevalence of SV does not depend on the level of emissions of xenobiotics in the atmosphere, according to ANOVA discussed medical statistic index is closely connected with the accumulation of industrial emissions in the air ( $D=3.89$ ,  $p=0.041$ ). The prevalence of SV in the regions with exceeding ( $>M+SD$ ) of emissions and ac-

cumulation of industrial emissions and in other ecological zones are different accordingly on 39% and 61%, but the results turned out to be doubtful.

Now it is clearly established unfavourable influence of energetics, building material production, metallurgy, chemical and other branches of industry on the vessels (in context with ecological pollution of the environment). According to our findings only the development of coal industry in the region has negative influence on prevalence of SV ( $D=2.84$ ,  $p=0.042$ ).

According to one-factor dispersion analysis the level of phenol in the atmosphere has the negative influence on prevalence of SV ( $D=2.73$ ,  $p=0.047$ ), and according to the results of correlation analysis the direct connection exists with the contents of dioxide of sulfur ( $r=-0.403$ ,  $p=0.004$ ). It is noted the high concentration of dioxides in inspired air belongs to the risk-factors of the development of SV [6, 8]. It was established that the prevalence of SV inversely depends on the level of phosphate in water ( $D=3.01$ ,  $p=0.034$ ,  $r=-0.311$ ,  $p=0.041$ ).

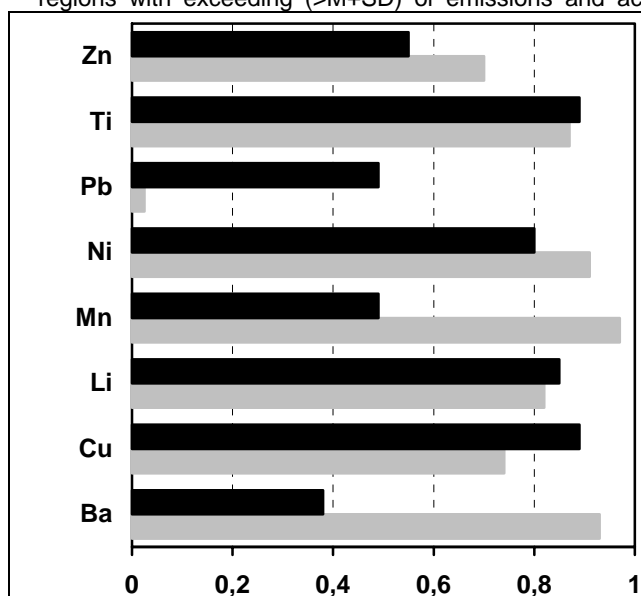


Figure 1. Trustworthiness of the connections (p) of the prevalence of SLE with the level of ME in subsoil water (light lines- influence, dark ones -correlation influence, dark ones -correlation)

The constant influence of toxic microelements (ME) of the environment is considered to be one of the important ecologically conditioned pathogenic factors of many diseases. It must be noted that according to the findings of the literature the degree of the water source pollution with ME is following:  $Ni > Co > Pb > Cr > V > Zn$  [9]. The high parameters of heavy metal salts in the environment of people living increase the frequency of the development of SV in these regions [15]. We have established the negative influence of the contents of Pb ( $D=2.13$ ,  $p=0.025$ ) in the subsoil water on the prevalence of SV, this is presented in figure 1. This toxic ME belongs to the ecological factors of the environment (an ecological poison) which influences the development of vascular pathology [20]. There is a connection of the development of skin allergic vasculitis with the affect of Pb on the organism.

As it is seen in figure 1 the prevalence of SV is influenced by Pb but in the soil ( $D=3.25$ ,  $p=0.047$ ), and also by the concentration of Hg ( $D=3.41$ ,  $p=0.040$ ). In addition there is a reverse correlation connection with the

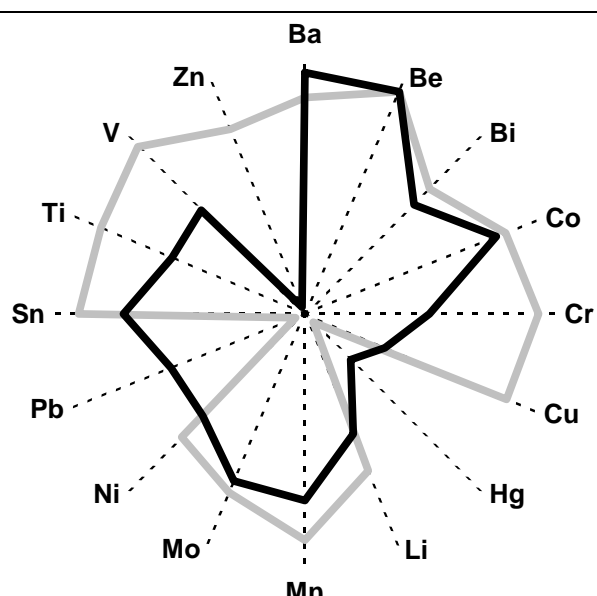


Figure 2. Trustworthiness of the connections (p) of the prevalence of SLE with the level of ME in the soil (light lines- influence, dark ones- correlation)

contents of Zn ( $r=0.27$ ,  $p=0.033$ ). Previously it has been shown, that the high level of Hg in the environment contributes to the development of Churg-strouss vasculitis in people [13]. Such metal is considered to be immunotoxic, it is confirmed on the muscles C57B1/6xDBA/2 of those who is genetically susceptible to the action of Hg. In these animals and also in Norweegian brown rats there is the connection of such microelements with high levels of antitoxic antibodies and the development of vasculitis [17,19]. The increased level of exogenous affect of Hg on the human organism takes place in the pathological construction of Wegener's granulomatosis [1]. Mercuric intoxication is manifested by the development of Kawasaki SV [3] and Behcet's SV.

Dispersion analysis showed reliable influence on the frequency of the development of separate SV indexes Q ( $D=3.63$ ,  $p=0.002$ ), the degrees of the development of the chemical industry ( $d=17.42$ ,  $p<0.001$ ) and building material production ( $D=3.41$ ,  $p=0.003$ ), the levels of ammonia ( $D=2.19$ ,  $p=0.044$ ) in the air, Dioxide of sulfur

( $D=3.85$ ,  $p=0.001$ ), the concentration of sulfate ( $D=2.32$ ,  $p=0.033$ ) in drinking water, Parameters of Be ( $D=2.36$ ,  $p=0.030$ ), Mo ( $D=2.56$ ,  $p=0.019$ ), Ni ( $D=3.78$ ,  $p=0.001$ ) and Pb ( $D=5.47$ ,  $p<0.001$ ) in the soil, and also the contents of Pb ( $D=4.44$ ,  $p<0.001$ ) in the subsoil water. The peculiarities of Takyasu's unspecific aortoarteritis are the dependence of its prevalence in the region on the indexes R ( $D=4.37$ ,  $p=0.026$ ) and the degree of the development of coal industry ( $D=3.57$ ,  $p=0.048$ ), Wegener's granulomatosis – on the development of metallurgy industry ( $D=9.88$ ,  $p<0.001$ ). The absence of the concentration of the prevalence of essential cryoglobulinemic vasculitis with the character of drinking and subsoil water is paid attention.

### Conclusion

Thus, there is a connection of the prevalence of SV with development of coal industry in the region of people living and with such factors of the environment as the degree of accumulation of industrial emissions in the atmosphere, the contents of phenol and dioxide of sulfur, concentration of phosphate in drinking water, parameters of Hg, Pb and Zn in the soil and only Pb in subsoil water, the peculiarities of the dependence of epidemiologic index on ecological one in Takyasu's unspecific aortoarteritis, Wegener's granulomatosis and essential cryoglobulinemic vasculitis.

### References

1. Albert D. Wegener's granulomatosis: Possible role of environmental agents in its pathogenesis / D. Albert D. C. Clarkin, J. Komoroski [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2009. - Vol. 51, N 4. - P. 656 - 664.
2. Barragan-Martínez C. Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis / C. Barragan-Martínez, C. A. Speck-Hernandez, G. Montoya-Ortiz, R. D. Mantilla // *PLoS One.* - 2012. - Vol. 7, N 12. - E. 51506.
3. Brannan E. H. Elemental mercury poisoning presenting as hypertension in a young child / E. H. Brannan, S. Su, B. K. Alverson // *Pediatr. Emerg. Care.* - 2012. - Vol. 28, N 8. - P. 812 - 814.
4. Cartin-Ceba R. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis / R. Cartin-Ceba, T. Peikert, U. Specks // *Curr. Rheumatol. Rep.* - 2012. - Vol. 14, N 6. - P. 481 - 493.
5. Cavallo D. M. Environmental and biological monitoring in the plating industry / L. M. Cavallo, A. Cattaneo // *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* - 2012. - Vol. 34, N 3. - P. 247 - 250.
6. Corsaro G. B. Health risk assessment in the metal scrap recycle: the case of Brescia / G. B. Corsaro, V. Gabusi, A. Pilisi // *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* - 2012. - Vol. 34, N 3. - P. 259 - 266.
7. Er-Deng-Sang E. Determination of trace elements in Mongolian medicine Zidianling curing allergic purpura disease by ICP-AES / E. Er-Deng-Sang, G. B. Hang, T. Ba // *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi.* - 2008. - Vol. 28, N 11. - P. 2679 - 2683.
8. Farhat S. C. Air pollution in autoimmune rheumatic diseases: a review / S. C. Farhat, C. A. Silva, M. A. Orione [et al.] // *Autoimmun. Rev.* - 2011. - Vol. 11, N 1. - P. 14 - 21.
9. Gao W. H. Distribution patterns of heavy metals in surficial sediment and their influence on the environment quality of the intertidal flat of Luoyuan Bay, Fujian coast / W. H. Gao, Y. F. Du, D. D. Wang, S. Gao // *Huan Jing Ke Xue.* - 2012. - Vol. 33, N 9. - P. 3097 - 3103.
10. Harmens H. Terrestrial mosses as biomonitors of atmospheric POPs pollution: a review / H. Harmens, L. Foan, V. Simon, G. Mills // *Environ Pollut.* - 2013. - Vol. 173. - P. 245 - 254.
11. Kluger N. Tattoo-induced vasculitis: is it really the ink? / N. Kluger // *Am. J. Emerg. Med.* - 2011. - Vol. 29, N 3. - P. 347 - 348.
12. Lee J. L. The geo-epidemiology of temporal (giant cell) arteritis / J. L. Lee, S. M. Naguwa, G. S. Cheema, M. E. Gershwin // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* - 2008. - Vol. 35, N 1 - 2. - P. 88 - 95.
13. Maramba N. P. Environmental and human exposure assessment monitoring of communities near an abandoned mercury mine in the Philippines: A toxic legacy / N. P. Maramba, J. P. Reyes, A. T. Francisco-Rivera // *J. Environ. Manage.* - 2008. - Vol. 81, N 2. - P. 135 - 145.
14. Marković A. Vasculitis and vasculopathy / A. Marković // *Acta Med. Croatica.* - 2012. - Vol. 66, suppl. 1. - P. 19 - 24.
15. Moyer C. F. Systemic vascular disease in male B6C3F1 mice exposed to particulate matter by inhalation: studies conducted by the National Toxicology Program / C. F. Moyer, U. P. Kodavanti, J. K. Haseman [et al.] // *Toxicol. Pathol.* - 2009. - Vol. 30, N 4. - P. 427 - 434.
16. Schofield P. Dementia associated with toxic causes and autoimmune disease / P. Schofield // *Int. Psychogeriatr.* - 2008. - Vol. 17, suppl. 1. - P. 129-147.
17. Silbergeld E. K. Mercury and autoimmunity: implications for occupational and environmental health / E. K. Silbergeld, I. A. Silva, J. F. Nyland // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* - 2009. - Vol. 207, N 2. - P. 282 - 292.
18. Wang C. Summer atmospheric polybrominated diphenyl ethers in urban and rural areas of northern China / C. Wang, W. Li, J. Chen [et al.] // *Environ Pollut.* - 2012. - Vol. 171. - P. 234 - 240.
19. Wu Z. IL-4 gene expression up-regulated by mercury in rat mast cells: a role of oxidant stress in IL-4 transcription / Z. Wu, D. R. Turner, D. B. Oliveira // *Int. Immunol.* - 2010. - Vol. 13, N 3. - P. 297 - 304.
20. Yang X. Silica nanoparticles capture atmospheric lead: implications in the treatment of environmental heavy metal pollution / X. Yang, Z. Shen, B. Zhang [et al.] // *Chemosphere.* - 2013. - Vol. 90, N 2. - P. 653 - 656.

Матеріал надійшов до редакції 18.03.2013 р.

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Шинкевич В.І.

УДК: 616-002.2+616.314.18-002.2

**РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ ПРИ СИСТЕМНИХ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ І ХРОНІЧНОМУ ПАРОДОНТИТІ\*****Шинкевич В.І.**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Современные научные исследования подтверждают закономерное сочетание и взаимосвязь хронических воспалительных заболеваний пародонта и сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ревматоидного артрита (РА). Основной патогенетической ролью матриксных металлопротеиназ (ММП) при воспалении считается миграция лейкоцитов, связанная с преодолением тканевых барьеров и тканевой деструкцией. Полиморфизмы ММП могут участвовать в едином патогенезе некоторых системных воспалительных заболеваний и прогрессирующих стоматологических. В обзоре определены общие полиморфизмы генов ММП при СД, ССЗ, РА и хроническом пародонтите. Установлено, что наиболее клинически значимыми являются полиморфизмы: 5A(-1612)6A гена ММП-3, C(-799)T гена ММП-8 и C(-1562)T ММП-9. Распространенность и значение полиморфизмов ММП среди украинской популяции необходимо исследовать для определения перечня генов для типирования с целью прогноза и выбора средств лечения хронического пародонтита.*

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, генетический полиморфизм, хронический пародонтит, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ревматоидный артрит, патогенез.

Родина ферментів матриксних металлопротеїназ (ММП) фізіологічно призначена для перебудови й реорганізації позаклітинного матриксу, репарації, ангіогенезу, міграції імунних клітин, регуляції функції цитокінів, хемокінів, вивільнення апоптотичних лігандів, тощо. Відома патогенетична роль ММП в порушеннях регенерації, онкогенезі, при артритах, пародонтиті, фіброзі, виразкуванні [10, 49].

ММП розщеплюють не лише позаклітинний матрикс, але і інші субстрати, наприклад, протеїни на клітинних поверхнях, що являє собою важливий механізм регулювання клітинних функцій. Протеоліз може стимулювати, або пригнічувати внутріклітинні сигнальні шляхи, наприклад, апоптозу і аутофагії. Отже, головний ефект ММП залежить від субстрату: на моделі мишей, у яких виключені гени ММП, показано, що у відсутності субстрату для ММП розвивається такий самий фенотип, як і у відсутності самої ММП [44].

Основним патогенетичним напрямком участі ММП у процесах запалення вважається міграція лейкоцитів, яка пов'язана з подоланням тканинних бар'єрів. У процесі запалення міграція пов'язана з утворенням мікропор у біологічних мембранах, позаклітинному матриксі, а отже, мікроруйнуванням тканин, при цьому

поліморфізми ММП, які впливають на функціонування цих ензимів, здатні посилювати, або порушувати регуляцію такого руйнування.

Сучасні наукові відомості підтверджують найчастіше поєднання і взаємозв'язок хронічних запальних хвороб пародонту і таких захворювань як цукровий діабет (ЦД), серцево-судинні захворювання (ССЗ), ревматоїдний артрит (РА) [39]. Феномен поєднання певних хвороб у особи та його родичів визначено як синтропії – поєднання в одній особі клінічно різних хвороб із спільним патогенезом. Сучасний клінічний досвід підтверджує часте поєднання у одного пацієнта таких захворювань як ішемічна хвороба серця, гіпертензія, атеросклероз судин, на фоні ожиріння та саркопенії [2].

Запальні захворювання пародонту (хронічний гінгівіт, пародонтит) посідають друге місце після карієсу за поширеністю. Підвищені рівні ММП-2, ММП-9 [41] та ММП-8 [31] виявлені у ротовій рідині осіб, хворих на хронічний пародонтит (ХП). Відомо, що при пародонтиті посилюється експресія гену ММП-2, що може мати відношення до трансендотеліальної міграції лейкоцитів [5]. У тканині уражених ясен підвищується рівень генних транскриптів ММП-1, -3, -9 [6]. При ре-

\* Цитування при атестації кадрів: Шинкевич В.І. Роль поліморфізмів матриксних металлопротеїназ при системних хронічних запальних захворюваннях і хронічному пародонтиті // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 26–31.



фрактерному пародонтиті виявлено посилення експресії генів ММП-1 та ММП-3 [43].

Очевидно, поліморфізми ММП можуть брати участь у спільному патогенезі деяких системних запальних захворювань і прогресуючих стоматологічних. Метою огляду було визначення спільних поліморфізмів ММП при ЦД, ССЗ, РА та хронічному пародонтиті.

У людини відомо 28 членів родини ММП. Більшість з ММП – мультидоменні протеїни, мають специфічну амінокислотну послідовність, регулюються ендогенними тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП-1-4). Але і про-ММП, і активовані ММП, і, навіть,

зв'язані ТІМП, ММП здатні проявляти активність чи біологічний ефект [44].

Для ММП не характерна клітинна специфічність, тобто, окрім лейкоцитів, багато інших клітин продукують різні ММП. Так, ММП-1,-3 експресують і фібробласти ясен людини, одонтобласти пульпи зуба [37, 45]. ММП-2 конституційно експресують гладеньком'язові клітини судин [24]. ММП-8, -9 продукують нейтрофіли, макрофаги, ендотеліоцити та інші типи клітин [44]. У таблиці наведено приклади відомої клітинної експресії ММП.

Таблиця  
ММП- та ТІМП-експресуючі типи клітин

ММП/ТІМП	Назва-синонім	Клітинна експресія
-1	Колагеназа-1; колагеназа фібробластів	Ендотелій, фібробласти, макрофаги
-2	Желатиназа А; 72-kDa тип IV колагеназа	Ендотелій, фібробласти, тромбоцити, Т лімфоцити
-3	Стромелізін-1	Ендотелій, фібробласти, макрофаги, судинні гладенькі м'язи
-7	Матрилізін	Макрофаги
-8	Колагеназа-2; нейтрофільна колагеназа	Нейтрофіли, ендотелій, фібробласти
-9	Желатиназа В; 92-kDa тип IV колагеназа	Нейтрофіли, ендотелій, еозинофіли, макрофаги, Т лімфоцити
-10	Стромелізін-2	Фібробласти, Т лімфоцити
-11	Стромелізін-3	Фібробласти
-12	Макрофагальна еластаза	Макрофаги, клітини строми
-13	Колагеназа-3	Фібробласти
-14	MT1-ММП	Фібробласти, макрофаги
-15	MT2-ММП	Фібробласти, макрофаги
-16	MT3-ММП	Фібробласти, макрофаги, судинні гладенькі м'язи
-17	MT4-ММП	Еозинофіли, лімфоцити, моноцити
-19	RASI-1	Судинні гладенькі м'язи, ендотелій, моноцити
-19	RASI-1	Судинні гладенькі м'язи, ендотелій, моноцити
-20	Енамелізін	Ендотелій
-23	CA-ММП	Невідомо
-24	MT5-ММ	Невідомо
-25	MT6-ММП	Нейтрофіли, моноцити
-26	Матрилізін-2	В лімфоцити
-27	СММР/ММП-22	Фібробласти
-28	Епілізін	ардіоміоцити, макрофаги, Т лімфоцити
ТІМП-1	Інгібітор колагенази	Лейкоцити, фібробласти, мезенхімальні стовбурні клітини, судинні гладенькі м'язи
ТІМП-2		Фібробласти, макрофаги, судинні гладенькі м'язи
ТІМП-3		Фібробласти, періцити
ТІМП-4		Кардіоміоцити, лімфоцити, макрофаги, тучні клітини, судинні гладенькі м'язи

#### Спільні поліморфізми ММП при діабеті і хронічному пародонтиті

Серед популяції американців, які страждають на ЦД 1 типу, встановлено, що генетичні варіації у локусі ММП-3/ММП-12 впливають на схильність до діабетичної нефропатії [19]. Автори виявили асоціації між кількома одонуклеотидними поліморфізмами (ОНП) в межах інтервалу 29,2 kb 11q-хромосоми у локусі ММП-3/ММП-12. Найсильнішими асоціативними статистичними зв'язками характеризувалися два корелюючих ОНП: rs610950 та rs1277718. Подальші дослідження цього локусу виявили 17 ОНП, пов'язаних з порушеннями при діабетичній нефропатії. У тому числі виявлені ОНП, які достовірно знижують ризик діабетичної нефропатії: rs652438 і Asn357Ser, і були локалізовані в екзоні 8 ММП-12.

У пацієнтів-поляків з ЦД2 і захворюванням коронарних артерій відзначена більша частота генотипів поліморфізму ММП-1 2G/2G (відношення шансів (ВШ)

5,76, 95%; довірчий інтервал (ДІ) (1,24; 26,87)), 1G/2G (ВШ 1,74, ДІ 95% (1,01; 2,99)) і А/Г (ВШ 2,15, 95% ДІ (1,22; 3,80)) [14].

Серед популяції чехів з'ясовано, що генетичні поліморфізми в ділянці промотора ММП-1 (1G(-1607)2G, А(-519)G, А(-422)Т) виявляють *незначний ефект на патогенез ХП*: так, у пацієнтів з ХП відзначена тенденція до підвищення частоти -1607 1G алелі (p=0,054); і 1G алель частіше зустрічалася у пацієнтів з ХП, які не палять (p=0,033). А от частота гетерозигот за поліморфізмом ММП-1 А(-422)Т переважала серед пацієнтів, що палять (73,91% порівняно з 50,91%; p=0,017) [21]. Серед бразильців, ті ж самі поліморфізми гену ММП-1 (1G(-1607)2G та А(-519)G) не відрізнялися за частотою серед осіб з ХП та із здоровим пародонтом [17]. Серед популяції Гонконгу, генотип 2G/2G поліморфного гену ММП-1 серед хворих на ХП склав частоту 28%, порівняно з контрольною групою – 3% [9]. Серед популяції бразильців, [7] встановили,

що поліморфізм гену ММП-1 1G(-1607)2G не був пов'язаний з ХП. А за посилення експресії ММП-1 в уражених пародонтитом тканинах відповідає персистуюче антигенне навантаження [40]. Серед китайців, алель 2G генетичного поліморфізму 1G(-1067)2G ММП-1 пов'язана, навпаки, із зниженням чутливості до хронічного пародонтиту [8].

Серед китайської популяції поліморфізм С(-1562)Т гену ММП-9, як з'ясовано, асоційований із схильністю до підвищення рівнів ММП-9 у плазмі і вважається прогностичним маркером діабетичної макроангіопатії при ЦД 2 типу [16], тобто пов'язує патогенетично ЦД і ССЗ.

Систематичний огляд [30] встановив, що поліморфізм гену ММП-9 – С(-1562)Т *зменшує ризик хронічного пародонтиту*, що досліджено у популяції китайців. Серед білої північноамериканської популяції, даний поліморфізм також був пов'язаний із зміною чутливості до хронічного пародонтиту, хоча для встановлення популяційної поширеності поліморфізму необхідні подальші дослідження. Так само і серед турецької популяції, алель Т поліморфізму ММП-9 у положенні -1562, як встановлено, була пов'язана із зниженням чутливості до тяжких форм пародонтиту [15].

Спільною ланкою патогенезу ЦД і ХП можуть бути і інші поліморфізми, зокрема генотип ІЛ-6 -174 [22] та інших цитокінів.

#### **Спільні поліморфізми ММП при серцево-судинних захворюваннях і хронічному пародонтиті**

ССЗ пов'язані з розвитком «пародонтального синдрому» у вигляді хронічного генералізованого пародонтиту [2]. З'ясування причинно-наслідкових зв'язків між ХП і ССЗ тривають. На сьогоднішній день отримано докази, що тяжкий хронічний генералізований пародонтит є причиною системного запалення і ендотеліальної дисфункції, і його лікування й профілактика є також профілактикою атеросклерозу [1, 36, 46].

Алель Т поліморфізму С(-735)Т ММП-2 виявився незалежним фактором ризику для торакальної аневризми аорти, серед населення Італії. Ефект генотипів, поряд із гіпертензією та курінням, полягав у підвищенні рівня апоптозу гладеньком'язових клітин прилеглої до мітрального клапану частини аорти з аневризмою ( $p = 0,0001$ ), і підвищенні рівня ММП-9 ( $p = 0,001$ ) [12].

*Не виявлено зв'язку між поліморфізмом гену ММП-2 С(-735)Т і схильністю до тяжких форм пародонтиту серед популяції Туреччини [15].*

На прикладі генетичного поліморфізму ММП-3 5А/6А, який порушує експресію білку ММП-3, показано зв'язок з коронарним стенозом, інфарктом міокарду, кальцифікацією коронарних артерій, вторинним стенозом після ангіопластики, атеросклерозом сонних артерій, шоком, втратою еластичності артерій та кров'яним тиском [50].

Мета-аналіз досліджень внеску поліморфізмів генів ММП-3 у схильність до розвитку захворювання коронарної артерії показав, що ефект 6А(-1612)5А у відношенні захворювання був етнічно-специфічний ( $p=0,048$ ), і більш визначним для інфаркту міокарду серед пацієнтів Східної Азії [32].

Поліморфізми ММП-3 достовірно статистично пов'язаний з хронічним пародонтитом (rs679620,  $p = 0,0003$ ; та rs650108,  $p = 0,002$ ) серед популяції США, та популяції бразильців (rs639752,  $p = 0,005$ ) [28]. До-

слідження, виконані у Бразилії ще раніше, продемонстрували, що частота генотипу 5А/5А з поліморфізмом гену ММП-3 5А(-1612)6А була достовірно більшою у групі хворих на пародонтит [17].

Результати досліджень серед популяції китайців показали, що алель 6А іншого поліморфізму гену ММП-3 у позиції -1171, пов'язана із зниженням чутливості до хронічного пародонтиту [8].

ММП патогенетично залучені до периапікальної деструкції при періодонтиті, відіграючи роль у резорбції кісткової тканини. Припускають, що до розвитку хронічних апікальних періодонтитів також існує генетична схильність. Так, дослідження [18] з'ясувало, що генетичні варіації ММП-2 (порушення передачі маркерних ММП-2 гаплотипів ( $p = 0,000004$ )) і ММП-3 (генотипи rs639752 ( $p = 0,03$ ) та rs679620 ( $p = 0,004$ )) асоційовані із розвитком периапікальних вогнищ ураження у осіб з нелікованим карієсом серед популяції США.

Серед тайванців поліморфна алель -799Т гену ММП-8 асоційована з ризиком хронічного та агресивного пародонтиту [29]. Серед чехів частоти генотипів з поліморфізмами ММП-8 С(-799)Т і С(-17)G не відрізнялися між хворими на ХП та контролем [25].

Той самий генетичний поліморфізм ММП-8, у вигляді генотипу -799ТТ, достовірно асоційований з підвищенням сироваткової концентрації ММП-8 ( $p=0,047$ , 0,025), тож С алель виявляє протективну роль при захворюванні артерій у популяції фінів [38].

Відомо, що ММП-9 залучена в патогенез атеросклерозу, кардіоміопатії, аневризми аорти, РА. Дослідження поліморфізмів ММП-9 (С(-1562)Т, А(R279Q)G) серед норвежської популяції показало, що вони порізному впливають на експресію гену і протеїну, а варіантна алель R279Q достовірно пов'язана з гіпертензією ( $p = 0,015$ ), але жоден поліморфізм не був пов'язаний з ішемічною хворобою серця, інфарктом міокарду чи 2 типом діабету [20].

Серед популяції китайців поліморфізм ММП-9, генотип rs1056628 СС, достовірно підвищує ризик атеросклеротичного інфаркту мозку, порівняно з носіями алелі А ( $\chi^2 = 12,041$ ,  $p = 0,002$ ) [4]. З'ясовано, що генетичні поліморфізми ММП-9: С(-1562)Т (rs3918242), 90(СA)((14-24)) (rs2234681), Q(-279)R (rs17576)), та їх гаплотипи, серед популяції бразильців, впливають на концентрацію ММП-9 у дітей та підлітків з ожирінням, підтверджуючи, що генетичні фактори модифікують відповідні патогенетичні механізми розвитку серцево-судинних ускладнень [27]. Так, у дітей з ожирінням, які мали СС або QQ генотип поліморфізмів С(-1562)Т та Q(-279)R, концентрація у плазмі крові ММП-9 була знижена. Також, знижена концентрація ММП-9 і зниження співвідношення ММП-9/ТІМР-1 виявлені у дітей з ожирінням при гаплотипах, які комбінували С, Н і Q алелі цих трьох поліморфізмів, порівняно із дітьми з ожирінням, які мали інші гаплотипи, та порівняно з дітьми без ожиріння з такими самими гаплотипами ( $p<0,05$ ).

Серед популяції бразильців, у дорослих жінок з ожирінням, встановлено підвищений рівень ММП-9, а функціональний поліморфізм її гену С(-1562)Т, локалізований у ділянці промотора, може робити внесок у патогенетичні механізми розвитку ожиріння у жінок [13].

Той самий поліморфізм гену ММП-9, алель Т, серед популяції Індії, обтяжує коронарний атеросклероз [23].

Поліморфна алель гену ММП-9 -1562Т виявилася незалежним фактором ризику для торакальної аневризми аорти, серед населення Італії [12].

Як згадано вище, наявність алелі -1562Т гена ММП-9 зменшує ризик хронічного пародонтиту серед китайської [30] та турецької популяцій [15]. Навпаки, СС генотип цього поліморфізму у пацієнтів з ХП зустрічається частіше (51% випадків) серед китайців [9].

Серед популяції США відмічено, що поліморфізм ММП-12 N(-122)S (rs652438) впливає на ефективність лікування гіпертензії [33].

Поліморфізм ММП-12 357Asn/Ser не пов'язаний із схильністю до тяжких форм пародонтиту серед популяції Туреччини [15]. Також, цей поліморфізм не впливає і на розвиток агресивних форм пародонтиту серед турецької популяції [26].

Таким чином, поліморфізми ММП-3, -8, -9 змінюють чутливість до СС3 і ХП одночасно. Спільні досліджені поліморфізми ММП при СС3 та ХП – це: для ММП-3 – 5A(-1612)6A; ММП-8 C(-799)T; ММП-9 – C(-1562)T.

#### Спільні поліморфізми ММП при ревматоїдному артриті і хронічному пародонтиті

Ревматоїдний артрит та пародонтит, як відомо, мають спільні імунопатогенетичні ланки і часто поєднуються у одного пацієнта [35]. Дослідження [42] підтверджують, що ХП може бути фактором ризику для РА: імунна відповідь, опосередкована антитілами, при ХП, переважно направлена на нецитрулінові пептиди (антигенів РА). Припускається, що втрата толерантності може призводити до розширення спектру цитрулінованих епітопів, як аутоімунної відповіді при ХП, і сприяти доклінічному РА.

Поліморфізми міжгенного локусу ММП-1-3 впливають на вік виникнення РА серед білих європейців: так, поліморфна алель Т гена ММП-3 (rs3025039) була пов'язана з підвищеним ризиком раннього РА; АА генотип за поліморфізмом міжгенного локусу ММП-1-3 (rs495366) був достовірно асоційований з підвищеним ризиком розвитку РА із віком [11].

Генотип поліморфізму ММП-1 -1607 1G2G був асоційований з остеоартритом серед населення Єгипту, але не з РА [48]. Цей поліморфізм підвищує чутливість і до захворювання коронарних артерій, і до ХП серед деяких популяцій, як згадано вище [14, 21].

Гаплотип GCGC поліморфізмів ММП-2 G(-1575)A, C(-1306)T, T(-790)G, C(-735)T зустрічались достовірно частіше у пацієнтів з РА у популяції чехів (р кореляції = 0,016; ВШ = 0,09; ДІ 0,00-0,65), гаплотип GCTC – у контрольній групі (р = 0,017; ВШ = 1,8; ДІ 1,17-2,70) [34].

Гаплотип 2G6A поліморфізмів генів ММП-1 1G(-1607)2G та ММП-3 5A(-1171)6A, серед популяції Єгипту, достовірно частіше зустрічався у пацієнтів з РА та з остеоартритом, порівняно з контрольною групою (28%, 30%, 8%, відповідно) (Medical Biochemistry Department, Faculty of Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt) [48].

В популяції англіїців встановлено достовірні взаємозв'язки між поліморфізмом ММП-13 A(-77)G і клінічним індексом функціональних порушень (Steinbrocker index) у пацієнтів з РА: при генотипі АА, вони мали вищі показники індексу, ніж при АG або GG генотипах (р = 0,005); результати показали достовірність після поправки на вік, стать, швидкість осідання еритроцитів, наявності ерозивної хвороби, терапію преднізолоном і кількість років після постановки діаг-

нозу (р = 0,003). Також, виявлені взаємозв'язки між індексом Steinbrocker та генетичними поліморфізмами ММП-3 5A(-1612)6A, ММП-7 A(-181)G та ММП-12 A(-82)G (р = 0,082; р = 0,037 і р = 0,045). Асоціативних статистичних зв'язків не було виявлено між індексом Steinbrocker і поліморфізмами генів ММП-1 1G(-1607)2G та ММП-7 C(-153)T [47].

Як згадано вище, поліморфізми ММП-3 (rs679620, rs650108, rs639752, 5A(-1612)6A) пов'язані з ХП у американців та бразильців [17, 28].

Отже, не виключено, що поліморфізми генів ММП-2 та ММП-3 (5A(-1612)6A) можуть бути спільним фактором ризику РА та ХП.

#### Висновки

Проведений огляд літературних даних дозволив установити, що найбільш значущими клінічно є поліморфізм 5A(-1612)6A гену ММП-3, поліморфізм C(-799)T гену ММП-8 та поліморфізм C(-1562)T гену ММП-9, які зустрічаються достовірно частіше серед хворих на серцево-судинні захворювання, ревматоїдний артрит та хронічний пародонтит. Дослідження поширеності зазначених генетичних поліморфізмів на Україні важливі для прогнозу виникнення такої патології, особливостей перебігу і можливих особливостей фармакогенетики.

Поширеність та значення поліморфізмів ММП серед української популяції належить вивчити для визначення переліку генів для типування з метою прогнозу та вибору засобів лікування хронічного пародонтиту.

#### Література

1. Грудянов А.И. Терапия воспалительных заболеваний пародонта снижает риск развития ишемической болезни сердца и осложненной при сахарном диабете [Электронный ресурс] / А.И. Грудянов // Лечащий врач.-2012.-№7.-Режим дотупа: <http://www.lvrach.ru/2012/07/15435484>.
2. Кайдашев И.П. Роль NFκB в функционировании отдельных тканей, развитии и синтропии заболеваний основных систем организма / Игорь Петрович Кайдашев // Журнал НАМН України.-2012.-Т.18, № 2145.-С.186-198.
3. Терапевтична стоматологія. Том 3. Захворювання пародонта: [підруч. для студ. вищ.мед. навч. закл.] / Данилевський М.Ф., Борисенко А.В., Політун А.М. та ін.; під ред. А.В. Борисенка.-К.:Медицина, 2008.-С.143-146
4. A functional polymorphism at miR-491-5p binding site in the 3'-UTR of MMP-9 gene confers increased risk for atherosclerotic cerebral infarction in a Chinese population / M. Yuan, Q. Zhan, X. Duan et al. // Atherosclerosis.-2013.-Vol.226, N 2.-P.447-452.
5. Altered gene expression in leukocyte transendothelial migration and cell communication pathways in periodontitis-affected gingival tissues / D. Abe, T. Kubota, T. Morozumi et al. // J Periodontal Res.-2011.-Vol.46, N 3.-P.345-353.
6. Altered gene expression levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in periodontitis-affected gingival tissue / T. Kubota, M. Itagaki, C. Hoshino et al. // J Periodontol.-2008.-Vol.79, N 1.-P.166-173.
7. Analysis of the association of an MMP1 promoter polymorphism and transcript levels with chronic periodontitis and end-stage renal disease in a Brazilian population / S. M. Lucyszyn, C.M. de Souza, A.P. Braosi et al. // Arch Oral Biol.-2012.-Vol.57, N 7.-P.954-963.
8. Association of matrix metalloproteinase (MMP)-1, 3, 9, interleukin (IL)-2, 8 and cyclooxygenase (COX)-2 gene polymorphisms with chronic periodontitis in a Chinese population / G. Li, Y. Yue, Y. Tian et al. // Cytokine.-2012.-Vol.60, N 2.-P.552-560.
9. Association of matrix metalloproteinase (MMP-1, MMP-3 and MMP-9) and cyclooxygenase-2 gene polymorphisms and their proteins with chronic periodontitis / W.T. Loo, M.

- Wang, L.J. Jin et al. // Arch Oral Biol.-2011.-Vol.56, N 1.-P.1081-1090.
10. Brinckerhoff C.E., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince / C.E. Brinckerhoff, L.M. Matrisian // Nat Rev Mol Cell Biol.-2002.-Vol. 3.-P.207-214.
11. Chen Y., Matthey D.L. Age at onset of rheumatoid arthritis: association with polymorphisms in the vascular endothelial growth factor A(VEGFA) gene and an intergenic locus between matrix metalloproteinase (MMP) 1 and 3 genes / Y. Chen, D.L. Matthey // Clin Exp Rheumatol.-2012.-Vol.30, N 6.-P.894-898.
12. Focus on the unique mechanisms involved in thoracic aortic aneurysm formation in bicuspid aortic valve vs tricuspid aortic valve patients: clinical implications of a pilot study [Электронный ресурс] / C.R. Balistreri, C. Pisano, G. Candore et al. // Eur J Cardiothorac Surg.-2012.-Dec 17.-Doi: 10.1093/ejcts/ezs630.
13. Functional polymorphism located in MMP-9 gene promoter is strongly associated with obesity / V.L. Andrade, K.S. Fernandes, A.A. Bosco et al. // DNA Cell Biol.-2012.-Vol.31, N 6.-P.1054-1057.
14. Gene polymorphisms and antigen levels of matrix metalloproteinase-1 in type 2 diabetes mellitus coexisting with coronary heart disease / J. Drzewoski, A. Sliwińska, K. Przybyłowska et al. // Kardiologia Pol.-2008.-Vol.66, N 10.-P.1042-1049.
15. Gene polymorphisms of matrix metalloproteinase-2, -9 and -12 in periodontal health and severe chronic periodontitis / A. Gürkan, G. Emingil, B.H. Saygan et al. // Arch Oral Biol.-2008.-Vol.53, N 4.-P.337-345.
16. Genetic polymorphism c.1562C>T of the MMP-9 is associated with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus / Y. Wang, Y. Su, Y. Xu et al. // Biochem Biophys Res Commun.-2010.-Vol.391, N 1.-P.113-117.
17. Genetic polymorphisms in the MMP-1 and MMP-3 gene may contribute to chronic periodontitis in a Brazilian population / C.M. Astolfi, A.L. Shinohara, R.A. da Silva et al. // J Clin Periodontol.-2006.-Vol.33, N 10.-P.699-703.
18. Genetic susceptibility to periapical disease: conditional contribution of MMP2 and MMP3 genes to the development of periapical lesions and healing response // R. Menezes-Silva, S. Khaliq, K. Deeley et al. // J Endod.-2012.-Vol.38, N 5.-P.604-607.
19. Genetic variation in the matrix metalloproteinase genes and diabetic nephropathy in type 1 diabetes / M. Kure, M.G. Pezzolesi, G.D. Poznik et al. // Mol Genet Metab.-2011.-Vol.103, N 1.-P.60-65.
20. Genetic variation, gene-expression and circulating levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with stable coronary artery disease / T.B. Opstad, A.A. Pettersen, T.W. Weiss et al. // Clin Chim Acta.-2012.-Vol.413, N 1-2.-P.113-120.
21. Genetic variations in the matrix metalloproteinase-1 promoter and risk of susceptibility and/or severity of chronic periodontitis in the Czech population / L.I. Hollá, M. Jurajda, A. Fassmann et al. // J Clin Periodontol.-2004.-Vol.31, N 8.-P.685-690.
22. IL-6(-174) genotype associated with the extent of periodontal disease in type 1 diabetic subjects / T. Raunio, M. Knuuttila, L. Hiltunen et al. // J Clin Periodontol.-2009.-Vol.36, N 1.-P.11-17.
23. Influence of gelatinase B polymorphic variants and its serum levels in atherosclerosis / K.M. Spurthi, R.K. Galimudi, G. Srilatha et al. // Genet Test Mol Biomarkers.-2012.-Vol.16, N 8.-P.850-854.
24. Involvement of calcium-sensing receptor in oxLDL-induced MMP-2 production in vascular smooth muscle cells via PI3K/Akt pathway / H.X. Li, F.J. Kong, S.Z. Bai, et al. // Mol Cell Biochem.-2012.-Vol.362, N 1-2.-P.115-22.
25. Matrix metalloproteinase 8 (MMP8) gene polymorphisms in chronic periodontitis / L. Izakovicova Holla, B. Hrdlickova, J. Vokurka, A. Fassmann // Arch Oral Biol.-2012.-Vol.57, N 2.-P.188-196.
26. Matrix metalloproteinase-2, -9, and -12 gene polymorphisms in generalized aggressive periodontitis / F. Gürkan, G. Emingil, B.H. Saygan et al. // J Periodontol.-2007.-Vol.78, N 12.-P.2338-2347.
27. Matrix metalloproteinase-9 genetic variations affect MMP-9 levels in obese children / V.A. Belo, D.C. Souza-Costa, M.R. Luizson et al. // Int J Obes (Lond).-2012.-Vol.36, N 1.-P.69-75.
28. MMP3 and TIMP1 variants contribute to chronic periodontitis and may be implicated in disease progression / A. Letra, R.M. Silva, R.J. Rylands et al. // J Clin Periodontol.-2012.-Vol.39, N 8.-P.707-716.
29. MMP-8 -799 C>T genetic polymorphism is associated with the susceptibility to chronic and aggressive periodontitis in Taiwanese / Y.H. Chou, Y.P. Ho, Y.C. Lin et al. // J Clin Periodontol.-2011.-Vol.38, N 12.-P.1078-1084.
30. MMP-9 -1562C>T contributes to periodontitis susceptibility / Y. Pan, D. Li, Q. Cai et al. // J Clin Periodontol.-2013.-Vol.40, N 2.-P.125-130.
31. Multiple forms of gelatinases/type IV collagenases in saliva and gingival crevicular fluid of periodontitis patients / T. Ingman, T. Sorsa, O. Lindy et al. // J Clin Periodontol.-1994.-Vol.21.-P.26-31.
32. Niu W., Qi Y. Matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and risk for coronary artery disease: systematic review and meta-analysis / W. Niu, Y. Qi // Heart.-2012.-Vol.98, N 20.-P.1483-1491.
33. Pharmacogenetic associations of MMP9 and MMP12 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension [Электронный ресурс] / R.M. Tanner, A.I. Lynch, V.H. Brophy et al. // PLoS One.-2011;6(8):e23609.-Doi: 10.1371/journal.pone.0023609. Epub 2011 Aug 24.
34. Polymorphism of gene promoter region for MMP-2 in rheumatoid arthritis / P. Nemec, M. Goldbergová, T. Swobodnik et al. // Vnitr Lek.- 2006.-Vol.52, N 4.-P.348-354.
35. Predominant immunoreactivity of Porphyromonas gingivalis heat shock protein in autoimmune diseases / E. Jeong, J.Y. Lee, S.J. Kim, J. Choi // J Periodontal Res.-2012.-Vol.47, N 6.-P.811-816.
36. Reeves J. Системные последствия состояния полости рта: сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс] / J. Reeves // Dental Tribune Russia.-2007.-№2.-Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/16156>.
37. Secreted caveolin-1 enhances periodontal inflammation by targeting gingival fibroblasts / N. Takizawa, S. Sawada, N. Chosa et al. // Biomed Res.-2013.-Vol.34, N 1.-P.1-11.
38. Single nucleotide polymorphism -799C/T in matrix metalloproteinase-8 promoter region in arterial disease / P. Pradhan-Palikhe, P.J. Pussinen, P. Vikatmaa et al. // Innate Immun.-2012.-Vol.18, N 3.-P.511-517.
39. State of the science: chronic periodontitis and systemic health / J. Otomo-Corgel, J.J. Pucher, M.P. Rethman, M.A. Reynolds // J Evid Based Dent Pract.-2012.-Vol.12(3 Suppl).-P.20-28.
40. Strong and persistent microbial and inflammatory stimuli overcome the genetic predisposition to higher matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) expression: a mechanistic explanation for the lack of association of MMP1-1607 single-nucleotide polymorphism genotypes with MMP-1 expression in chronic periodontitis lesions / C.E. Repeke, A.P. Trombone, S.B.Jr. Ferreira et al. // J Clin Periodontol.-2009.-Vol.36, N 9.-P.726-738.
41. Teng Y.T., Sodek J., McCulloch C.A. Gingival crevicular fluid gelatinase and its relationship to periodontal disease in human subjects / Y.T. Teng, J. Sodek, C.A. McCulloch // J Periodontal Res.-1992.-Vol.27.-P.544-552.
42. The autoantibody repertoire in periodontitis: a role in the induction of autoimmunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis? [Электронный ресурс] / P. de Pablo, T. Dietrich, I.L. Chapple et al. // Ann Rheum Dis.-2013.-Feb 23.-Doi:10.1136/annrheumdis-2012-202701.
43. The gene expression profile in refractory periodontitis patients / D.M. Kim, M.F. Ramoni, M. Nevins, J.P. Fiorellini // J Periodontol.-2006.-Vol. 77, N 6.-P.1043-1050.
44. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions / R.P. Iyer, N.L. Patterson, G.B. Fields, M.L. Lindsey // Am J Physiol Heart Circ Physiol.-2012.-Vol.303, N 8.-P.H919-H930.
45. TNF-alpha promotes an odontoblastic phenotype in dental pulp cells / F.W. Paula-Silva, A. Ghosh, L.A. Silva, Y.L. Kapila // J Dent Res.-2009.-Vol.88, N 4.-P.339-344.
46. Tonetti M.S. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials / M.S. Tonetti // J Clin Periodontol.-2009.-Vol.36, Suppl 10.-P.15-19.
47. Variation in the matrix metalloproteinase-3, -7, -12 and -13 genes is associated with functional status in rheumatoid arthritis / S. Ye, N. Patodi, K. Walker-Bone et al. // Int J Immunogenet.-2007.-Vol.34, N 2.-P.81-85.



48. Variation of matrix metalloproteinase 1 and 3 haplotypes and their serum levels in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / S.H. Abd-Allah, S.M. Shalaby, H.F. Pasha et al. // Genet Test Mol Biomarkers.-2012.-Vol.16, N 1.-P.15-20.
49. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // Circ Res.-2003.-Vol. 92.-P.827-839.
50. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome // Cardiovasc Res.-2006.-Vol.69, N 3.-P.636-645.

## English version: ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES POLYMORPHISMS IN SYSTEMIC CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES AND CHRONIC PERIODONTITIS\*

Shynkevich V.I.

Higher State educational if Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava

*The current evidence links periodontal diseases to diabetes mellitus, cardiovascular disease (CVD), rheumatoid arthritis (RA). The main pathogenetic role of matrix metalloproteinases (MMPs) in inflammation is mediation of leukocyte migration, which is associated with overcoming tissue barriers and relate destruction. MMPs polymorphisms may participate in the pathogenesis of some common systemic inflammatory diseases and chronic periodontitis. The review identified common MMPs polymorphisms in diabetes, CVD, RA and chronic periodontitis and allowed to detect that the most clinically significant polymorphisms such as MMP-3 5A(-1612)6A, MMP-8 C(-799)T and MMP-9 C(-1562)T. The prevalence and significance of MMP polymorphisms in the Ukrainian population have to be explore to determine list of genotyping for prognosis and choice of chronic periodontitis treatment.*

Key words: matrix metalloproteinases, genetic polymorphism, chronic periodontitis, diabetes, cardiovascular diseases, rheumatoid arthritis, pathogenesis

Matrix metalloproteinases (MMPs) hydrolyze components of the extracellular matrix (ECM), remodel normal tissue, guide wound healing, angiogenesis, immune cells migration and regulate the function of cytokines, chemokines, apoptotic ligands releasing etc. These proteinases play a central role in diseases such as regeneration disturbance, cancer, arthritis, periodontitis, fibrosis, tissue ulceration [10, 49].

MMPs degrade not only ECM but non-ECM substrates as well. The ability to cleave non-ECM proteins, such as cell surface membrane proteins, is an important mechanism to regulate cellular functions. Proteolysis can stimulate or deactivate intracellular signaling pathways, such as apoptosis and autophagy pathways. The main effect of MMPs depends on the substrate: MMP null models and transgenic MMP available the same phenotypes as in substrate absence [44].

The main pathogenetic MMPs participation in inflammation is mediation of leukocyte migration, which is associated with overcoming tissue barriers. The cells migration associates with micropores formation in biological membranes, extracellular matrix, and hence results in tissues microdestruction, so MMPs polymorphisms affecting the enzymes function, can enhance or disregulate such destruction.

The current evidence links periodontal diseases to diabetes mellitus, cardiovascular disease (CVD), rheumatoid arthritis (RA) [39]. The phenomenon of the combination of certain diseases in one individual and his relatives defined as syntropia – the combining in one person clinically different diseases with a common pathogenesis. Current clinical experience confirms the frequent combination in one patient diseases such as coronary heart disease, hypertension, atherosclerosis, on the background of obesity and sarkopenia [2].

Inflammatory periodontal disease (chronic gingivitis, periodontitis) rank second after caries by prevalence. Elevated levels of MMP-2, MMP-9 [41] and MMP-8 [31] detected in oral fluid of people with chronic periodontitis (CP). It was identified up-regulated gene MMP-2 in periodontitis-affected gingival tissues; that may be related to the stimulation of leukocyte transendothelial migration [5]. The ratios of MMP-1, MMP-3, MMP-9 from periodontitis lesions were significantly higher [6]. The increased expression of genes MMP-1 and MMP-3 was revealed at refractory periodontitis [43].

Obviously, MMPs polymorphism may participate in the pathogenesis of some common systemic inflammatory diseases and progressive dental. The purpose of the review was to identify common MMPs polymorphisms in diabetes, CVD, RA and chronic periodontitis (CP).

Currently 28 members of MMP family have been identified in humans. The most of them are multidomain proteins with a specific amino acid sequence, have been regulated by endogenous tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1-4). Not only activated MMPs, but pro-MMP and TIMP-bound once can realize biological effect [44].

MMPs have not cell specificity. MMPs were often named based on the cell type from which they were first identified. Further research has shown that not only leukocytes, but many others cells expresse different MMPs. Thus, MMP-1, -3 are expressed by gingival fibroblasts and dental pulp odontoblasts [37, 45]. The constitutional MMP-2 production was revealed in vascular smooth muscle cells [24]. MMPs -8, -9 are produced by neutrophils, macrophages, endothelial cells and other cell types [44]. The table shows the variety of cell types that express particular MMPs.

Table  
MMP and TIMP cell expression

\* To cite this English version: Shynkevich V. Role of matrix metalloproteinases polymorphisms in systemic chronic inflammatory diseases and chronic periodontitis // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2013. - Vol 17, № 1-2. - P. 31 -36.

MMPs/TIMPs	Additional Names	Cell Expression
-1	Collagenase-1; fibroblast collagenase	Endothelial, fibroblasts, macrophages
-2	Gelatinase A; 72-kDa type IV collagenase	Endothelial, fibroblasts, platelets, T lymphocytes
-3	Stromelysin-1	Endothelial, fibroblasts, macrophages, vascular smooth muscle
-7	Matrilysin	Macrophages
-8	Collagenase-2; neutrophil collagenase	Neutrophils, endothelial, fibroblasts
-9	Gelatinase B; 92-kDa type IV collagenase	Neutrophils, endothelial, eosinophils, macrophages, T lymphocytes
-10	Stromelysin-2	Fibroblasts, T lymphocytes
-11	Stromelysin-3	Fibroblasts
-12	Macrophage elastase	Macrophages, stromal cells
-13	Collagenase-3	Fibroblasts
-14	MT1-MMP	Fibroblasts, macrophages
-15	MT2-MMP	Fibroblasts, macrophages
-16	MT3-MMP	Fibroblasts, macrophages, vascular smooth muscle
-17	MT4-MMP	Eosinophils, lymphocytes, monocytes
-19	RASI-1	Vascular smooth muscle, endothelial, monocytes
-19	RASI-1	Vascular smooth muscle, endothelial, monocytes
-20	Enamelysin	Endothelial
-23	CA-MMP	Unknown
-24	MT5-MMP	Unknown
-25	MT6-MMP	Neutrophils, monocytes
-26	Matrilysin-2	B lymphocytes
-27	CMMP/MMP-22	Fibroblasts
-28	Epilysin	Cardiomyocytes, macrophages, T lymphocytes
TIMP-1	Collagenase inhibitor	Leukocytes, fibroblasts, mesenchymal stem cells, vascular smooth muscle
TIMP-2		Fibroblasts, macrophages, vascular smooth muscle
TIMP-3		Fibroblasts, pericytes
TIMP-4		Cardiomyocytes, lymphocytes, macrophages, mast cells, vascular smooth muscle

### Same MMPs polymorphisms in diabetes and chronic periodontitis

The study [19] suggests that genetic variations within the MMP-3/MMP-12 locus influence susceptibility of diabetic nephropathy in type 1 diabetes in the US population. Authors identified associations at several correlated SNPs across a 29.2kb interval on chromosome 11q at the MMP-3/MMP-12 locus. The strongest associations occurred at 2 highly-correlated SNPs, rs610950 and rs1277718. Further examination of this locus identified 17 SNPs (2 genotyped SNPs and 15 imputed SNPs) in complete linkage disequilibrium associated with diabetic nephropathy, including a non-synonymous SNP (rs652438, Asn357Ser) located in exon 8 of MMP-12 that significantly reduced the risk of diabetic nephropathy among carriers of the serine substitution relative to homozygous carriers of asparagine.

Higher frequency of the 2G2G polymorphism variant of the MMP-1 gene promoter in diabetic patients with coronary heart disease (OR 5.76, 95% CI (1.24; 26.87)) was found in the Polish population. And a higher frequency of the 2G allele of 1G2G (OR 1.74, CI 95% (1.01; 2.99)) and the G allele of AG polymorphism (OR 2.15, 95% CI (1.22; 3.80)) was also found [14]. It was demonstrated that the polymorphisms in the MMP-1 promoter (1G(-1607)2G, A(-519)G, A(-422)T) may have only a small effect on the etiopathogenesis of chronic periodontitis in the Czech population: thus a trend to increased frequency of the -1607 1G allele was observed in patients with chronic periodontitis ( $p=0.054$ ). When the groups were further stratified by smoking status, the 1G allele was associated with chronic periodontitis among non-smokers but not among smokers ( $p=0.033$ ). On the

contrary, the distribution of genotype frequencies of the MMP-1 A(-422A)T polymorphism was different between the patient and control smokers with respect to heterozygotes (73.91% versus 50.91%;  $p=0.017$ ) [21]. Analysis of the same polymorphisms MMP-1 gene (1G(-1607)2G and A(-519)G) showed no differences in distribution between the healthy and periodontitis group in a Brazilian [17]. The 2G2G genotype of MMP-1 in the periodontitis patients presented frequency of 28% and the control only showed 3% in the Hong Kong population [9]. It was concluded that the MMP-1 -1607 polymorphism was not associated with chronic periodontitis in the Brazilian population [7]. Where the extensive chronic antigenic challenge exposure overcomes the genetic control and plays a major role in the determination of MMP-1 expression [40]. The data [8] showed that 2G of MMP-1 -1067 polymorphism associated with decreased susceptibility to CP in Chinese population [8].

C(-1562)T polymorphism MMP-9 gene was associated with a tendency to increased levels of MMP-9 in plasma and was considered as a prognostic marker of diabetic macroangiopathy in type 2 diabetes [16], that connects the pathogenesis diabetes and CVD among the Chinese population.

A systematic review [30] revealed that the MMP-9 gene polymorphism C(-1562)T reduces the risk of CP, like it was studied in the Chinese population. The polymorphism was associated with modified risk of periodontitis among Caucasian populations, although a replication of the results in independent large analysis populations is necessary to give evidence to the observation. Similarly, it was suggested that T allele of

MMP-9 -1562 gene polymorphisms might be associated with decreased susceptibility to severe CP in Turkish population [15].

It may be other polymorphisms, including genotype IL-6 -174 [22] and others cytokines that involved in common link in diabetes and CP pathogenesis.

#### **The same MMPs polymorphisms in cardiovascular diseases and chronic periodontitis**

CVD are associated with the development of "parodontal syndrome" as the chronic generalized periodontitis [2]. Efforts to test causality in the relationship between periodontitis and CVD are ongoing. Evidence to date is consistent with the notion that severe generalized periodontitis causes systemic inflammation and endothelial dysfunction. Periodontitis has effects that go beyond the oral cavity and its treatment and prevention may contribute to the prevention of atherosclerosis [1, 36, 46].

The -735T MMP-2 allele represent independent risk factor for thoracic aortic aneurysm in the Italian population in bicuspid aortic valve cases. The effects of these genotypes combined with hypertension and smoking in bicuspid aortic valve cases result in an increase in both the apoptosis ( $p = 0.0001$ ) and levels of MMP-9 ( $p = 0.001$ ) [12].

The data [15] suggested that MMP-2 C(-735)T polymorphism are *not associated* with susceptibility to severe CP in Turkish population.

This is currently best exemplified by the MMP3 gene 5A/6A polymorphism which has an effect on MMP3 expression and has been shown to be associated with coronary stenosis, myocardial infarction, coronary artery calcification, post-angioplasty coronary restenosis, carotid atherosclerosis, stroke, arterial stiffness, and blood pressure [50].

In meta-regression analyses, effect of the MMP3 gene 6A(-1612)5A polymorphism on coronary artery disease was ethnicity-specific ( $p=0.048$ ), and this effect was more prominent for myocardial infarction patients of East Asians [32].

MMP3 polymorphisms showed association with chronic periodontitis in the US population (for rs679620,  $p = 0.0003$ ; and rs650108,  $p = 0.002$ ) and in the Brazilian population (for rs639752,  $p = 0.005$ ) [28]. Earlier studies demonstrated that MMP-3 gene polymorphism 5A(-1612)6A may contribute to periodontal tissue destruction during periodontitis in Brazilian subjects [17].

The studies [8] showed that MMP-3-1171 6A allele are associated with decreased susceptibility to CP in Chinese population.

MMPs are associated with levels of periapical tissue destruction because of their role in bone resorption. It was hypothesized that polymorphisms in MMPs genes may contribute to an individual's increased susceptibility to apical tissue destruction in response to deep carious lesions. The studies [18] revealed that variations in MMP-2 (altered transmission of MMP-2 marker haplotypes ( $P = 0.000004$ )) and MMP-3 (rs639752 ( $P = 0.03$ ) and rs679620 ( $P = 0.004$ ) genotypes) are associated with periapical lesion formation in individuals with untreated deep carious lesions in US population.

The results [29] suggested that non-smoking Taiwanese with the MMP-8 -799 T allele were associated with the risks of both CP and aggressive periodontitis. No significant relationships between MMP-8 C(-799)T and C(-17)G polymorphisms and CP were found in a Czech population [25].

The same -799TT genotype significantly associated with an increase in serum MMP-8 concentrations ( $p = 0.047$ ,  $0.025$ ). The -799C allele appeared protective against arterial disease in a Finnish population [38].

It is known that MMP-9 is involved in the pathogenesis of atherosclerosis, cardiomyopathia, aortic aneurysm, RA. The investigated MMP-9 promoter C(-1562)T and exon 6 A(R279Q)G polymorphisms influenced gene- and protein expression differently. None of the polymorphisms associated with the presence of coronary artery disease, myocardial infarction or type 2 diabetes, whereas the variant allele of the R279Q polymorphism associated with hypertension (adjusted  $p=0.015$ ) in a Norwegian population [20].

The MMP-9 rs1056628CC genotype had a significantly increased risk for atherosclerotic cerebral infarction as compared with carries of the rs1056628 A allele (total  $\chi^2 = 12.041$ ,  $P = 0.002$ ) in a Chinese population [4].

It was shown that MMP-9 C(-1562)T (rs3918242), 90(CA)((14-24)) (rs2234681), Q(-279)R (rs17576)) genotypes and haplotypes affect MMP-9 levels in obese children and adolescents, and suggested that genetic factors may modify relevant pathogenetic mechanisms involved in the development of cardiovascular complications associated with obesity in childhood [27]. It was found lower plasma MMP-9 concentrations in obese subjects carrying the CC or the QQ genotypes for the C-1562T and the Q279R polymorphisms, respectively, in obese children compared with children with the other genotypes, or with non-obese children with the same genotypes (all  $p<0.05$ ). Moreover, lower MMP-9 levels and lower MMP-9/TIMP-1 ratios (which reflect net MMP-9 activity) were in obese children carrying the H2 haplotype (which combines the C, H and Q alleles for the three polymorphisms, respectively) when compared with obese children carrying the other haplotypes, or with non-obese children carrying the same haplotype ( $p<0.05$ ).

It was suggested that the functional C(-1562)T polymorphism (rs3918242) located in promoter region of the MMP-9 gene contribute to pathogenetic mechanisms involved in the development of obesity in women [13].

The same -1562C/T polymorphism showed higher T allele frequencies in the patient group with coronary artery disease in an Indian population [23].

In bicuspid aortic valve cases, the MMP-9 -1562T allele represent independent risk factors for thoracic aortic aneurysm [12].

As mentioned above MMP-9 -1562T allele contributed to decreased risk of chronic periodontitis in a Chinese [30] and Turkish populations [15]. And CC genotype of this polymorphism in patients with CP was more frequent (51%) in Chinese population [9].

It was observed interactions between antihypertensive drugs and MMP-12 N(-122)S (rs652438) for coronary heart disease and composite cardiovascular disease in a US population [33].

#### **Same MMPs polymorphisms in rheumatoid arthritis and chronic periodontitis**

Rheumatoid arthritis and periodontitis are known to have common immunopathogenetic managers and often combined in one patient [35]. Studies [42] suggested that CP can save as a risk factor for RA. It was shown that the antibody response in periodontitis is predominantly directed to the uncitrullinated peptides of the RA autoantigens. It was proposed that this loss of tolerance could then lead to epitope spreading to citrullinated

epitopes as the autoimmune response in periodontitis evolves into that of presymptomatic RA.

Polymorphisms in the loci of matrix metalloproteinase MMP-1 and -3 genes are associated with age at onset of RA in patients of Caucasian origin. The T allele at gene MMP-3 rs3025039 was associated with an increased risk of early onset (HR=1.25 (95% CI 1.0-1.58) for the risk over time; (HR=1.84 (95% CI 1.20-2.83)) for the risk of onset <40 years old. The AA genotype at rs495366 was also associated with an increased risk (HR=1.92 (95% CI 1.27-2.89)) over time; (HR=2.54 (95% CI 1.30-4.95) for onset <40 years old [11].

The MMP1 1G(-1607)2G polymorphism had significant difference between patients with osteoarthritis disease and controls regarding allele distributions, but not between patients with RA and controls, in an Egyptian population [48]. This polymorphism increases sensibility either for coronary artery disease or for CP in different populations, as mentioned [14, 21].

Haplotype of GCGC MMP-2 polymorphisms G(-1575)A, C(-1306)T, T(-790)G, C(-735)T was more frequent in RA patients (Pcorr = 0.016; OR = 0.09; CI 0.00-0.65), whereas GCTC haplotype was noted more frequently in control group (Pcorr = 0.017; OR = 1.8; CI 1.17-2.70) [34].

The haplotype 2G6A of genetic polymorphisms MMP-1 1G(-1607)2G and MMP-3 5A(-1171)6A, which carries the abnormal alleles, showed higher frequencies in the patients with RA and osteoarthritis than in controls (28%, 30% and 8%, respectively) in an Egyptian population (Medical Biochemistry Department, Faculty of Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt) [48].

It was observed a relationship of Steinbrocker index with the MMP-13 A(-77)G polymorphism ( $p = 0.082$ ) in UK population with RA: patients of the AA genotype had higher score than patients of the AG or GG genotype ( $p = 0.005$ ), and the association remained significant after adjusting for age, sex, erythrocyte sedimentation rate, presence of erosive disease, Ritchie score, prednisolone therapy and years of diagnosis ( $P = 0.003$ ). It was also observed a relationship of Steinbrocker index with the MMP-3 5A(-1612)6A, MMP-7 A(-181)G and MMP-12 A(-82)G polymorphisms ( $p = 0.082$ ,  $p = 0.037$  and  $p = 0.045$ ). No association was detected between the MMP-1 1G(-1607)2G and MMP-7 C(-153)T polymorphisms and either Steinbrocker index or Health Assessment Questionnaire score [47].

MMP-3 polymorphisms (rs679620, rs650108, rs639752, 5A(-1612)6A) were found in association with CP in US and Brazilian populations [17, 28].

Thus, it is possible that genes MMP-2 and MMP-3 polymorphisms (5A (-1612) 6A) may be a common risk factor for RA and CP.

### Conclusions

The review of literature allowed to detect that the most clinically significant polymorphisms are MMP-3 5A(-1612)6A, MMP-8 C(-799)T and MMP-9 C(-1562)T, which were found significantly more often among patients with cardiovascular disease, rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. Investigation of the prevalence of these genetic polymorphisms in Ukraine are important for the prediction of such disease, pharmacogenetic and disease course features.

Prevalence and significance of MMP polymorphisms have to be explored to determine the list of genotyping

for prognosis and choice of chronic periodontitis treatment in the Ukrainian population.

### References

1. Grudyanov A.I. Terapiya vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta snizhaet risk razvitiya ishemicheskoy bolezni serdca i oslozhneniy pri sacharnom diabete [Elektronnyy resurs] / A.I. Grudyanov // Lechaschiy vrach.-2012.-№7.-Rezhim dotupa: <http://www.lvrach.ru/2012/07/15435484>.
2. Kaydashev I.P. Rol' NF $\kappa$ B v funkcionirovanii otchel'nykh tkaney, razvitiy i sintropii zabolevaniy osnovnykh sistem organizma / Igor' Petrovich Kaydashev // Zhurnal NAMN Ukraini.-2012.-T.18, № 2145.-C.186-198.
3. Terapevtichna stomatologiya. Tom 3. Zachvoryuvannya parodonta: [pidruch. dlya stud. visch.med. navch. zakl.] / Danilevs'kiy M.F., Borisenko A.V., Poltun A.M. ta in.; pid red.. A.V. Borisenka.-K.:Medizina, 2008.-S.143-146
4. A functional polymorphism at miR-491-5p binding site in the 3'-UTR of MMP-9 gene confers increased risk for atherosclerotic cerebral infarction in a Chinese population / M. Yuan, Q. Zhan, X. Duan et al. // Atherosclerosis.-2013.-Vol.226, N 2.-P.447-452.
5. Altered gene expression in leukocyte transendothelial migration and cell communication pathways in periodontitis-affected gingival tissues / D. Abe, T. Kubota, T. Morozumi et al. // J Periodontal Res.-2011.-Vol.46, N 3.-P.345-353.
6. Altered gene expression levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in periodontitis-affected gingival tissue / T. Kubota, M. Itagaki, C. Hoshino et al. // J Periodontol.-2008.-Vol.79, N 1.-P.166-173.
7. Analysis of the association of an MMP1 promoter polymorphism and transcript levels with chronic periodontitis and end-stage renal disease in a Brazilian population / S. M. Lucyszyn, C.M. de Souza, A.P. Braosi et al. // Arch Oral Biol.-2012.-Vol.57, N 7.-P.954-963.
8. Association of matrix metalloproteinase (MMP)-1, 3, 9, interleukin (IL)-2, 8 and cyclooxygenase (COX)-2 gene polymorphisms with chronic periodontitis in a Chinese population / G. Li, Y. Yue, Y. Tian et al. // Cytokine.-2012.-Vol.60, N 2.-P.552-560.
9. Association of matrix metalloproteinase (MMP-1, MMP-3 and MMP-9) and cyclooxygenase-2 gene polymorphisms and their proteins with chronic periodontitis / W.T. Loo, M. Wang, L.J. Jin et al. // Arch Oral Biol.-2011.-Vol.56, N 1.-P.1081-1090.
10. Brinckerhoff C.E., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince / C.E. Brinckerhoff, L.M. Matrisian // Nat Rev Mol Cell Biol.-2002.-Vol. 3.-P.207-214.
11. Chen Y., Matthey D.L. Age at onset of rheumatoid arthritis: association with polymorphisms in the vascular endothelial growth factor A(VEGFA) gene and an intergenic locus between matrix metalloproteinase (MMP) 1 and 3 genes / Y. Chen, D.L. Matthey // Clin Exp Rheumatol.-2012.-Vol.30, N 6.-P.894-898.
12. Focus on the unique mechanisms involved in thoracic aortic aneurysm formation in bicuspid aortic valve vs tricuspid aortic valve patients: clinical implications of a pilot study [Elektronnyy resurs] / C.R. Balistreri, C. Pisano, G. Candore et al. // Eur J Cardiothorac Surg.-2012.-Dec 17.-Doi: 10.1093/ejcts/ezs630.
13. Functional polymorphism located in MMP-9 gene promoter is strongly associated with obesity / V.L. Andrade, K.S. Fernandes, A.A. Bosco et al. // DNA Cell Biol.-2012.-Vol.31, N 6.-P.1054-1057.
14. Gene polymorphisms and antigen levels of matrix metalloproteinase-1 in type 2 diabetes mellitus coexisting with coronary heart disease / J. Drzewoski, A. Sliwińska, K. Przybyłowska et al. // Kardiologia.-2008.-Vol.66, N 10.-P.1042-1049.
15. Gene polymorphisms of matrix metalloproteinase-2, -9 and -12 in periodontal health and severe chronic periodontitis / A. Gürkan, G. Emingil, B.H. Saygan et al. // Arch Oral Biol.-2008.-Vol.53, N 4.-P.337-345.
16. Genetic polymorphism c.1562C>T of the MMP-9 is associated with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus / Y. Wang, Y. Su, Y. Xu et al. // Biochem Biophys Res Commun.-2010.-Vol.391, N 1.-P.113-117.
17. Genetic polymorphisms in the MMP-1 and MMP-3 gene may contribute to chronic periodontitis in a Brazilian



- population / C.M. Astolfi, A.L. Shinohara, R.A. da Silva et al. // J Clin Periodontol.-2006.-Vol.33, N 10.-P.699-703.
18. Genetic susceptibility to periapical disease: conditional contribution of MMP2 and MMP3 genes to the development of periapical lesions and healing response // R. Menezes-Silva, S. Khaliq, K. Deeley et al. // J Endod.-2012.-Vol.38, N 5.-P.604-607.
19. Genetic variation in the matrix metalloproteinase genes and diabetic nephropathy in type 1 diabetes / M. Kure, M.G. Pezzolesi, G.D. Poznik et al. // Mol Genet Metab.-2011.-Vol.103, N 1.-P.60-65.
20. Genetic variation, gene-expression and circulating levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with stable coronary artery disease / T.B. Opstad, A.A. Pettersen, T.W. Weiss et al. // Clin Chim Acta.-2012.-Vol.413, N 1-2.-P.113-120.
21. Genetic variations in the matrix metalloproteinase-1 promoter and risk of susceptibility and/or severity of chronic periodontitis in the Czech population / L.I. Hollá, M. Jurajda, A. Fassmann et al. // J Clin Periodontol.-2004.-Vol.31, N 8.-P.685-690.
22. IL-6(-174) genotype associated with the extent of periodontal disease in type 1 diabetic subjects / T. Raunio, M. Knuuttila, L. Hiltunen et al. // J Clin Periodontol.-2009.-Vol.36, N 1.-P.11-17.
23. Influence of gelatinase B polymorphic variants and its serum levels in atherosclerosis / K.M. Spurthi, R.K. Galimudi, G. Srilatha et al. // Genet Test Mol Biomarkers.-2012.-Vol.16, N 8.-P.850-854.
24. Involvement of calcium-sensing receptor in oxLDL-induced MMP-2 production in vascular smooth muscle cells via PI3K/Akt pathway / H.X. Li, F.J. Kong, S.Z. Bai, et al. // Mol Cell Biochem.-2012.-Vol.362, N 1-2.-P.115-22.
25. Matrix metalloproteinase 8 (MMP8) gene polymorphisms in chronic periodontitis / L. Izakovicova Holla, B. Hrdlickova, J. Vokurka, A. Fassmann // Arch Oral Biol.-2012.-Vol.57, N 2.-P.188-196.
26. Matrix metalloproteinase-2, -9, and -12 gene polymorphisms in generalized aggressive periodontitis / F. Gürkan, G. Emingil, B.H. Saygan et al. // J Periodontol.-2007.-Vol.78, N 12.-P.2338-2347.
27. Matrix metalloproteinase-9 genetic variations affect MMP-9 levels in obese children / V.A. Belo, D.C. Souza-Costa, M.R. Luizon et al. // Int J Obes (Lond).-2012.-Vol.36, N 1.-P.69-75.
28. MMP3 and TIMP1 variants contribute to chronic periodontitis and may be implicated in disease progression / A. Letra, R.M. Silva, R.J. Rylands et al. // J Clin Periodontol.-2012.-Vol.39, N 8.-P.707-716.
29. MMP-8 -799 C>T genetic polymorphism is associated with the susceptibility to chronic and aggressive periodontitis in Taiwanese / Y.H. Chou, Y.P. Ho, Y.C. Lin et al. // J Clin Periodontol.-2011.-Vol.38, N 12.-P.1078-1084.
30. MMP-9 -1562C>T contributes to periodontitis susceptibility / Y. Pan, D. Li, Q. Cai et al. // J Clin Periodontol.-2013.-Vol.40, N 2.-P.125-130.
31. Multiple forms of gelatinases/type IV collagenases in saliva and gingival crevicular fluid of periodontitis patients / T. Ingman, T. Sorsa, O. Lindy et al. // J Clin Periodontol.-1994.-Vol.21.-P.26-31
32. Niu W., Qi Y. Matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and risk for coronary artery disease: systematic review and meta-analysis / W. Niu, Y. Qi // Heart.-2012.-Vol.98, N 20.-P.1483-1491.
33. Pharmacogenetic associations of MMP9 and MMP12 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension [Електронний ресурс] / R.M. Tanner, A.I. Lynch, V.H. Brophy et al. // PLoS One.-2011;6(8):e23609.-Doi: 10.1371/journal.pone.0023609. Epub 2011 Aug 24.
34. Polymorphism of gene promotor region for MMP-2 in rheumatoid arthritis / P. Nemec, M. Goldbergová, T. Swobodnik et al. // Vnitr Lek.- 2006.-Vol.52, N 4.-P.348-354.
35. Predominant immunoreactivity of Porphyromonas gingivalis heat shock protein in autoimmune diseases / E. Jeong, J.Y. Lee, S.J. Kim, J. Choi // J Periodontal Res.-2012.-Vol.47, N 6.-P.811-816.
36. Reeves J. Системные последствия состояния полости рта: сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс] / J. Reeves // Dental Tribune Russia.-2007.-№2.-Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/16156>.
37. Secreted caveolin-1 enhances periodontal inflammation by targeting gingival fibroblasts / N. Takizawa, S. Sawada, N. Chosa et al. // Biomed Res.-2013.-Vol.34, N 1.-P.1-11.
38. Single nucleotide polymorphism -799C/T in matrix metalloproteinase-8 promoter region in arterial disease / P. Pradhan-Palikhe, P.J. Pussinen, P. Vikatmaa et al. // Innate Immun.-2012.-Vol.18, N 3.-P.511-517.
39. State of the science: chronic periodontitis and systemic health / J. Otomo-Corgel, J.J. Pucher, M.P. Rethman, M.A. Reynolds // J Evid Based Dent Pract.-2012.-Vol.12(3 Suppl).-P.20-28.
40. Strong and persistent microbial and inflammatory stimuli overcome the genetic predisposition to higher matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) expression: a mechanistic explanation for the lack of association of MMP1-1607 single-nucleotide polymorphism genotypes with MMP-1 expression in chronic periodontitis lesions / C.E. Repeke, A.P. Trombone, S.B.Jr. Ferreira et al. // J Clin Periodontol.-2009.-Vol.36, N 9.-P.726-738.
41. Teng Y.T., Sodek J., McCulloch C.A. Gingival crevicular fluid gelatinase and its relationship to periodontal disease in human subjects / Y.T.Teng, J. Sodek, C.A. McCulloch // J Periodontal Res.-1992.-Vol.27.-P.544-552.
42. The autoantibody repertoire in periodontitis: a role in the induction of autoimmunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis? [Електронний ресурс] / P. de Pablo, T. Dietrich, I.L. Chapple et al.// Ann Rheum Dis.-2013.-Feb 23.-Doi:10.1136/annrheumdis-2012-202701.
43. The gene expression profile in refractory periodontitis patients / D.M. Kim, M.F. Ramoni, M. Nevins, J.P. Fiorellini // J Periodontol.-2006.-Vol. 77, N 6.-P.1043-1050.
44. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions / R.P. Iyer, N.L. Patterson, G.B. Fields, M.L. Lindsey // Am J Physiol Heart Circ Physiol.-2012.-Vol.303, N 8.-P.H919-H930.
45. TNF-alpha promotes an odontoblastic phenotype in dental pulp cells / F.W. Paula-Silva, A. Ghosh, L.A. Silva, Y.L. Kapila // J Dent Res.-2009.-Vol.88, N 4.-P.339-344.
46. Tonetti M.S. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials / M.S. Tonetti // J Clin Periodontol.-2009.-Vol.36, Suppl 10.-P.15-19.
47. Variation in the matrix metalloproteinase-3, -7, -12 and -13 genes is associated with functional status in rheumatoid arthritis / S. Ye, N. Patodi, K. Walker-Bone et al.// Int J Immunogenet.-2007.-Vol.34, N 2.-P.81-85.
48. Variation of matrix metalloproteinase 1 and 3 haplotypes and their serum levels in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / S.H. Abd-Allah, S.M. Shalaby, H.F. Pasha et al. // Genet Test Mol Biomarkers.-2012.-Vol.16, N 1.-P.15-20.
49. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // Circ Res.-2003.-Vol. 92.-P.827-839.
50. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome // Cardiovasc Res.-2006.-Vol.69, N 3.-P.636-645.

Матеріал надійшов до редакції 18.03.2013 р.

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Басіна Б. О.

УДК 616.24-007.272-002.17-036.1/82-085

### ДИНАМІКА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ФІБРОЗУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ ТРИВАЛІЙ МЕДИЧНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ\*

Басіна Б. О.

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія, м. Дніпропетровськ.

*Для ХОЗЛ характерны особенности нарушения проходимости дыхательных путей и паренхимы легких, сопровождающихся воспалительными ответами и реконструктивным фиброзированием. В качестве воспалительных маркеров при ХОЗЛ сегодня доказана высокая диагностическая значимость С-реактивного белка (С-РБ) и фибриногена (Ф). В качестве маркера фиброзирующего ремоделирования при ХОЗЛ последнее время изучается гиалуроновая кислота (ГК). Целью нашей работы было определить возможность нормализации показателей персистирующего хронического системного воспаления (С-РБ, Ф) и фиброзирования (ГК) у больных с ХОЗЛ при длительном (в течение одного года) адекватном лечении в соответствии со стадией заболевания. Анализ полученных результатов показал, что при неадекватном стадии медикаментозном лечении больных с ХОЗЛ выраженность у них хронического системного воспаления, особенно по уровню С-РБ, более существенная и значимая у лиц с тяжелой бронхиальной обструкцией. У всех больных с ХОЗЛ, независимо от стадии заболевания, происходит также усиление процессов фиброзирования, что отражается значительным повышением уровня ГК. Также обнаружено, что длительная (в течение одного года) адекватная медикаментозная терапия больных с ХОЗЛ приводит к нормализации у них как показателей системного воспаления (С-РБ, Ф), так и показателя фиброзирования (ГК), что свидетельствует о реальной возможности стабилизации патологических изменений в этой категории больных и замедление процессов формирования необратимых проявлений бронхообструкции.*

Ключевые слова: системное воспаление, фиброзирование, хроническое обструктивное заболевание легких

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) сьогодні – одна з найбільш серйозних медико-соціальних проблем як в нашій країні, так і у всьому світі [6]. Переконливо доведено, що при ХОЗЛ не буває ізольованого морфо-функціонального ураження великих, дрібних бронхів або паренхіми легень [5]. Для цього захворювання характерні особливості порушення прохідності дихальних шляхів, що супроводжуються запальними відповідями та реконструктивним фіброзуванням [1]. Сучасна медицина дозволяє вивчати ці процеси за допомогою визначення плазмових рівнів різних біомаркерів [14].

В якості запальних маркерів при ХОЗЛ сьогодні доведена висока діагностична значущість С-реактивного білка (С-РБ) та фібриногену (Ф). Рівень С-РБ при загостренні ХОЗЛ у плазмі крові хворих швидко зростає та може досягти 40–200 мг/л (при загальноприйнятному нормальному показнику – до 10 мг/л) [16, 19]. Фібриноген при ХОЗЛ також служить бі-

лком гострої фази запалення, що підсилює прозапальні ефекти інших факторів [1, 2].

В якості маркера фіброзуючого ремоделювання при ХОЗЛ останнім часом вивчається гіалуронова кислота (ГК) [7, 10].

ГК (гіалуронат, гіалуронан) – глікозаміноглікан, що входить до складу сполучної, епітеліальної і нервової тканин; він є одним з основних компонентів позаклітинного матриксу, міститься у багатьох біологічних рідинах (спіні, синовіальній рідині та ін.) [17]. Назва «ГК» цій речовині була дана у 1934 р. К. Мейєром (К. Meyer) та Дж. Палмером (J. W. Palmer), які вперше виділили її із склоподібного тіла ока. Пізніше з'ясувалось, що внаслідок свого високого вмісту у позаклітинному матриксі, ГК відіграє важливу роль в гідродинаміці тканин, процесах міграції та проліферації клітин [13].

Значна кількість ГК знайдена також у бронхах та легенях [8], а порушення вмісту ГК як компоненту позаклітинного матриксу може бути ланкою в патогенезу

\* Цитування при атестації кадрів: Басіна Б. О. Динаміка деяких показників системного запалення та фіброзування у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень при тривалій медичній реабілітації // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 37–39.

ХОЗЛ [12] та призводити до розвитку фіброзуючих змін легень і бронхів [20].

У зв'язку з вищезазначеним метою нашої роботи було визначити можливість нормалізації показників персистуючого хронічного системного запалення (С-РБ, Ф) та фіброзування (ГК) у хворих на ХОЗЛ при довготривалому (протягом одного року) адекватному лікуванні згідно із стадією захворювання.

#### Матеріали та методи досліджень

Нами було проведене проспективне обстеження 50 хворих на ХОЗЛ (чоловіків – 46 (92,0%), жінок – 4 (8,0%); середній вік –  $62,5 \pm 1,80$  роки), які до включення у дослідження приймали неадекватну планову терапію згідно із стадією захворювання (не приймали постійно бронходилататори або приймали їх у неадекватних дозах, хворі з тяжкою бронхообструкцією постійно планово не приймали інгаляційні глюкокортикостероїди). У залежності від стадії захворювання обстежені були розподілені на дві підгрупи: 1 – 15 осіб (середній вік –  $60,9 \pm 2,29$  років) з II стадією ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> –  $70,1 \pm 2,33\%$  належної величини); 2 – 35 осіб (середній вік –  $64,9 \pm 1,10$  років) з III стадією ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> –  $36,6 \pm 1,85\%$  належної величини).

На першому етапі усім хворим були проведені клініко-функціональні обстеження, визначені рівні С-РБ, Ф та ГК, а також скоригована медикаментозна терапія згідно із стадією захворювання. Повторно усі хворі були обстежені через один рік адекватного медикаментозного лікування.

Формулювання клінічних діагнозів ХОЗЛ проводили згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 року [4].

Усі хворі були включені до дослідження у стабільну фазу патологічного процесу, у жодного з них не було клінічних ознак інфекційного загострення ХОЗЛ. Жоден хворий не був виключений із дослідження достроково з будь-яких причин.

Контрольну групу склали 13 практично здорових осіб (чоловіків – 9 (69,2%), жінок – 4 (30,8%); середній вік –  $55,5 \pm 1,74$  років).

Усі обстежені дали згоду на проведення клінічного дослідження.

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) з характеристикою основних бронхообструктивних показників (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 хвилину (ОФВ<sub>1</sub>)) проводили методом комп'ютерної спірометрії за допомогою апарату Master Screen Body/Diff («Jager», Німеччина). Постбронходилататорну пробу на зворотність бронхообструкції проводили з використанням 400 мкг салбутамолу.

Рівень С-РБ визначали у плазмі крові хворих імунотурбидиметричним методом за допомогою автоматичного аналізатора «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH) [9, 18,].

Рівень фібриногену визначався у цитратній плазмі модифікованим методом Clauss за допомогою автоматичного аналізатора «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH) [1, 2].

Рівень ГК визначався у плазмі крові модифікованим методом Голда [11].

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані в пакетах програм EXCEL-2003 (№74017-641-9475201-57075), STATISTICA 6.0 (№31415926535897) [3]. Різницю між порівнювальними величинами вважали достовірною при  $p < 0,05$ , тенденцію змін вказували у діапазоні  $0,05 < p < 0,10$ .

#### Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів показав, що на етапі включення до дослідження рівень С-РБ у хворих на ХОЗЛ в цілому по групі був на 49,8% вищим, ніж у осіб контрольної групи (табл. 1). При цьому якщо при II стадії захворювання показник мав лише тенденцію до підвищення, то при III стадії він був підвищеним статистично достовірно (на 61,7%) з високим ступенем достовірності.

Таблиця 1  
Рівні показників системного запалення у хворих на ХОЗЛ на етапі включення до дослідження

Групи та підгрупи обстежених	Показники		
	С-РБ (мг/л)	Ф (г/л)	ГК (мг/мл)
Хворі на ХОЗЛ, із них:	9,35±0,92	3,17±0,10	0,28±0,012
II стадії	7,57±0,72	3,01±0,16	0,31±0,023
III стадії	10,09±1,26	3,26±0,13	0,27±0,015
Контрольна група	6,24±0,14	2,84±0,16	0,15±0,018
p	$p_{x-k} < 0,001$ $p_{II-k} = 0,081$ $p_{III-k} < 0,01$ $p_{II-III} = 0,089$	$p_{x-k} = 0,085$ $p_{II-k} > 0,05$ $p_{III-k} < 0,05$ $p_{II-III} > 0,05$	$p_{x-k} < 0,001$ $p_{II-k} < 0,001$ $p_{III-k} < 0,001$ $p_{II-III} > 0,05$

Примітки: p – достовірність різниці між показниками груп та підгруп;  
x – хворі на ХОЗЛ в цілому по групі;  
II, III – стадії ХОЗЛ;  
k – група контролю.

Через рік адекватного медикаментозного лікування рівень С-РБ у хворих на ХОЗЛ в цілому по групі статистично достовірно знизився і досяг значення контрольної групи (табл. 2). У хворих з II стадією захворювання показник мав лише тенденцію до зниження, при цьому він теж досяг значень контролю; з огляду

на те, що до включення хворих у дослідження показник був підвищеним незначущо, навіть така його динаміка відображає в цілому позитивний результат. У хворих з III стадією ХОЗЛ рівень С-РБ в динаміці лікування знизився більш як на 30% і також досяг рівня контрольної групи.

Таблиця 2  
Рівні показників системного запалення у хворих на ХОЗЛ через 1 рік адекватного лікування

Групи та підгрупи обстежених	Показники		
	С-РБ (мг/л)	Ф (г/л)	ГК (мг/мл)
Хворі на ХОЗЛ, із них:	6,50±0,34 <sup>х</sup>	2,63±0,09 <sup>#</sup>	0,13±0,008 <sup>#</sup>
II стадії	6,28±0,70	2,33±0,13 <sup>^</sup>	0,14±0,019 <sup>#</sup>
III стадії	6,62±0,39 <sup>*</sup>	2,78±0,11 <sup>^</sup>	0,13±0,009 <sup>#</sup>
Контрольна група	6,24±0,14	2,84±0,16	0,15±0,018
p	p <sub>x-k</sub> >0,05 p <sub>II-k</sub> <0,05 p <sub>III-k</sub> >0,05 p <sub>II-III</sub> >0,05	p <sub>x-k</sub> >0,05 p <sub>II-k</sub> <0,05 p <sub>III-k</sub> >0,05 p <sub>II-III</sub> <0,05	p <sub>x-k</sub> >0,05 p <sub>II-k</sub> >0,05 p <sub>III-k</sub> >0,05 p <sub>II-III</sub> >0,05

Примітки: p – достовірність різниці між показниками груп та підгруп;

x – хворі на ХОЗЛ в цілому по групі;

II, III – стадії ХОЗЛ;

k – група контролю;

\* – достовірність різниці (p<0,05) через 1 рік лікування порівняно з етапом включення у дослідження;

^ – достовірність різниці (p<0,01) через 1 рік лікування порівняно з етапом включення у дослідження;

# – достовірність різниці (p<0,001) через 1 рік лікування порівняно з етапом включення у дослідження.

Рівень Ф у хворих на ХОЗЛ в цілому по групі на етапі включення їх у дослідження мав лише тенденцію до підвищення порівняно з рівнем у практично здорових осіб (див. табл. 1). При цьому якщо у хворих з II стадією захворювання показник не відрізнявся від показника контрольної групи, то у хворих з III стадією він був статистично достовірно вищим.

Через рік лікування рівень Ф як в цілому по групі, так і у підгрупі хворих з III стадією захворювання статистично достовірно знизився і досяг рівня групи контролю. У хворих же з II стадією ХОЗЛ він також знизився достовірно, але при цьому став навіть нижчим, ніж у здорових осіб (див. табл. 2).

Рівень ГК у хворих на ХОЗЛ (як в цілому по групі, так і у підгрупах щодо стадій захворювання) на етапі включення їх у дослідження був удвічі вищим, ніж у здорових осіб (див. табл. 1).

Через рік адекватного лікування рівні ГК і у групі, і у підгрупах хворих статистично достовірно знизилися (практично удвічі) та досягли рівня контролю (див. табл. 2).

Таким чином, не дивлячись на те, що ХОЗЛ на сьогодні визнане захворюванням, для якого характерне персистуюче хронічне системне запалення, при тривалому адекватному медикаментозному лікуванні хворих можна досягти нормалізації багатьох показників запалення та стабілізації патологічного процесу.

### Висновки

1. При неадекватному згідно із стадією ХОЗЛ медикаментозному лікуванні хворих виразність у них хронічного системного запалення, особливо за рівнем С-РБ, досить суттєва та більш значуща у осіб з тяжкою бронхіальною обструкцією. У всіх хворих на ХОЗЛ, незалежно від стадії захворювання, відбувається також посилення процесів фіброзування, що відображається значним підвищенням рівня ГК.

2. Тривала (протягом одного року) адекватна медикаментозна терапія хворих на ХОЗЛ призводить до нормалізації у них як показників системного запалення (С-РБ, Ф), так і показника фіброзування (ГК), що свідчить про реальну можливість стабілізації патологічних змін у цієї категорії хворих та уповільнення процесів формування незворотних проявів бронхообструкції.

### Література

1. Кук, Н. Фибриноген как основной фактор риска в сердечно-сосудистых болезнях / Н. Кук, Д. Уббен. – 1990. – С. 444–451.

2. Купер, Д. Фибринолиз / Д. Купер, А. Дуглас. – 1991. – С. 105–108.
3. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
4. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія». – Київ, 2007. – 146 с.
5. Фещенко, Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, Н. Г. Горовенко. – К.: Морион, 2001. – 80 с.
6. Фещенко, Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема [Текст] / Ю. И. Фещенко // Украинский пульмонологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 6–8.
7. Черняев, А. Л. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза [Текст] / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова // Consilium Medicum. – 2008. – № 10. – С. 23–28.
8. Allegra, L. Hyaluronic acid: perspectives in lung diseases [Text] / L. Allegra, S. Della Patrona, G. Petrigni // Handbook of Experimental Pharmacology Journal. – 2012. – Vol. 207. – P. 385–401.
9. Borque de Larrea, L. Determination of C-reactive protein by an improved turbidimetric assay on Boehringer Mannheim. Hitachi analysis systems. / L. Borque de Larrea // Klin. Lab. – 1993. – Vol. 39. – P. 55–62.
10. Cotran, R. S. Tissue repair: cellular growth, fibrosis and wound healing [Text] / R. S. Cotran // In: Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Ramzi
11. Gold, E. W. The quantitative spectrophotometric estimation of total sulfated glycosaminoglycan levels. Formation of soluble alcian blue complexes [Text] / E. W. Gold // Biochimica et Biophysica Acta. – 1981. – Vol. 3. P. 408–415.
12. Lyford, J. Hyaluronic acid dysregulation implicated in COPD, asthma [Text] / J. Lyford // European Respiratory Journal. – 2009. – Vol. 34. P. 616–628.
13. Meyer, K. The polysaccharide of the vitreous humor [Text] / K. Meyer, J. W. Palmer // Journal Biological Chemistry. – 1934. – Vol. 107. – P. 629–634.
14. Petrasova, J. P. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension [Text] / J. P. Petrasova et al. // Chest. – 2006. – Vol. 130 (2). – P. 326–333.
15. Postma, D. S. The many faces of airway inflammation: asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. S. Postma, O'Byrne // American Journal of Respiratory Critical Care Medicine. – 1999. – Vol. 159/ – P. 41.
16. Sethi, S. Inflammation in COPD: implications for management [Text] / S. Sethi, et al. // American Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 125 – P. 1162–1170.
17. Stern, R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway [Text] / R. Stern // European Journal of Cell Biology. – 2004. – № 83. – P. 317–325.
18. Tietz, N. W. Fundamentals of Clinical Chemistry [Text] / N. W. Tietz. – Saunders, Philadelphia, 1987.
19. Valvi, D. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States



cohorts [Text] / D. Valvi et al. // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2012. – Vol. 7. – P. 173–182.

pulmonary fibrosis? [Text] / H. W. Zhao, C. J. Lü, R. J. Yu // Respiriology. – 1999. – Vol. 4. P. 131–138.

20. Zhao, H.W. An increase in hyaluronan by lung fibroblasts: a biomarker for intensity and activity of interstitial

## English version: DYNAMICS OF SOME MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND PULMONARY FIBROSIS AT PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DURING LONG-TERM MEDICAL REHABILITATION\*

**Basina B.O.**

State Institution “Dnipropetrovs’k Medical Academy Ministry of Healthcare of Ukraine”,  
Department of Faculty Therapy and Endocrinology Dnipropetrovs’k.

*COPD characteristics with violations of airway and lung parenchyma, accompanied by inflammatory responses and reconstructive pulmonary fibrosis. As inflammatory markers in COPD high diagnostic significance of C-reactive protein (CRP) and fibrinogen (F) demonstrated today. As a marker of fibrotic remodeling at COPD hyaluronic acid (HA) is studied recently. The aim of our study was to determine the possibility of normalization of persistent chronic systemic inflammation (CRP, F) and pulmonary fibrosis (HA) at patients with COPD during long-term (over one year) adequate treatment according to disease stage. Analysis of the results showed that the inadequate according to the stage of COPD medication of patients in the severity of their chronic systemic inflammation, especially in terms of CRP rather substantial and more significant in patients with severe bronchial obstruction. At all patients with COPD, regardless of the stage of the disease, there is also the strengthening of pulmonary fibrosis that displays with significant increasing of HA. It was also found that prolonged (over one year) adequate medical therapy of patients with COPD leads to normalization of both indicators of systemic inflammation (CRP, F) and marker of pulmonary fibrosis (HA), which indicates the real possibility of stabilization of pathological changes in these patients and slower formation of irreversible manifestations of bronchial obstruction.*

Key words: systemic inflammation, pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease

Nowadays, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most serious medical and social issues both in our country and worldwide [6]. It has been conclusively proved that COPD is not characterized by a discrete morphofunctional lesion of primary, secondary bronchi or pulmonary parenchyma [5]. This disease is described by the peculiarities of airway obstruction, which is accompanied by inflammatory responses and reparative fibrosis [1]. Contemporary medical science makes it possible to study these processes with the help of identification of plasma levels of various biomarkers [14].

As COPD inflammatory markers, the C-reactive protein (C-RP) and fibrinogen (F) proved to be of high diagnostic utility at present. The C-RP level in the COPD exacerbation in the patients' blood plasma grows quickly and can reach 400-200 mg/l (a generally accepted amount being up to 10 mg/l) [16, 19]. The COPD fibrinogen also serves a protein of an acute form of inflammation, which enhances pro-inflammatory effects of other factors [1, 2].

The hyaluronic acid (HA) has been used recently as a marker of the COPD fibrosis remodeling [7, 10].

HA (hyaluronate, hyaluronan) is a glycosaminoglycan, which is a part of connective, epithelial and nervous tissues; it is one of the main components of an extracellular

matrix and is found in numerous biological fluids (saliva, synovial fluid etc) [17]. The name “HA” was given to it in 1934 by K. Meyer and J. W. Palmer, who had isolated it from the vitreous body of the eye. As it has emerged later, due to its high content in the extracellular matrix, HA plays an important role in tissue hydrodynamics as well as in the process of cells migration and proliferation [13].

A significant amount of HA is also observed in bronchi and lungs [8], and a disorder of HA content as a component of the extracellular matrix may be an element of the COPD pathogenesis [12] and cause development of fibrotic changes in lungs and bronchi [20].

In connection with the above-referenced matter, the aim of our work was to identify the possibility of normalization of indicators of the persistent chronic systemic inflammation (C-RP, F) and fibrosis (HA) in patients with COPD upon a long-term (throughout one year) adequate treatment based on the disease stage.

### Materials and methods

We have conducted a prospective study of 50 patients with COPD (men – 46 (92.0%), women – 4 (8.0%); average age – 62.5±1.80 years), who, before entering the study, underwent a planned inadequate therapy based

\* To cite this English version: Basina B.O. Dynamics of some markers of systemic inflammation and pulmonary fibrosis at patients with chronic obstructive pulmonary disease during long-term medical rehabilitation // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2013. - Vol 17, № 1-2. - P. 40 -42.

on the disease stage (did not take chronic bronchodilators or took them in inadequate doses; patients with severe bronchial obstruction as planned did not take chronic inhaled glucocorticosteroids). Depending on the disease stage, the target patients were split into two sub-groups: 1 – 15 individuals (average age –  $60.9 \pm 2.29$  years) with stage II of COPD ( $FEV_1$  –  $70.1 \pm 2.33\%$  of due value); 2 – 35 individuals (average age –  $64.9 \pm 1.10$  years) with stage III of COPD ( $FEV_1$  –  $36.6 \pm 1.85\%$  of due value).

On the first stage, all the patients underwent clinical and functional examination; we identified the levels of C-RP, F and HA as well as corrected the pharmaceutical therapy according to the disease stage. All the patients were repeatedly examined after one year of the adequate pharmaceutical treatment.

All the COPD clinical diagnoses were formulated in compliance with the recommendations of the Order of MHCU №128 from 19.03.2007 [4].

All the patients entered the study in the phase of stability of the pathological process; none of them had clinical signs of infective exacerbations of COPD. Not a single patient was excluded from the study ahead of time for any reasons.

A control group consisted of 13 apparently healthy individuals (men – 9 (69.2%), women – 4 (30.8%); average age –  $55.5 \pm 1.74$  years).

All the target patients gave their consent to the clinical study.

The respiratory function test (RFT) with a characteristic of the main bronchial obstruction indicators (forced vital capacity of lungs (FVC), pulmonary forced expiratory

volume in 1 minute ( $FEV_1$ ) was made using computer spirometry with the help of the Master Screen Body/Diff device ("Jager", Germany). The postbronchodilatory test of reversibility of bronchial obstruction was made using 400 mkg of salbutamol.

The C-RP level was identified in the patients' blood plasma using the immunoturbidimetric method with the help of the automatic analyzer "Cobas e411" (Roche Diagnostics GmbH) [9, 18,].

The fibrinogen level was identified in citrated plasma using the modified Clauss method with the help of the automatic analyzer "Cobas e411" (Roche Diagnostics GmbH) [1, 2].

The HA level was identified in blood plasma using the modified Gold method [11].

Statistical processing of the study materials was made using the methods of biometric analysis, implemented in the EXCEL-2003 (№74017-641-9475201-57075), STATISTICA 6.0 (№31415926535897) program packages [3]. The difference between the compared values was considered accurate with  $p < 0.05$ , the tendency of changing was indicated within the range of  $0.05 < p < 0.10$ .

## Results and discussion

The analysis of the obtained results showed that on the stage of entering the study, the C-RP level in patients with COPD group-wide was 49.8% higher than that in control group individuals (Table 1). Furthermore, if on stage II of the disease the indicator only tended to increase, on stage III it increased in a statistically-valid way (by 61.7%) with a high degree of accuracy.

Table 1  
Levels of systemic inflammation indicators in patients with COPD on the stage of entering the study

Groups and sub-groups of target patients	Indicators		
	C-RP (mg/l)	F (g/l)	HA (mg/ml)
Patients with COPD, among them:	9,35±0,92	3,17±0,10	0,28±0,012
II stage	7,57±0,72	3,01±0,16	0,31±0,023
III stage	10,09±1,26	3,26±0,13	0,27±0,015
Control group	6,24±0,14	2,84±0,16	0,15±0,018
P	$P_{m-c} < 0,001$ $p_{II-c} = 0,081$ $p_{III-c} < 0,01$ $p_{II-III} = 0,089$	$P_{m-c} = 0,085$ $p_{II-c} > 0,05$ $p_{III-c} < 0,05$ $p_{II-III} > 0,05$	$P_{m-c} < 0,001$ $p_{II-c} < 0,001$ $p_{III-c} < 0,001$ $p_{II-III} > 0,05$

Notes: 1. P – accuracy of the difference between the indicators of groups and sub-groups;

2. m – main group of patients with COPD;

3. II, III – COPD stages;

4. c – control group.

After a year of the adequate pharmaceutical treatment, the C-RP level in patients with COPD group-wide decreased in a statistically-valid way and reached the value of the control group (Table 2). In patients with stage II of the disease the indicator only tended to decrease, at that, it also reached the values of the control;

considering the fact that before the patients' entering the study the indicator increased insignificantly, its dynamics (even of such a kind) reflects mostly positive result. In patients with stage III of COPD, the C-RP level in treatment dynamics decreased by more than 30% and also reached the level of the control group.

Table 2  
Levels of systemic inflammation indicators in patients with COPD after one year of adequate treatment

Groups and sub-groups of target patients	Indicators		
	C-RP (mg/l)	F (g/l)	HA (mg/ml)
Patients with COPD, among them:	6,50±0,34 <sup>^</sup>	2,63±0,09 <sup>#</sup>	0,13±0,008 <sup>#</sup>
II stage	6,28±0,70	2,33±0,13 <sup>^</sup>	0,14±0,019 <sup>#</sup>
III stage	6,62±0,39*	2,78±0,11 <sup>^</sup>	0,13±0,009 <sup>#</sup>
Control group	6,24±0,14	2,84±0,16	0,15±0,018
p	P <sub>p-c</sub> >0,05 P <sub>II-c</sub> >0,05 P <sub>III-c</sub> >0,05 P <sub>II-III</sub> >0,05	P <sub>m-c</sub> >0,05 a <sub>II-c</sub> <0,05 p <sub>III-c</sub> >0,05 p <sub>II-III</sub> <0,05	P <sub>m-c</sub> >0,05 a <sub>II-c</sub> >0,05 a <sub>III-c</sub> >0,05 a <sub>II-III</sub> >0,05

Notes: 1. p – accuracy of the difference between the indicators of groups and sub-groups;

2. m – main group of patients with COPD;

3. II, III – COPD stages;

4. c – control group;

5. \* – accuracy of the difference (p<0,05) after one year of treatment comparing to the stage of entering the study;

7. ^ – accuracy of the difference (p<0,01) after one year of treatment comparing to the stage of entering the study;

7. # – accuracy of the difference (p<0,001) after one year of treatment comparing to the stage of entering the study.

The F level in patients with COPD group-wide on the stage of their entering the study only tended to increase comparing to its level in apparently healthy individuals. Furthermore, if in patients with stage II of the disease the indicator did not differ from the indicator of the control group, in patients with stage III it was higher in a statistically-valid way.

After one year of treatment, the F level both group-wide and in sub-group of patients with stage III of the disease decreased in a statistically-valid way and reached the level of the control group. At the same time, in patients with stage II of COPD it decreased accurately, as well, but with this it became even lower than in healthy individuals (see Table 2).

The HA level in patients with COPD (both group-wide and in sub-groups concerning stages of the disease) on the stage of their entering the study was twice as high as that in healthy individuals (see Table 1).

After a year of the adequate treatment, the HA levels both in the whole group and in sub-groups decreased in a statistically-valid way (almost two times) and reached the control level (see Table 2).

Thus, regardless of the fact that COPD is at present recognized as a disease characterized by the persistent chronic systemic inflammation, upon the long-term adequate pharmaceutical treatment it is possible to achieve normalization of numerous indicators of inflammation and stabilization of pathological process.

### Conclusions

1. Under the inadequate (as for the stage of COPD) pharmaceutical treatment of patients, the distinctiveness in them of the chronic systemic inflammation, especially after the C-RP level, is quite essential and more significant in the individuals with severe bronchial obstruction. All patients with COPD, regardless of the disease stage, also reveal enhancement of processes of fibrosis, which is reflected in significant increase in the HA level.

2. Long-term (throughout one year) pharmaceutical therapy of patients with COPD leads to normalization in them of both systemic inflammation indicators (C-RP, F) and fibrosis indicator (HA), which witnesses to a real possibility of stabilization of pathological changes in this category of patients as well as retardation of formation of irreversible manifestations of bronchial obstruction.

### References

1. Kuk, N. Fibrinogen kak osnovnoy faktor riska v serdechno-sosudistyykh boleznyakh / N. Kuk, D. Ubben. – 1990. – S. 444–451.
2. Kuper, D. Fibrinoliz / D. Kuper, A. Duglas. – 1991. – S.105–108.
3. Lapach S.N., Gubenko A.V., Babich P.N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel. – K.: Morion, 2000. – 320 s.
4. Nakaz MOZ Ukraïni № 128 vid 19.03.2007 r. «Pro zatverdzhennyy klinichnich protokoliv nadannya medichnoï dopomogi za spezial'nistyu «Pul'monologiya». – Kiïv, 2007. – 146 s.
5. Feschenko, Yu. I. Chronicheskoe obstruktyvnoye zabolevaniya legkikh [Tekst] / Yu. I. Feschenko, L. A. Yashina, N. G. Gorovenko. – K.: Morion, 2001. – 80 s.
6. Feschenko, Yu. I. Chronicheskoe obstruktyvnoye zabolevaniya legkikh –
7. aktual'naya mediko-cozial'naya problema [Tekst] / Yu. I. Feschenko // Ukraïns'kiy pul'monologichniy zhurnal. – 2011. – № 2. – S. 6–8.
8. Chernyaev, A. L. Vospalenie pri chronicheskoy obstruktyvnoy bolezni legkikh: molekulyarnyye osnovy patogeneza [Tekst] / A. L. Chernyaev, M. V. Samsonova // Consilium Medicum. – 2008. – № 10. – S. 23–28.
9. Allegra, L. Hyaluronic acid: perspectives in lung diseases [Text] / L. Allegra, S. Della Patrona, G. Petrigli // Handbook of Experimental Pharmacology Journal. – 2012. – Vol. 207. – P. 385–401.
10. Borque de Larrea, L. Determination of C-reactive protein by an improved turbidimetric assay on Boehringer Mannheim. Hitachi analysis systems./ L. Borque de Larrea // Klin. Lab. – 1993. – Vol. 39. – P. 55–62.
11. Cotran, R. S. Tissue repair: cellular growth, fibrosis and wound healing [Text] / R. S. Cotran // In: Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Ramzi
12. Gold, E. W. The quantitative spectrophotometric estimation of total sulfated glycosaminoglycan levels. Formation of soluble alcian blue complexes [Text] / E. W. Gold // Biochimica et Biophysica Acta. – 1981. – Vol. 3. P. 408–415.
13. Lyford, J. Hyaluronic acid dysregulation implicated in COPD, asthma [Text] / J. Lyford // European Respiratory Journal. – 2009. – Vol. 34. P. 616–628.
14. Meyer, K. The polysaccharide of the vitreous humor [Text] / K. Meyer, J. W. Palmer // Journal Biological Chemistry. – 1934. – Vol. 107. – P. 629–634.
15. Petrasova, J. P. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension [Text] / J. P. Petrasova et al. // Chest. – 2006. – Vol. 130 (2). – P. 326–333.
16. Postma, D. S. The many faces of airway inflammation: asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. S. Postma, O'Byrne // American Journal of Respiratory Critical Care Medicine. – 1999. – Vol. 159/ – P. 41.

17. Sethi, S. Inflammation in COPD: implications for management [Text] / S. Sethi, et al. // American Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 125 – P.1162–1170.
18. Stern, R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway [Text] / R. Stern // European Journal of Cell Biology. – 2004. – № 83. – P. 317–325.
19. Tietz, N. W. Fundamentals of Clinical Chemistry [Text] / N. W. Tietz. – Saunders, Philadelphia, 1987.
20. Valvi, D. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts [Text] / D. Valvi et al. // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2012. – Vol. 7. – P. 173–182.
21. Zhao, H.W. An increase in hyaluronan by lung fibroblasts: a biomarker for intensity and activity of interstitial pulmonary fibrosis? [Text] / H. W. Zhao, C. J. Lü, R. J. Yu // Respiriology. – 1999. – Vol. 4. P. 131–138.

*Матеріал надійшов до редакції 17.03.2013 р.*



© Баштан В.П., Муковоз О.Є., Пічкур І.М.  
УДК [616.716+617.52]-006.04-089

## АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ З ДЕФЕКТАМИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ\*

**Баштан В.П., Муковоз О.Є., Пічкур І.М.**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер

*Функциональные методы исследования объективно свидетельствуют о выраженной тенденции к нормализации утраченных функций, после протезирования, что наблюдается на электромиография, фонограммах и показателях спирометрии. Результаты наблюдений позволяют обосновать целесообразность комплекса оперативно-восстановительных мероприятий по созданию ретенционных пунктов под дальнейшее протезирование, направленных на восстановление физиологических функций, устранения анатомических и функциональных нарушений, восстановление эстетичного вида и психоэмоционального состояния больных со сложной челюстно-лицевой патологией.*

Ключевые слова: функциональные нарушения дыхания, речи, ортопедическое протезирование, злокачественные новообразования, челюстно-лицевая область, ретенционные пункты.

*Робота є фрагментом ініціативної академічної науково-дослідної роботи ВДНЗУ Української медичної стоматологічної академії «Вроджені та набуті морфофункціональні порушення зубо-щелепної системи, органів і тканин голови та шиї їх діагностика, хірургічне та консервативне лікування» (№ державної реєстрації 0111 У 006301).*

Нами обстежено та проведено лікування на базі відділення пухлин голови та шиї Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру (надалі ПОКОД) та кафедри ортопедичної стоматології та імплантології Української медичної стоматологічної академії 32 хворих з післяопераційними дефектами щелеп.

Враховуючи необхідність порівняння показників функціонального стану зубо-щелепної системи до протезування з показниками норми, була відібрана контрольна група осіб з інтактним жувальним апаратом та після протезування. Таким чином, були виділені три групи обстежених: контрольна - 21, клінічні: I – до протезування (7), II – після протезування (4).

З метою вивчення частоти, локалізації і методів лікування онкозахворювань щелеп в структурі онкологічних захворювань голови та шиї нами проаналізовано 177 історій хвороб Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру за період з 2002-2012 рр. Аналіз захворюваності злоякісними новоутвореннями згідно локалізації пухлин проведено відповідно до Міжнародної класифікації хвороб X перегляду (1998) за такими рубриками: захворювання слизової дна порожнини рота, м'якого піднебіння, твердого піднебіння, альвеолярного паростку. В якості первинного документа при роботі в архіві нами вивчені зведені відомчі і державні щорічні форми звітів щодо захворюваності злоякісними пухлинами (ф. № 61-ж, ф. № 7.). В роботі також застосовувалися історії хвороби (ф. № 090-у-566) і амбулаторні карти хворих (ф. № 25-125) з результатами цитологічних висновків і гістологічних досліджень біопсійного та операційного матеріалів.

Метою роботи було проведення аналізу спірометрії, фонографії, електроміографії у хворих після хірургічних втручань з приводу злоякісних новоутворень щелепо - лицевої ділянки яким проводили протезування та які не були запротезовані.

### Матеріали та методи дослідження

В результаті об'єктивного обстеження були виявлені різні дефекти щелепно-лицевої ділянки. У 27 хворих мали порушення зовнішнього вигляду: дефекти м'яких тканин, губ, щік з рубцевими змінами, звуження ротової щілини тощо, у 10 хворих відзначалося утруднене відкривання рота в результаті рубцевих змін м'яких тканин обличчя та контрактури в результаті пошкодження щічного або латерального крилоподібного м'язів, у 13 були порушення мови та майже у всіх відмічалися розлади жування та ковтання їжі.

### Результати та їх обговорення

Таким чином, в клініці ми звертали увагу на стан зубів, що залишилися, зубних дуг, форму альвеолярного паростка, локалізацію дефектів щелеп, величину дефектів м'яких тканин обличчя, функціональні порушення. Орієнтовно оцінювали піддатливість і рухливість слизової оболонки в ділянці кордонів дефекту, піддатливість м'яких тканин в ділянці кордонів дефекту, стан мимічної мускулатури, стан раніше виготовлених протезів, їх функціональну цінність. Оцінку стану зубів, що залишилися, зубних рядів і зубних дуг проводили по діагностичним моделям. Враховувався стан альвеолярного паростка верхньої та нижньої щелеп в ділянці видалених зубів, вираженість бугрів, ступінь їх атрофії [1]. Під час обстеження слизової

\* Цитування при атестації кадрів: Баштан В.П., Муковоз О.Є., Пічкур І.М. Аналіз показників функціональних порушень у хворих на злоякісні пухлини з дефектами щелепно-лицевої ділянки після хірургічних втручань // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 43–45.

оболонки рота велике значення мали її колір, вологість, ригідність, особливо в ділянці меж дефекту, прикріплення вуздечок та тяжів, їх розміри, рухливість. Важливе значення для протезування має стан рубцевої тканини навколо дефекту. Це було враховано при протезуванні щелепно-лицевих хворих після хірургічних втручань на щелепах. Після видалення злоякісних пухлин рубці відповідали межах оперативного втручання, а ступінь їх деформації залежала від піддатливості слизової оболонки. Це обумовлювало вибір тактики лікування з урахуванням рубцевої тканини: окремі рубці могли бути висічені, інші – обійдені, треті – використанні для додаткової ретенційної опори протезу [3, 4, 6]. Для рівномірного розподілу жувального тиску під протезом нами визначалася амплітуда податливості м'яких тканин в різних ділянках протезного ложа, особливо в ділянці меж рубцевої тканини. Ігнорування стану тканин в ділянці післяопераційного рубця викликає її защемлення між кістковою тканиною і базисом протеза, що призводить до порушення кровообігу з розвитком запалення слизової оболонки. Для дослідження функціональних порушень дихання використовували спірометрію. Дослідження виконувалось не менш трьох разів за період загоювання ран, а також із заміним протезом. Проводилось фонетичне дослідження щелепно-лицевого апарату до та після протезування [2]. Електроміографічне дослідження використовувалось для вивчення функціонального стану жувальних м'язів з післяопераційними дефектами щелепно-лицевої ділянки. Дослідження виконувалось до лікування, на 7 добу після накладання ортопедичного апарату, через 30 діб, 6 та 12 місяців використання протезів.

№ п/п	Назва порушення	У хворих які не за-протезовані	У запротезованих хворих
1.	Зовнішнього дихання	26	1
2.	Жування	32	1
3.	Ковтання їжі	28	1
4.	Порушення мови	22	-
5.	Відкриття рота	10	-
6.	Косметичні дефекти обличчя	32	4

Таким чином, після оперативних втручань на верхній та нижній щелепах потреба у складному щелепно-лицевому протезуванні склала 74,0%, але тільки 26,0% хворих його отримали. Така потреба пов'язана зі складним багатостадійним протезуванням, вартістю протеза, відсутністю суворої наступності в роботі хірурга і ортопеда-стоматолога. Велике значення в комплексній реабілітації ортопедичних хворих відіграє вік, функціональний стан навколишніх тканин і органів, а також психологічний та моральний стан пацієнта.

При обстеженні 32 хворих чоловічої та жіночої статі з дефектами верхньої і нижньої щелепи та піднебіння різної етіології встановлено, що оперативні втручання призводять до утворення різних дефектів, а їх розміри і локалізація обумовлена видом оперативного втручання. М'які тканини, що оточують дефект відрізняються різним ступенем піддатливості від витонченої атрофічної слизової оболонки до гіпертрофічної. Піддатливість слизової оболонки визначалася також станом рубцевої тканини і її деформацією в області оперативних втручань. Саме піддатливість тка-

нин в ділянці оперованої ділянки різко відрізняється у порівнянні з іншими ділянками вимірювань. При об'єктивному обстеженні хворих відзначалося порушення зовнішнього вигляду внаслідок рубцевих і післяопераційних змін м'яких тканин обличчя. Відкривання рота в 22 випадках було вільне, а в 10-ти утруднене внаслідок контрактури м'язів обличчя після проведеної променевої терапії або пошкодження щічної і жувальної м'язів під час операції. В залежності від розповсюдженості дефекту в дефектну артикуляцію залучалися ті звуки, які утворюються на кордоні ділянки локалізації. У порівнянні з нормальним артикуляційним апаратом, після оперативного втручання функція звуковимови значно погіршується, відзначається нечіткість вимови окремих звуків, випадання окремих слів або заміна одних звуків на інші, накладення шумових ефектів, значно збільшувався час на прочитання спеціального тексту через втому хворих [5, 7]. Дихання хворих ставало поверхневим і прискореним, що було пов'язано з кількістю повітря, що видихається через ніс. Ця кількість зростала до 70% від усієї кількості повітря, що видихається. Мовний видих нерівномірно розподілявся протягом вимовного слова, а до середини слова повітря ісскавав. Для визначення ступеня функціональних розладів в жувальному апараті у пацієнтів з дефектами щелепи і неба за допомогою електроміографії (ЕМГ) обстежено 32 осіб. Нами встановлено, що при довільному жуванні на ЕМГ відсутня чітка розчленованість залпів біоелектричної активності та періодів біоелектричної пасивності і низька сила збуджувальних процесів. Найбільш серйозними порушеннями координаційної взаємодії жувальних м'язів слід визнати відсутність чергування сторін жування протягом одного періоду, що можна пояснити стійким стереотипом, який виробився в результаті тривалого одностороннього жування. У хворих з дефектами м'якого піднебіння або на межі переходу твердого піднебіння в м'яке відзначалися різного роду порушення ковтання, виливання рідини і їжі через ніс в результаті порушення піднебінно-глоткового затвору.

Виготовлення безпосереднього протезу сприяє формуванню правильної артикуляції мови та інших резонаторів порожнини рота. Через 1 міс., користування протезом виробляється новий, мовний стереотип.

Про герметизацію порожнини рота і успішне протезування можуть свідчити дані спірометрії, на якій показники спірометра майже досягають норми через 6 місяців користування протезами, в той час як через 12 місяців дещо зменшуються у зв'язку зі зміною тканин протезного ложа у зв'язку атрофічними явищами.

### Висновки

Таким чином, функціональні методи дослідження об'єктивно свідчать про виражену тенденцію до нормалізації втрачених функцій, після протезування, що простежується на електроміографіях, фонограмах та показниках спірометрії. Результати спостережень дозволяють обґрунтувати доцільність комплексу оперативно-відновних заходів по створенню ретенційних пунктів під подальше протезування, спрямованих на відновлення фізіологічних функцій, усунення анатомічних і функціональних порушень, відновлення естетичного вигляду і психоемоційного стану хворих зі складною щелепно-лицевою патологією.

### Література

1. Bishop Karl. Case Report: The Advantage of Close Liaison between Primary and Secondary Health Workers in the Restorative Care of Hemi-Maxillectomy Patients / Bishop Karl, Wragg Phillip, Eur.J.// Prosthodont. Rest. Dent. – 1997. – Vol.5. – №2. – Р. 69-74.
2. Агапов В.В. Профілактика спотворень звукоутворення у хворих з набутими дефектами верхньої щелепи / Агапов В.В. // Стоматологія ХХІ століття. Клінічні та лабораторні аспекти щелепно-лицевої протезування: Матеріали Всеросійського форуму. - Перм, 2003. - С. 117-119.
3. Арсеніна О.І. Раннє протезування дітей та підлітків з дефектами верхньої щелепи після резекції з приводу пухлини / Арсеніна О.І., Татур Г.Н. // Ортодент-інфо. - 2000. - № 1-2. - 1994. - № 6. - С.30-35.
4. Онкологія щелепно-лицевої ділянки : [навч. посібник для студентів та лікарів-інтернів стоматології] / О.В. Рибалов, А.Л. Одабаш'ян, Н.О. Соколова, Л.М. Саяпіна. - Полтава, 1999. - 109 с.
5. Павленко О.В. Профілактика і лікування фонетико-лінгвістичних змін при стоматологічних втручаннях / Павленко О.В., Шупяцький І.М. // Український стоматологічний альманах. - 2002. - №1. – С.28-30.
6. Різник Б.М. Особливості ортопедичного лікування хворих з дефектами піднебіння різної етіології: матер. Всеукр.наук.-практ.конф. [“Актуальні проблеми ортопедичної стоматології та ортодонції”], (Полтава, 17-18 травня 2000 р.) / - Полтава: Укр. мед. стомат. академ., 2000. - 103-104 с.
7. Скрипкін В.А. Електроакустична характеристика порушеною і відновленою мовної функції в клініці зубного протезування / Скрипкін В.А. // Ортопедична стоматологія. - К.: Здоров'я, 1975. - № 5. - С. 36-38.

## English version: THE ANALYSIS OF FUNCTIONAL DISTURBANCES IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS AND WITH DEFECTS OF MAXILLOFACIAL AREA AFTER SURGICAL TREATMENT\*

**Bashtan V.P., Mukovoz O.Ye., Pichkur I.M.**

Higher State educational if Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava

Poltava Regional Clinical Oncological Dispensary

*Changes in functions of external respiration, mastication, deglutition, speech disturbance, opening of mouth disturbance, and cosmetic facial deformities – all these disorders are the consequences of surgical treatment by malignant tumors of maxillofacial area. If one evaluates all aftereffects at the pre-surgical stage and simulates the future extent of surgery, whereby forming the retention points in the bones and soft tissues, it will be possible to prevent the significant functional disturbances which in its turn will improve the further rehabilitation of patients and their quality of life.*

Key words: functional respiratory disturbances, functional speech disturbances, orthopedic prosthetics, malignant neoplasms, maxillofacial area, retention points

32 patients with post-surgical jaw defects were examined and delivered treatment on the basis of the Branch Office of Head and Neck Tumors at Poltava Regional Clinical Oncological Dispensary (hereinafter PRCOD) and the Department of Prosthetic Dentistry and Implantology of «Ukrainian Medical Stomatological Academy».

Taking into account the necessity to compare the parameters of the dentoalveolar system functional status before the prosthetic procedure with the standard parameters, the control group of individuals with intact masticatory apparatus after the prosthetic care was selected. Thus, three groups of examined individuals were identified: control group – 21; clinical groups: I – patients before prosthetics (7), II – patients after prosthetics (4).

In order to study the frequency, localization and methods of treatment of oncological diseases of jaws in the structure of head and neck cancer, 177 clinical records of Poltava Regional Clinical Oncological Dispensary were analyzed over the period of 2002-2012. The analysis of malignant neoplasms incidence according to the localization of tumors was performed in conformity with the International Classification of Diseases, Tenth Revision (1998) in the following rubrics:

diseases of mouth floor mucosa, soft palate, hard palate, alveolar ridge. In the capacity of primary document, when working in the archives, the consolidated departmental and public annual report forms as to the incidence of malignant tumors (f. # 61-g, f. # 7) were studied. The research also used clinical records (f. # 090-u-566) and out-patient medical records (f. # 25-125) with the results of cytologic findings and histologic studies of biopsic and surgical materials.

The aim of the research was to perform the analyses of spirometry, phonography, and electromyography in patients after surgical interventions, relating to malignant neoplasms of maxillofacial area, who underwent prosthetic care, as well as those who were not delivered prosthetic appliance.

### Materials and methods

Upon the physical examination, various defects of maxillofacial area were detected. 27 patients had appearance disorders: the defects of soft tissue, the defects of lips and cheeks with cicatricial changes, stenostomia, etc., 10 patients had difficulty in opening of mouth due to the cicatricial changes of facial soft tissues and contracture resulting from the damage of cheek or lateral pterygoid muscles; 13 patients had speech

\* To cite this English version: Bashtan V.P., Mukovoz O.Ye., Pichkur I.M. The analysis of functional disturbances in patients with malignant tumors and with defects of maxillofacial area after surgical treatment // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2013. - Vol 17, № 1-2. - P. 45-47.

disturbance and almost all patients had mastication and deglutition disorders.

### Results and discussion

Thus, in the clinic the attention was paid to the condition of the remaining teeth, dental arches, the form of alveolar ridge, localization of jaws defects, the amount of facial soft tissues defects, functional disorders. The compressibility and mobility of mucous coat in the area of defect borders, the compliance of soft tissues in the area of defect borders, the condition of facial muscles, the condition of previously fabricated prostheses, and their functional significance were roughly estimated. The state estimation of the remaining teeth, dentitions and dental arches was performed according to the diagnostic models. The condition of alveolar ridge of the upper and lower jaws in the area of extracted teeth, the expressiveness of tubers, and the degree of their atrophy were taken into account [1]. During the examination of oral mucosa, its color, moisture, stiffness, particularly in the area of the defect borders, the attachment of bridges and bands, their size and displaceability were of great significance. The condition of the cicatricial tissue around the defect was important for the prosthetic procedure. It was taken into consideration during the prosthetics of maxillofacial patients after jaw surgeries. After the excision of malignant tumors, the scars corresponded to the limits of surgical intervention and the degree of their deformation depended on the compressibility of mucosa. It conditioned the choice of treatment with allowance for the cicatricial tissue: some scars could be dissected out, some of them could be ignored, and others could be used for the additional retention of the prosthesis bearing [3, 4, 6]. For the uniform distribution of masticating pressure under the prosthetic device, the amplitude of the soft tissues compliance in different parts of the prosthetic bed was determined, especially in the area of the cicatricial tissue boundaries. The disregard of the tissues status in the post-surgical cicatricial area causes its pinching between the bone tissue and dental plate which leads to the impaired circulation with the development of mucous coat inflammation. In order to investigate the functional respiratory disturbances, the spirometry was used. The research was performed at least three times over the period of cicatrization, as well as with replaceable prosthesis. The phonetic study of maxillofacial apparatus was performed before and after the prosthetic care [2]. The electromyographic study was used to explore the functional status of masticatory muscles with post-surgical defects of maxillofacial area. The study was performed before treatment, on the 7<sup>th</sup> day after the appliance of orthopedic apparatus, in 30 days, 6 and 12 months of using the prostheses.

No. in sequence	Disorder	In patients who were not delivered prosthetic appliance	In patients who underwent prosthetic care
1.	External respiration	26	1
2.	Mastication	32	1
3.	Deglutition	28	1
4.	Speech disturbance	22	-
5.	Opening of mouth	10	-
6.	Cosmetic facial deformities	32	4

Thus, after the upper and lower jaws surgeries, the need for complex maxillofacial prosthetics was 74.0%, but only 26.0% of patients received it. This need is associated with the complex and multistage prosthetic procedure, the cost of prosthetic devices, as well as the lack of strict continuity in the work of surgeon and dentist-orthopedist. Great significance in complex rehabilitation of orthopedic patients belongs to their age, functional status of surrounding tissues and organs, as well as psychological and moral condition of a patient.

During the examination of 32 male and female patients with defects of upper and lower jaw and palate of various etiologies, it was found that surgeries cause the formation of various defects, and their size and localization depend on the type of surgery. The soft tissues, surrounding the defect, are characterized by varying degrees of compliance: from subtle atrophic mucosa to the hypertrophic one. The compressibility of mucosa was determined by the condition of cicatricial tissue and its deformation in the area of surgery. It is the compliance of tissues in the surgery area that differs much in comparison with other areas of measurements. The objective examination of patients displayed the appearance disorders due to the cicatricial and post-surgical changes in facial soft tissues. Opening of mouth in 22 cases was undisturbed, and in 10 cases it was restricted due to the contraction of facial muscles after radiation therapy or damage of buccal and masticatory muscles during the surgery. Depending on the defect prevalence, the defective articulation involved the sounds which are formed on the border of localization area. In comparison with normal speech apparatus, the pronunciation function became significantly worse after surgery, there was an ambiguous pronunciation of individual sounds, loss of individual words or the substitution of one sound with another, overlapping of sound effects, the time for reading a specific text significantly increased due to the fatigue of patients [5, 7]. The patients' breath became shallow and rapid which was associated with the amount of air, exhaled through the nose. This amount increased to 70% of the total amount of exhaled air. The speech exhalation was irregularly distributed over the spoken word, and halfway of the word the air was exhausted. In order to determine the degree of functional disturbances of the masticatory apparatus in patients with defects of jaws and palate, 32 people were examined using electromyography (EMG). It was found that by the arbitrary mastication there is no clear segmentation of bioelectrical activity volleys and bioelectrical inactivity periods, as well as low power of excitation processes at EMG. The most serious disorder in coordinating interaction of masticatory muscles was the lack of chewing sides alternation over one period which can be explained by the persistent stereotype, developed on account of prolonged unilateral mastication. In patients with soft palate defects or on the verge of transition of the hard palate into the soft one, various deglutition disorders were observed, outpouring of liquid and food through nose due to the palatopharyngeal lock disorder.

The production of the immediate prosthetic appliance promotes the formation of proper speech articulation and other resonators of oral cavity. After 1 month of using the prosthetic device, the new speech stereotype is developed. The spirometry data (the spirometer indicators almost reach the standard rate after 6 months of using the



prosthetic devices) may be indicative of the oral cavity hermetization and successful prosthetic care, while in 12 months they slightly decrease due to the changes in prosthetic bed tissues, owing to the atrophic phenomena.

### Conclusions

Thus, the functional methods objectively indicate the pronounced tendency to normalization of lost functions after prosthetic care which can be traced at electromyographies, phonograms and spirometry parameters. The observational data justify the feasibility of operational and restorative measures for creation of retention points for the subsequent prosthetic care, aimed at the recovery of physiological functions, elimination of anatomical and functional disorders, esthetic appearance recovery, as well as rehabilitation of mental and emotional condition of patients with complex maxillofacial pathology.

### References

1. Bishop K. Case Report: The Advantage of Close Liaison between Primary and Secondary Health Workers in the Restorative Care of Hemi-Maxillectomy Patients / K. Bishop, P. Wragg, J. Eur // Prosthodont. Rest. Dent. – 1997. – Vol. 5. – № 2. – P. 69-74.
2. Ahapov V.V. Profilaktyka spotvoren' zvukoutvorenniya u khvorykh z nabutymy defektamy verkh'n'oyi shchelepy / V.V. Ahapov // Stomatolohiya KhKh1 stolittya. Klinichni ta laboratorni aspekty shchelepno-lytsevoho protezuвання : Materialy Vserosiys'koho forumu. – Perm, 2003. – S. 117-119.
3. Arsenina O.I. Rannye protezuвання ditey ta pidlitkiv z defektamy verkh'n'oyi shchelepy pislya rezektsiyi z pryvodu pukhlyny / O.I. Arsenina, H.N. Tatur // Ortodont-info. – 2000. – № 1-2. – 1994. – № 6. – S. 30-35.
4. Onkolohiya shchelepno-lytsevoyi dilyanky [navch. posibnyk dlya studentiv ta likariv-interniv stomatolohiv] / O.V. Rybalov, A.L. Odabash'yan, N.O. Sokolova, L.M. Sayapina. – Poltava, 1999. – 109 s.
5. Pavlenko O.V. Profilaktyka i likuvannya fonetyko-linhvistychnykh zmin pry stomatolohichnykh vtruchannyakh / O.V. Pavlenko, I.M. Shup'yats'kyi // Ukrayins'kyi stomatolohichnyy al'manakh. – 2002. – № 1. – S. 28-30.
6. Riznyk B.M. Osoblyvosti ortopedychnoho likuvannya khvorykh z defektamy pidnebinnya riznoyi etiologii : mater. Vseukr. nauk.-prakt. konf. / B.M. Riznyk ["Aktual'ni problemy ortopedychnoyi stomatolohiyi ta ortodontiyi"] (Poltava, 17-18 travnya 2000 r.). – Poltava : Ukr. med. stomat. akadem., 2000. – S. 103-104.
7. Skrypkin V.A. Elektroakustychna kharakterystyka porushenoyi i vidnovlenoyi movnoyi funktsiyi v klinitsi zubnoho protezuвання / V.A. Skrypkin // Ortopedychna stomatolohiya. – K. : Zdorov'ya, 1975. – № 5. – S. 36-38.

*Матеріал надійшов до редакції 05.03.2013 р.*

© Борисова І.С.

УДК 616.24-002-02:612.017.2

## ВИЗНАЧЕННЯ АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИКИ ПНЕВМОНІЇ НА ПІДСТАВІ ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ У ХВОРИХ З ТЯЖКИМИ ПОРУШЕННЯМИ ІМУНІТЕТУ НА ФОНІ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КРОВІ\*

**Борисова І.С.**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ

*Исследованы 156 больных пневмонией с тяжелым нарушением иммунитета на фоне онкологических заболеваний крови, проходивших лечение на базе гематологического центра КП «Днепропетровской городской многопрофильной клинической больницы № 4 ДОР» в течение 2010-2012 гг. Возраст больных - от 32 до 76 лет, женщин - 67 и 89 мужчин. На основании установленных особенностей клинической картины заболевания определен алгоритм диагностического поиска пневмонии больных с тяжелым нарушением иммунитета.*

Ключевые слова: пневмония, диагностика, нарушения иммунитета, онкологические заболевания крови

Досліджено 156 хворих на пневмонію з тяжким порушенням імунітету на фоні онкологічних захворювань крові, що проходили лікування на базі гематологічного центру КЗ «Дніпропетровської міської багатoproфiльної клінічної лікарні № 4 ДОР» на протязі 2010-2012 рр. Вік хворих - від 32 до 76 років, жінок - 67 і 89 чоловіків. На підставі визначених особливостей клінічної картини захворювання визначений алгоритм діагностичного пошуку пневмонії хворих з тяжким порушенням імунітету.

Відповідно до сучасних класифікацій, що сьогодні визнаються та використовуються в США, Європейських країнах та в Україні виділені наступні форми пневмонії: негоспітальна, нозокоміальна, аспіраційна пневмонія та пневмонія в осіб з тяжкими порушеннями імунітету [7, 10, 11, 13, 14]. Особливості етіологічних чинників, патогенетичні відмінності перебігу захворювання, певні труднощі в діагностиці та особливі підходи до лікування – фактори, що обумовили необхідність відокремлення групи хворих на пневмонію з тяжкими порушеннями імунітету. Значна частина цієї групи - хворі з онкологічними захворюваннями крові у зв'язку з проявами основного захворювання, мають значні порушення імунітету, що проявляються у функціональній неспроможності клітинних і гуморальних факторів та неспецифічних факторів резистентності організму [1, 4, 15, 19]. Вплив загальноприйнятих методів лікування – цитостатиної, хіміо- та глюкокортикостероїдної терапії стає відповідним за так звану, ятрогенну імуносупресію [1, 9, 16, 21]. Практично 50% пацієнтів з онкологічними захворюваннями крові хворіють на пневмонії. При цьому, летальність є досить високою і становить 28% [2].

Діагностика пневмонії базується на основі комплексного аналізу клінічних симптомів та додаткових методів дослідження: рентгену легень, мікроскопічного та бактеріоскопічного дослідження мокротиння. Клінічними проявами пневмонії є: кашель; гострий початок

захворювання, підвищення температури тіла вище 38°C та виділення мокротиння. Фізикальними ознаками захворювання є: укорочення перкуторного звука над вогнищем ураження, жорстке бронхіальне або послаблене дихання, посилення голосового тремтіння, локальні дзвінки вологі дрібнопухирцеві хрипи та/або крепітація. Діагноз пневмонії повинен бути підтверджений рентгенологічно визначеною інфільтрацією легень. [7, 8, 10, 13, 14]. Дані критерії є обов'язковими і для пневмонії, що виникає у хворих з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові. Але, порушення імунітету та зумовлені цим особливості клінічних проявів пневмонії, ускладнюють діагностику цього захворювання, віддаляють своєчасний початок лікування, підвищуючи частоту і тяжкість ускладнень та погіршуючи прогноз захворювання [1, 2, 4, 12, 18, 20]. У цьому зв'язку, проблема своєчасної діагностики пневмонії у хворих з тяжкими порушеннями імунітету на сьогодні залишається невирішеною та актуальною.

Мета роботи: на основі особливостей клінічного перебігу визначити підходи для своєчасної діагностики пневмоній у хворих з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові.

### Матеріали та методи дослідження

Всього досліджено 156 хворих на пневмонію з тяжким порушенням імунітету на фоні онкологічних захворювань крові, що проходили лікування на базі гематологічного центру КЗ «Дніпропетровської міської багатoproфiльної клінічної лікарні № 4 ДОР» на протязі 2010-2012 рр. Вік хворих становив від 32 до 76 років. Серед досліджуваних - 67 жінок і 89 чоловіків. Проспективно досліджували 65 пацієнтів та ретроспективно - 91. У пацієнтів, що досліджувались ретроспективно, проводився детальний аналіз історій хвороби та звітів патологоанатомічних досліджень. Особливості клінічного перебігу пневмоній, симптоми та синдроми, ступінь вираженості вивчали на підставі ком-

\* Цитування при атестації кадрів: Борисова І.С. визначення алгоритму діагностики пневмонії на підставі особливостей клінічного перебігу у хворих з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 48–51.

плексу клінічних, лабораторних та рентгенологічних методів дослідження в динаміці. Особливе значення приділялося вивченню скарг та анамнезу захворювання, виявленню часу виникнення фізикальних і рентгенологічних змін. Діагноз онкологічних захворювань крові був верифікований згідно загальноприйнятим клінічним та морфологічним критеріям, відповідно до Наказу МОЗ України № 554 від 17.09.2007р. із доповненнями згідно Наказу МОЗ України № 647 від 30.07.2010р [5, 6]. Діагноз пневмонії було верифіковано відповідно до Наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007р. [7].

### **Результати та їх обговорення**

При аналізі скарг хворих досліджуваної групи встановлено, що у 84 хворих (53,8%), пневмонія дебютувала значним підвищенням температурної реакції у першу добу захворювання. У 71 пацієнтів визначалася фебрильна температура (38,1 – 39,0°C), що складало 45,5 %, у 13 хворих визначалася температура вище за 39,1°C, що складало 8,3 %. Початок пневмонії у 72 хворих досліджуваної групи (46,2%) був непомітний: у 44 хворих (28,2%) не було підвищеної температурної реакції в першу добу захворювання, а субфебрильні цифри спостерігали у 28 хворих (17,9%).

Отже, майже в половині випадків початок пневмонії у хворих з порушенням імунітету був непомітний або не визначений чітко. Це пояснювалося тим, що субфебрильна температура або її поява вважалася проявом онкологічного захворювання крові. Саме цей факт ставав на заваді проведення у цих хворих наступного діагностичного кроку для виявлення пневмонії – рентгенологічного дослідження.

Кашель на початку захворювання зустрічався у 33 хворих, що складало 21,1%. При цьому, у 27 хворих кашель був непродуктивним, що становило 81,8% хворих, що кашляли. Хворі, з вологим кашлем та виділенням мокротиння, мали хронічні захворювання легень в анамнезі – хронічний не обструктивний бронхіт, ХОЗЛ, або професійні захворювання легень. Таких хворих було лише 6, що становило 18,2% хворих, що кашляли та 3,8% хворих групи дослідження.

При об'єктивному обстеженні хворих групи дослідження фізикальні зміни у вигляді укорочення перкуторного звуку над легеньми в перший день захворювання визначали у 42 хворих, що становило 26,9%; вологі хрипи - у 18 хворих, що складало 11,6%; послаблене дихання - у 51 хворого, що складало 32,9%, крепітація не визначена в жодного хворого.

Таким чином, перебіг пневмонії хворих з тяжкими порушеннями імунітету на початку захворювання, характеризувався недостатністю клінічних проявів: клінічно значуще підвищення температури, зустрічалося у 59% хворих досліджуваної групи, кашель - у 21,0% хворих, виділення мокротиння лише у 3,8% хворих, а діагностична значущість фізикальних даних не перевищувала 30%.

Саме цими особливостями клінічного перебігу пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань і пояснювався той факт, що 58 хворим групи дослідження не було призначено рентгенологічне дослідження для верифікації пневмонії. Ще 8 хворим рентгенографія не була проведена в першу добу захворювання у зв'язку з тяжким станом, який обумовлювався: гектичною лихоманкою, задишкою в стані спокою при ЧД більше за 28 за хв.

або вираженим астеничним синдром на фоні дефіциту маси тіла.

Важливо зазначити, що на 7-10 день захворювання, навіть на фоні призначених АБП, спостерігалось прогресування пневмонії, що проявлялось змінами в об'єктивному статусі хворих: вологі хрипи вислуховували у 106 хворих, що складало 67,9%, послаблене дихання - у 132 хворих, що складало 84,6%, укорочення перкуторного звуку визначали у всіх хворих досліджуваної групи. Поява ознак класичного перебігу пневмонії у вигляді характерних скарг та фізикальних даних слугувало підставою для проведення у всіх хворих групи дослідження рентгенологічного дослідження легень. Але, призначення рентгенографії лише за умов наявності змін при об'єктивному обстеженні, є запізним для підтвердження діагнозу пневмонії. Це підтверджувалося тим фактом, що в даній групі у 47 хворих, що складало 30,1%, був виявлений плеврит, причому у 12 хворих (7,7%) – двобічний.

Рентгенологічне дослідження на початку захворювання було проведено 96 хворим, з яких інфільтрацію було визначено у 69 хворих, що становило 71,9%. Відповідно, в 28,1% випадках пневмонія у хворих групи дослідження на початку захворювання залишилась діагностично невизначеною. Отримані дані збігаються з даними інших дослідників, що у хворих на пневмонію з порушеннями імунітету ознаки інфільтрації можуть бути відсутні в дебюті захворювання від 30 до 50% випадків [2].

Відсутність класичних фізикальних змін при об'єктивному обстеженні та ознак інфільтрації на початку пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові пояснюється «феноменом запізнення» [2, 18, 19]. Цитопенічний синдром, в першу чергу нейтропенія, не дає повною мірою розвинути ознакам запалення, тому пневмонія у таких хворих часто протікає без формування тканинного вогнища інфекції, що ускладнює діагностику.

Дійсно, всі хворі, у яких не було виявлено фізикальних змін та інфільтрації легень в дебюті пневмонії мали тяжкі ступені цитопенії: у 41(26,3%) хворого - III ст., у 34 (21,8%) хворих - IV ст. За умов клінічного поліпшення та при підвищенні кількості лейкоцитів або тенденції до зменшення нейтропенії, на 10-14 день захворювання при проведенні повторного рентгенологічного дослідження інфільтративні зміни в легень були виявлені у всіх хворих групи дослідження. Отже, у хворих з порушеннями імунітету, особливо на фоні цитопенічного синдрому, слід вважати за потрібне проводити рентгенологічне дослідження в динаміці. У більш складних випадках, коли звичайне клініко-рентгенологічне дослідження в динаміці не виявляє інфільтрації хворим потрібно проводити комп'ютерну томографію (КТ) легень. Таке додаткове дослідження доцільно також проводити хворим, які мають підвищення температури на протязі 5-7 діб на фоні застоювання АБТ, як діагностичний крок виявлення мікозних пневмоній.

Відомо, що визначення етіологічного збудника пневмонії доцільно проводити у хворих, коли це може вплинути на результати лікування. У зв'язку з тим, що спектр потенційних збудників пневмоній у хворих з порушеннями імунітету постійно змінюється та наявність резистентної флори (метицилін-резистентних стафілококів, пеніцилін-резистентних стрептококів і ентерококів), визначення етіологічного діагнозу у таких хворих набуває особливої актуальності [3]. Тра-

диційним і доступним матеріалом для визначення патогенних збудників пневмоній є мокротиння [7, 10, 13, 14]. В групі дослідження у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань крові, особливістю клінічного перебігу пневмоній було - відсутність або недостатня кількість мокротиння для проведення дослідження ідентифікації мікроорганізмів. У зв'язку з цим, дослідження мокротиння було можливо провести лише у 30 (19,2%) хворих. Серед них, лише у 11 хворих був визначений патологічний збудник захворювання, що становило 36,6%. За думкою деяких науковців, дослідження мокротиння у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові може бути інформативно тільки для виявлення мікобактерій, легіонер та аспергілл [16]. Для визначення етіологічних збудників пневмонії у 126 хворих групи дослідження використовували бронхоальвеолярну рідину, отриману при бронхоскопії. Серед них, у 100 хворих був визначений патологічний збудник захворювання, що становило 89% і вказувало на значно вищі діагностичні можливості даного дослідження.

Таким чином, у хворих на пневмонію з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворю-

вань, обов'язковим діагностичним кроком має бути бронхоскопічне дослідження для отримання бронхоальвеолярної рідини з наступним проведенням культурального виділення патологічних мікроорганізмів з метою своєчасного визначення етіологічного діагнозу пневмонії.

Отже, виявлені особливості діагностики пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові, відрізняються від загальноприйнятих та потребують більшої уваги з боку лікарів. У зв'язку з «феноменом запізнення» динамічне обстеження та моніторинг скарг набуває особливої актуальності. Додаткові методи дослідження, такі як рентгенографія легень в динаміці, бронхоскопія, культуральне виділення етіологічного збудника пневмонії в рідині бронхоальвеолярного лаважа повинні використовуватись в алгоритмі діагностичного підходу верифікації пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові. Алгоритм стратегії діагностики пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань представлено на Рисунку 1.

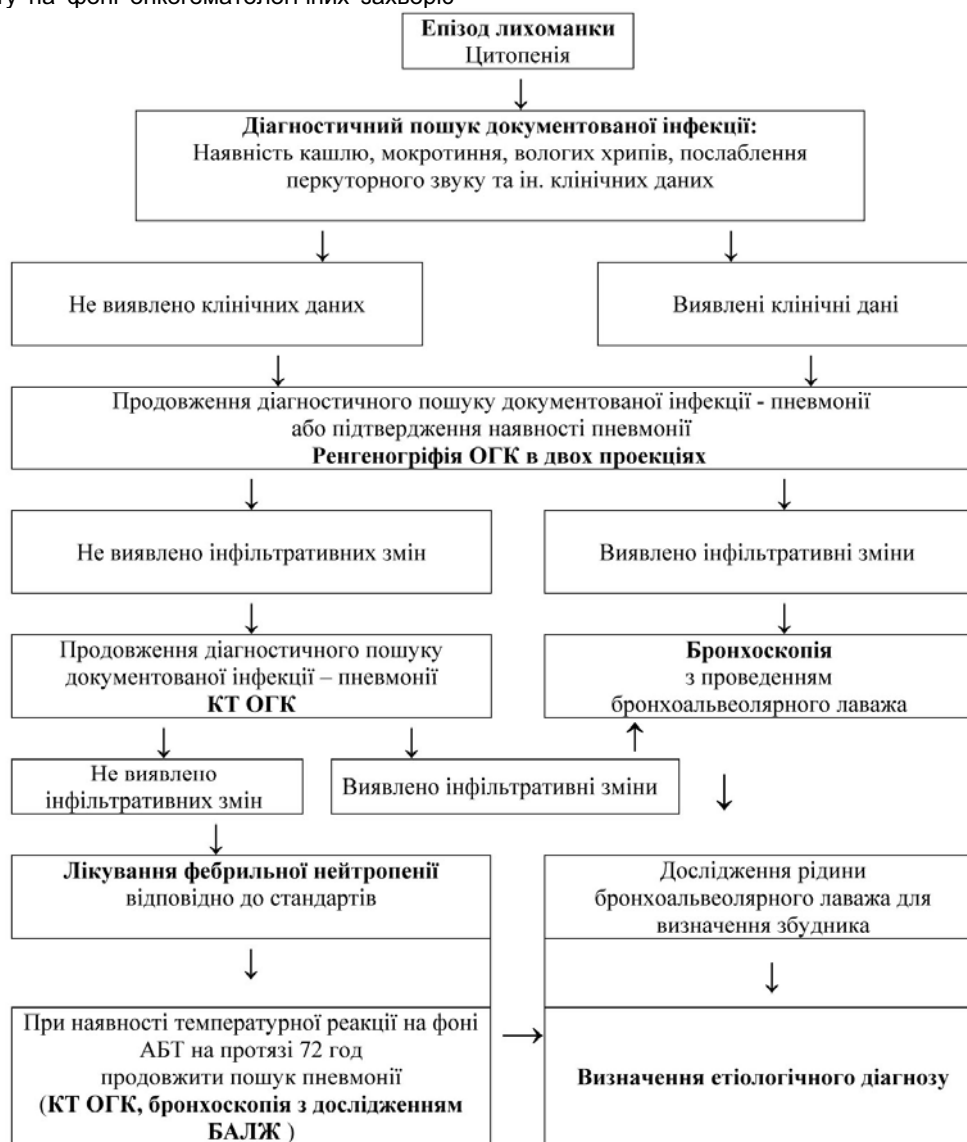




Рис. 1. Алгоритм стратегії діагностики пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань

### Висновки

1. Підходи до діагностики пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові у зв'язку з особливостями клінічного перебігу захворювання відрізняються від загальноприйнятих та потребують більшої уваги з боку лікарів, обумовлюючи необхідність додаткових діагностичних заходів.

2. «Феномен запізнення» виникнення фізикальних та рентгенологічних ознак пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові обумовлює необхідність кожного денного моніторингу клінічного стану хворих та проведення рентгенологічного дослідження в динаміці. Важливим кроком діагностичного пошуку пневмонії за умов негативних результатів рентгенографії є комп'ютерна томографія легень, особливо для виключення ознак кандидозного ураження.

3. Бронхоскопія з культуральним визначенням етіологічного збудника в рідині бронхоальвеолярного лаважа повинна ширше використовуватись в повсякденній практиці, що дозволить значно підвищити рівень діагностики пневмонії у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові. Запропонований поетапний діагностичний алгоритм сприятиме своєчасному визначенню пневмонії та більш ранньому початку лікування хворих з порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові.

### Література

- Багірова Н.С. Інфекції в онкогематології. В кн. «Нове в онкології», Под ред. И.В. Поддубной и Н.А. Огнєрєвєвє, Воронеж, 2001.- С. 366–380.
- Галєтян Г.М., Соколов А.Н., Савченко В.Г. Легочные осложнения у больных гематологическими заболеваниями. //Респираторная медицина. Т.2. под ред. А.Г.Чучалина: М., изд. группа Гэотар- медиа, 2007.- С. 605-619.
- Дзюблик Я. О. Антибиотикорезистентність збудників інфекції дихальних шляхів: огляд літератури дослідження SOAR та перспективи мікробіологічного моніторингу в Україні. Укр. пульмон. журнал 2010; 4: 33-35.
- Иванюк М.Н., Бударин А.М., Яковлева Е.А. Особенности течения пневмонии у больных с миелодепрессией. // Актуальные вопросы внутренней патологии. Материалы конференции/Омск.-1998.-С. 161-163.
- Наказ МОЗ України № 554 від 17.09.2007р.
- Наказ МОЗ України № 647 від 30.07.2010р.
- Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128.
- Перцева Т. О., Богатская К.Ю. Попович Я. В. Анализ тяжести перебігу негоспітальної пневмонії на стаціонарному етапі/ Укр.пульмон. журнал,- 2005, - № 1.- С.25-28.
- Торопова И. Ю., Паровичникова Е. Н., Клясова Г. А. и др. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластозами на фоне программной химиотерапии Гематология и трансфузиология №6 2011, с. 10-20.
- Фещенко Ю. И., Дзюблик А. Я. Национальные рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии Украинський пульмонологічний журнал. 2008, № 3. Додаток
- Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Ищук С. Г. Доказательная медицина как инструмент принятия решения к клинической практике Украинський пульмонологічний журнал. 2010, № 2.
- Чеботкевич В.Н., Бурылев В.В., Кайтанджан Е.И., Этиологические и клинические особенности инфекционных осложнений при гемобластозах Онкогематология №4 2010 С.14-19.
- American Thoracic Society. Guidelines for the Initial Management of Adults with Community-Acquired Pneumonia. Amer. Rev. of Resp. Dis. 1993;148(5):1418–26.
- BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. Thorax, Dec. 2001. - V. 56. - p. 1iv - 64.
- Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens/ Rossini F., Verga M. Giltri G. et al. // Haematologica 2000; 85:1255-1260.
- Locksley R.M., Wilson C.B. In: Principles and practice of 76. Saag M.S., Powderly W.G., Cloud G.A. et al. New Engl.infection diseases/Eds. G.L.Mandelt, J.E.Bennett, J. Med.—1992.—Vol. 326.—P. 83.
- Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. Maertens J., Glasmacher A., Herbrecht R. Cancer 2006; 107(12):2888-97.
- Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography. Heussel C., Kauczor H., Heussel G. et al. Journal of clinical oncology 1999; 17:796-805.
- Pulmonary infiltrates in non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies and outcomes. Shorr A., Susla M., O'Grady N. Chest 2004; 125:260-271.
- Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. Chermaly R., Ghosh S., Bodey G. et al. Medicine (Baltimore) 2006; 85:278-287.
- Walsh TJ, Hiemenz J, Pizzo PA. Clin Infect Dis 1994; 18: 793.

## **English version: DEFINING ALGORITHM OF PNEUMONIA DIAGNOSTICS ON THE BACKGROUND OF PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH SEVERE DISORDERS OF IMMUNITY AGAINST ONCOLOGIC DISEASES OF BLOOD\***

**Borisova I.S.**

*Studied 156 patients with pneumonia with severe immunity against the background of oncological blood diseases treated on the basis of hematological center KP «the Dnepropetrovsk city multifield clinical hospital № 4 DOR» over the period 2010-2012. The age of patients - from 32 to 76 years, women - 67 and 89 men. On the basis of the established characteristics of the clinical picture of the disease and the algorithm of diagnostic search pneumonia patients with severe immunodeficiency.*

SE «Dnipropetrovsk medical academy, MPH of Ukraine» Department of medical-social expertise and rehabilitation

Key words: pneumonia, diagnostics, immunity disorders, oncologic blood diseases

According to modern classifications admitted and used in the USA, European countries and Ukraine the following forms of pneumonia are distinguished: community-acquired, nosocomial, aspiration and pneumonia in patients with severe disorders of immunity [7, 10, 11, 13, 14]. Specific features of etiologic factors, pathogenetic peculiarities of disease, certain difficulties of diagnostics and specific approaches to the treatment are those factors, which caused necessity to single out group of patients with pneumonia with severe disorders of the immunity. Significant part of this group are patients with oncologic diseases of blood due to manifestations of background disease, having severe disorders of immunity, which are manifested in functional disability of cellular and humoral factors and non-specific factors of organism resistance [1, 4, 15, 19]. Impact of generally-accepted treatment methods such as cytostatic, chemo- and glucocorticoid therapy is responsible for so-called iatrogenic immune-suppression [1, 9, 16, 21]. Practically 50% of patients with oncologic blood diseases are ill with pneumonia. Therewith lethality is sufficiently high and makes up 28% [2].

Diagnostics of pneumonia is based on a complex analysis of clinical symptoms and additional methods of investigation: X-ray examination of the lungs, microscopic and bacterioscopic examination of sputum discharge. Clinical manifestations of pneumonia are: cough; acute onset of disease, elevation of body temperature higher than 38°C and discharge of sputum. Physical symptoms of the disease are shortening of percussion sound over the focus of lesion, rough bronchial breathing or weakened one, increase of vocal trembling, local ringing moist bubbling rales and/or crepitation. Diagnosis of pneumonia must be confirmed by X-rayed defined infiltration of lungs. [7, 8, 10, 13, 14]. Mentioned above criteria are obligatory for pneumonia, which develops in patients with severe disorders of immunity against oncologic disease of blood. But disorders of immunity and peculiarities of clinical manifestations of the disease caused by it, makes diagnostics of pneumonia to be complicated, delay timely onset of treatment, increase incidence and gravity of complications, worsening prognosis of the disease [1, 2, 4, 12, 18, 20]. Due to this, problem of timely diagnostics

of pneumonia in patients with severe disorders of immunity at present time remains unsolved and relevant.

Aim of the work: on the basis of peculiarities of clinical course to define approaches to timely diagnostics of pneumonias in patients with severe disorders of immunity against oncologic diseases of blood.

### **Materials and methods**

Total number of 156 patients with pneumonia with severe disorders of immunity against oncologic diseases of blood undergoing course of treatment at hematology center of CE «Dnipropetrovsk multi-profile city hospital № 4» over the period from 2010 to-2012 were studied. Patients' age ranged from 32 to 76 years. Among patients there were 67 females and 89 males. 65 patients were examined prospectively, 91 patients - retrospectively. In patients undergoing retrospective examination, analysis of case-histories and records of pathological-anatomical investigations was studied in details. Peculiarities of clinical course of pneumonias, symptoms and syndromes, stage of their manifestation were studied on the basis of complex of clinical, laboratory and X-ray methods of investigation in dynamics. Special attention is given to the investigation of patients' complaints and anamnesis of the disease, revealing of moment of onset of physical and roentgenologic changes. Diagnosis of oncologic diseases of blood was verified according to generally accepted clinical and morphologic criteria corresponding to the Order of MPH of Ukraine № 554 from 17.09.2007 with a supplement according to the Order of MPH of Ukraine № 647 from 30.07.2010 [5, 6]. Diagnosis of pneumonia was verified according to the Order of MPH of Ukraine №128 from 19.03.2007. [7].

### **Results and discussion**

While analyzing patients' complaints in the group investigated, it was defined that in 84 хворих (53,8%) pneumonia onset was marked by significant elevation of temperature reaction in the first day of disease. In 71 patients febrile temperature (38,1 – 39,0°C) was noted, making up 45,5 %, in 13 patients temperature was higher than 39,1°C, making up 8,3 %. Onset of pneumonia in 72 patients of the group under investigation (46,2%) was imperceptible: in 44 patients (28,2%) there was no ele-

\* To cite this English version: Borisova I.S. Defining algorithm of pneumonia diagnostics on the background of peculiarities of clinical course in patients with severe disorders of immunity against oncologic diseases of blood // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2013. - Vol 17, № 1-2. - P. 51-55.

vated temperature reaction in the first day of the disease, and subfebrile figures were in 28 of patients (17,9%).

So, almost in the half part of cases onset of pneumonia in patients with immunity disorders was imperceptible or not clearly defined. This is explained by the fact, that subfebrile temperature or its appearance is considered to be the manifestation of oncologic disease of blood. It is the fact that was an obstacle to perform further diagnostic measure for pneumonia revealing, namely X-ray examination.

Cough at the onset of the disease was noted in 33 patients, making up 21,1%. Therewith, in 27 patients cough was non-productive; this made up 81,8% of patients with cough. Patients with moist cough and sputum discharge had chronic pulmonary disease in past history – chronic non-obstructive bronchitis, COPD, or occupational pulmonary diseases. There were only 6 patients with mentioned pathology, making up 18,2% of patients with cough, and 3,8% of patients from the group under investigation.

On objective study of patients from the group of investigation, physical changes manifested like shortening of percussion sound over the lungs in the first day of the disease were revealed in 42 patients, making up 26,9%; moist rales - in 18 patients; this made up 11,6%; weakened breathing - in 51 patients, making up 32,9%; crepitation was not revealed in any patient.

So, pneumonia course in patients with severe disorders of immunity at the onset of the disease was characterized by insufficiency of clinical manifestations: clinically significant elevation of temperature occurred in 59% of patients from the group under investigation, cough - in 21,0% of patients, sputum discharge only in 3,8% of patients, and diagnostic value of physical findings did not exceed 30%.

Namely by theses peculiarities of clinical course of pneumonia in patients with immunity disorders against the background of oncologic-hematologic diseases the fact, that 58 patients from the group of investigation were not administered X-ray examination for pneumonia verification is explained. Other 8 patients were not administered X-ray examination in the first day of the disease due to the severe state caused by: hectic fever, breathlessness at rest state in respiratory rate being more than 28 per minute or manifested asthenic syndrome against deficit of body mass.

It is important to mention that on the 7-10 day of the disease even against administered antibiotic therapy (ABT), pneumonia progressing was noted; this was expressed by changes in the objective state of the patients: moist rales were heard in 106 patients, making up 67,9%, weakened breathing - in 132 patients, making up 84,6%, shortening of percussion sound was revealed in all patients of the group under investigation. Appearance of signs of classic pneumonia course as specific complaints and physical findings was the basis for X-ray examination of the lungs in all patients from the group investigated. However, administration of X-ray only at the presence of changes in objective inspection is belated to confirm diagnosis of pneumonia. This is confirmed by the fact that in this group in 47 patients (30,1%) pleurisy was revealed, therewith in 12 хворих (7,7%) – it was bilateral.

X-ray examination at the onset of the disease was performed in 96 patients, infiltration was revealed in 69 of them; this made up 71,9%. Correspondingly, in 28,1% of cases pneumonia in the group under investigation at the onset of the disease was diagnostically not defined. The

data obtained coincide with the data of other researches, in patients with pneumonia against disorders of immunity signs of infiltration may be absent at the onset of the disease, in 30 - 50% of cases [2].

Absence of classic physical changes on objective inspection and signs of infiltration at the onset of pneumonia in patients with immunity disorders against oncologic diseases of blood is explained by the «phenomenon of delay» [2, 18, 19]. Cytopenic syndrome, first of all neutropenia, does not give possibility for symptoms of inflammation to develop in full measure, that is why pneumonia in such patients often develops without formation of tissue focus of infection; this makes diagnostics more difficult.

In fact, all patients without revealed physical changes and infiltration of lungs at the debut of pneumonia had severe stages of cytopenia: in 41(26,3%) patients it was of III stage, in 34 (21,8%) patients - of IV stage. In conditions of clinical improvement and in the increased amount of leukocytes or tendency to neutropenia decrease, on the 10-14 days of the disease course while performing repeated X-ray examination, infiltrative changes in the lungs were revealed in all patients of the group under investigation. So, in patients with immunity disorders, especially against cytopenia syndrome, X-ray examination in dynamics should be considered as obligatory. In more complicated cases, when conventional clinical-roentgenologic examination in dynamics does not reveal infiltration, patients must undergo computed tomography (CT) of the lungs. This supplementary investigation is expedient to be performed in those patients who have elevated body temperature during 5-7 days despite administered ABT; this being diagnostic step in revealing mycotic pneumonias.

It is a common knowledge, that defining etiologic causative agent of pneumonia is expedient in patients, when it may impact on the results of treatment. Due to the fact, that spectrum of potential causative agents of pneumonias in patients with disorders of immunity constantly changes and resistant flora (methicillin-resistant staphylococci, penicillin-resistant streptococci and enterococci) is present, defining etiologic diagnosis in these patients becomes of special relevancy [3]. Sputum discharge is a traditional and available material of defining pathogenic agent of pneumonia [7, 10, 13, 14]. In the group under investigation in patients with immunity disorders against oncologic-hematologic diseases of blood, absence or insufficient amount of sputum discharge for identification of microorganisms is a specific feature of pneumonia clinical course. Due to this feature, investigation of sputum discharge was possible to perform only in 30 (19,2%) patients. Of them, only in 11 patients pathologic agents of the disease was defined; this made up 36,6%. In some researchers' opinion, investigation of sputum in these patients may be of informative value only for revealing mycobacteria, legionnaires and aspergills [16]. To define etiologic causative agents of pneumonia in 126 patients of the group under investigation bronchial-alveolar fluid, obtained in bronchoscopy was used. Of them, in 100 patients pathologic agent of the disease was defined, this made up 89% and pointed to sufficiently bigger diagnostic possibilities of this investigation.

Thus, in pneumonia patients with immunity disorders against oncologic-hematologic diseases, bronchoscopic investigation must be obligatory diagnostic step to obtain bronchial-alveolar fluid with further isolation of pathologic

microorganisms in the culture aimed at timely defining etiologic diagnosis of pneumonia.

So, revealed peculiarities of pneumonia diagnostics in patients with immunity disorders against oncologic diseases of blood differ from generally accepted and require more attention of the physicians. Dynamic investigation and monitoring of patients' complaints gains special actuality due to the «phenomenon of delay». Additional methods of investigation, such as X-ray examination of the lungs in dynamics, bronchoscopy, isolation of etiologic causative agents of pneumonia in the culture from bronchial-alveolar lavage must be used in the algorithm of diagnostic approach of pneumonia verification in patients with immunity disorders against oncologic diseases of blood. Algorithm of diagnostic strategy of pneumonia in patients with disorders of immunity against oncologic-hematologic diseases is presented on the Figure 1.

### Conclusions

1. Approaches to pneumonia diagnostics in patients with immunity disorders against oncologic diseases of blood due to specific features of clinical course differ from generally-accepted and require more attention of the

physicians, causing application additional diagnostic measures.

2. «Phenomenon of delay» of developing physical and X-ray symptoms of pneumonia in patients with immunity disorders against oncologic diseases of blood causes the necessity of daily monitoring of patients' clinical state and performing X-ray investigation in dynamics. Computed tomography of the lungs is an important step in diagnostic search for pneumonia under conditions of negative results of X-ray study, especially when signs of candidosis lesion have to be excluded.

3. Bronchoscopy with defining culture of etiologic causative agent in the fluid from bronchial-alveolar lavage must be widely used in daily practice; this makes it possible to significantly increase level of pneumonia diagnostics in patients with immunity disorders against background of oncologic diseases of blood. Proposed step-by-step diagnostic algorithm favors timely defining of pneumonia and earlier onset of treatment of patients with immunity disorders against oncologic diseases of blood.

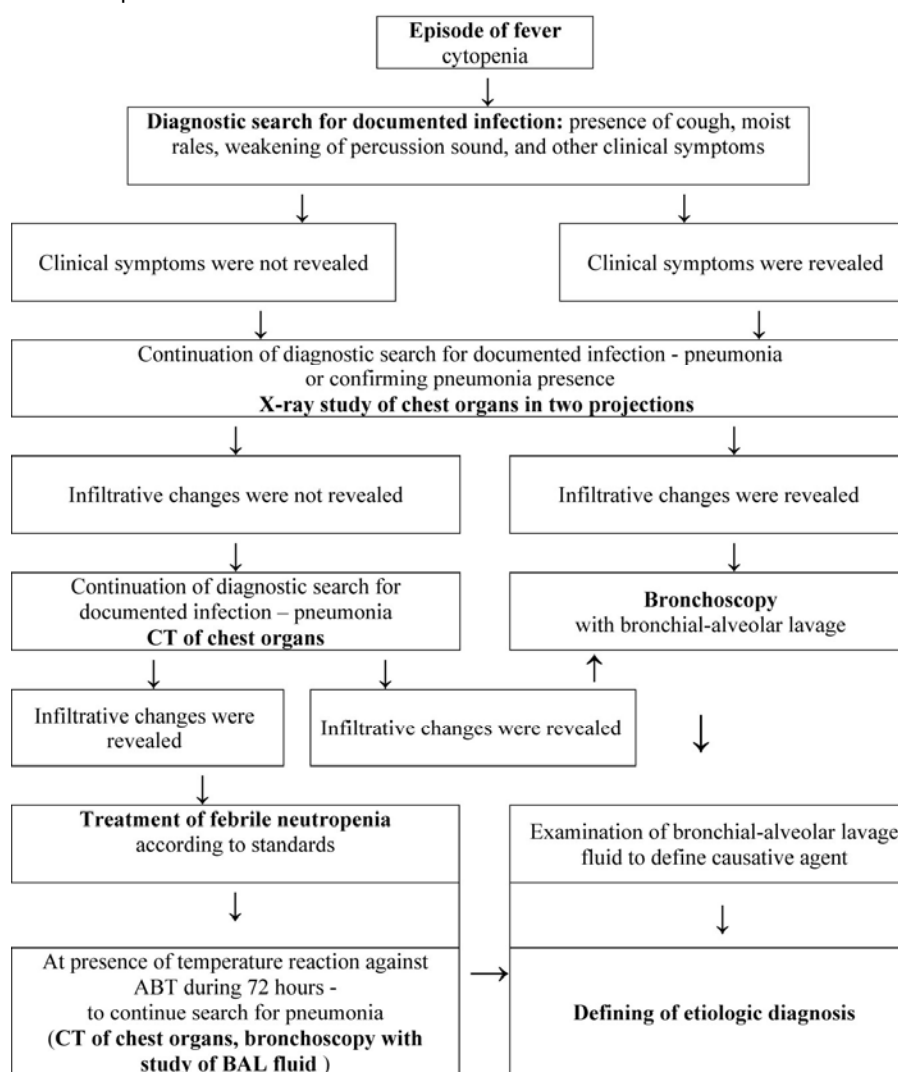


Figure 1. Algorithm of diagnostic strategy of pneumonia in patients with immunity disorders against background of oncologic-hematologic diseases



**References**

1. Bagirova N.S. Infekcii v onkogematologii. V kn. «Novoe v onkologii», Pod red. I.V. Poddubnoi i N.A. Ognerubova, Voronezh, 2001.- S. 366-380.
2. Galstyan G.M., Sokolov A.N., Savchenko V.G. Legochnye oslozhneniya u bol'nyh gematologicheskimi zabolevaniyami.//Respiratornaya medicina. T.2. pod red. A.G.Chuchalina: M., izd. gruppa Geotar- media. - 2007.- S. 605-619.
3. Dzyublik, Ya. O. Antibiotikorezistentnst' zbudnikv infekcii dihal'nih shlyahiv: oglyad literaturi doslidzhennya SOAR ta perspektivi mikrobiologichnogo monitoringu v Ukrain [Tekst] /Ya. O. Dzyublik // Ukrains'kii pul'monologichnii zhurnal. -□ 2010. - №4. -□S. 33-35.
4. Ivanyuk, M.N. Osobennosti techeniya pnevmonii u bol'nyh s mielodepressiei [Tekst] / M.N. Ivanyuk, A.M. Budarin, E.A. Yakovleva // Aktual'nye voprosy vnutrennei patologii:: Materialy nauch. konf. □Omsk, 1998. - S. 161-163.
5. Nakaz MOZ Ukraini № 554 vid 17.09.2007r.
6. Nakaz MOZ Ukraini № 647 vid 30.07.2010r.
7. Nakaz MOZ Ukraini vid 19.03.2007 r. № 128.
8. Perceva T. O., Bogatskaya K.Yu. Popovich Ya. V. Analiz tyazhkosti perebigu negospital'noi pnevmonii na stacionarnomu etap [Tekst]/ Ukrains'kii pul'monologichnii zhurnal. □- 2005. - № 1.- S.25-28.
9. Toropova, I. Yu. Klinicheskii monitoring infekcionnyh oslozhnenii u bol'nyh gemoblastozami na fone programmnoi himioterapii [Tekst] / I. Yu. Toropova, E. N. Parovichnikova, G. A. Klyasova i dr. //Gematologiya i transfuziologiya. – 2011. - №6. □ - S. 10 - 20.
10. Feshenko, Yu. I. Nacional'nye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu vnebol'nichnoi pnevmonii/ Yu. I. Feshenko, A. Ya. Dzyublik // Ukrains'kii pul'monologichnii zhurnal. - 2008. - № 3. □ Dodatok.
11. Feshenko, Yu. I. Dokazatel'naya medicina kak instrument prinyatiya resheniya k klinicheskoi praktike [Tekst] / Yu. I. Feshenko, L. A. Yashina, S. G. Ishuk // Ukrains'kii pul'monologichnii zhurnal. -□ 2010. - № 2. □- S. 12 - 19.
12. Chebotkevich, V.N. Etiologicheskie i klinicheskie osobennosti infekcionnyh oslonenii pri gemoblastozah [Tekst]/ V.N. Chebotkevich, V.V. Burylev, E.I. Kaitandzhan //Onkogematologiya. - №4. - 2010. - S. 14-19.
13. American Thoracic Society. Guidelines for the Initial Management of Adults with Community-Acquired Pneumonia. Amer. Rev. of Resp. Dis. 1993;148(5):1418–26.
14. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. Thorax, Dec. 2001. - V. 56. - p. 1iv - 64.
15. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens/ Rossini F., Verga M. Giltri G. et al. // Haematologica 2000; 85:1255-1260.
1. Locksley R.M., Wilson C.B. In: Principles and practice of 76. Saag M.S., Powderly W.G., Cloud G.A. et al. New Engl.infection diseases/Eds. G.L.Mandelt, J.E.Bennett, J. Med.—1992.—Vol. 326.—P. 83.
2. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. Maertens J., Glasmacher A., Herbrecht R. Cancer 2006; 107(12):2888-97.
3. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography. Heussel C., Kauczor H., Heussel G. et al. Journal of clinical oncology 1999; 17:796-805.
4. Pulmonary infiltrates in non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies and outcomes. Shorr A., Susla M., O'Grady N. Chest 2004; 125:260-271.
5. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. Chermaly R., Ghosh S., Bodey G. et al. Medicine (Baltimore) 2006; 85:278-287.
6. Walsh TJ, Hiemenz J, Pizzo PA. Clin Infect Dis 1994; 18: 793.

*Матеріал надійшов до редакції 28.01.2013 р.*

© Дельва М.Ю., Литвиненко Н.В.  
УДК 616.831-005.1-056.5

## ОСОБЛИВОСТІ ПОСТІШЕМІЧНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ НЕЛАКУНАРНИХ ГЕМІСФЕРАЛЬНИХ ІНСУЛЬТАХ В ОСІБ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ\*

Дельва М.Ю., Литвиненко Н.В.

ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія” (м. Полтава)

*Нами изучены уровни провоспалительных интерлейкинов, С-реактивного протеина, моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 сыворотки крови в 1-е и 10-е сутки после развития ишемических нелакунарных гемисферальных инсультов разных размеров у пациентов с нормальной массой тела и с абдоминальным ожирением I-II ст. В остром периоде нелакунарных инсультов (особенно выражено при объемах церебральных инфарктов более 20 см<sup>3</sup>) у пациентов с абдоминальным ожирением I-II ст., по сравнению с пациентами с нормальным весом, наблюдается усиленный посттравматический воспалительный ответ в виде достоверного повышения концентрации С-реактивного протеина, фактора некроза опухоли-α, моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1, интерлейкина-1β, интерлейкина-6 в сыворотке крови. Вышеприведенные процессы могут быть одной из причин более тяжелого клинического течения острого периода заболевания и относительно недостаточного функционального восстановления после нелакунарных инсультов у пациентов с абдоминальным ожирением.*

Ключевые слова: ишемический нелакунарный инсульт, абдоминальное ожирение, посттравматический воспалительный ответ.

*Дане дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія” „Оптимізація та патогенетичне обґрунтування методів діагностики і лікування судинних та нейродегенеративних захворювань нервової системи з урахуванням клініко-гемодинамічних, гормональних, метаболічних, генетичних та імунно-запальних чинників” (номер державної реєстрації 0111U006303).*

### Вступ

Останнім часом в науковій літературі з'явилися чисельні повідомлення про посередній та істотний вплив ожиріння, як окремого феномену, на перебіг ішемічних інсультів. Зокрема, нами в попередніх роботах продемонстровано, що у осіб з абдоминальним ожирінням (АО) I-II ступеня (ст.) середні об'єми нелакунарних гемісферальних інсультів значно більші, ніж у осіб з нормальною вагою [1]. Також за умов однакових нейровізуалізаційних морфометричних характеристик церебральних інфарктів у осіб з ожирінням (особливо виразно при АО) інсульти мають більш важкий клінічний перебіг, повільніший регрес неврологічної симптоматики, більш частий розвиток різноманітних ускладнень і, як наслідок, триваліший термін госпіталізації [4]. Більше того, у відновному періоді ішемічних нелакунарних інсультів у пацієнтів з АО I-II ст. рідше спостерігається повноцінний регрес функціонального дефекту (згідно модифікованої шкали Ренкіна (МШР)) та порушення навиків самообслуговування (згідно індексу Бартела (ІБ)) [3].

Тому для розробки адекватних лікувальних та реабілітаційних заходів необхідна ідентифікація патофізіологічних механізмів, що лежать в основі більш важкого перебігу ішемічних інсультів у пацієнтів з АО.

В останні роки велику роль у модифікації перебігу ішемічних інсультів та їх наслідків приділяють церебральним постішемічним імунно-запальним процесам. Постішемічна церебральна запальна відповідь спря-

мована на елімінацію некротизованої тканини з зони ішемії за посередництвом клітинних, гуморальних та метаболічних механізмів [15]. Однак неадекватна (в часі, місці або по силі) активація різних ланок запального процесу може приводити до відстроченої загибелі нейронів в періінфарктній зоні та, відповідно, до збільшення розмірів церебрального ураження [12]. Нами встановлено, що в першу добу після розвитку нелакунарних гемісферальних інфарктів певних розмірів (>20 см<sup>3</sup>) у осіб з АО I-II ст. спостерігається посилення системна запальна відповідь у вигляді достовірного підвищення показників лейкоцитозу периферичної крові, рівня фібриногену сироватки крові, частоти гіпертермії [2]. В експерименті на лептиндефіцитних мишах з ожирінням (миші лінії *ob/ob*) було продемонстровано, що ожиріння, як самостійний феномен, схиляє головний мозок до підвищеної запальної відповіді після церебральної ішемії-реперфузії та значимо модифікує і поглиблює механізми постішемічного церебрального ураження. При цьому дані патологічні процеси є незалежними від показників артеріальної гіпертензії, гіперглікемії, гіперхолестеринемії, тощо [17].

Зважаючи на вищенаведене, для розробки адекватних методів корекції посилених постішемічних імунно-запальних реакцій в гострому періоді нелакунарних інсультів у осіб з АО, необхідно більш детально вивчити механізми та характеристики постішемічної церебральної запальної відповіді.

\* Цитування при атестації кадрів: Дельва М.Ю., Литвиненко Н.В. Особливості постішемічної запальної відповіді при нелакунарних гемісферальних інсультах в осіб з абдоминальним ожирінням // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 56–60.

Мета дослідження – вивчення особливостей постішемичної запальної відповіді в гострому періоді гемісферальних нелакунарних інсультів у пацієнтів з АО I-II ст.

#### Матеріали та методи дослідження

В дослідження включено пацієнтів обох статей, віком від 56 до 65 років, з нелакунарними (атеротромботичними та кардіоемболічними) підтипами ішемічних гемісферальних інсультів, госпіталізованих в неврологічне відділення 1-ї МКЛ м. Полтави протягом 1-ї доби від початку захворювання. Усі пацієнти не мали цукрового діабету та вираженої супутньої патології, що могло б впливати на процеси відновлення неврологічних та функціональних порушень (онкологічні захворювання, судомний синдром, хвороби системи крові, виражені серцева, ниркова, печінкова або дихальна недостатність, прогресуюча стенокардія, гострий інфаркт міокарду, судинна деменція, тощо). Також усі пацієнти не мали інфекційних або запальних захворювань та не приймали протизапальних препаратів протягом п'яти діб до розвитку інсульту. Крім того, у пацієнтів в анамнезі не було епізодів гострої неврологічної симптоматики (згідно медичної документації), а дані нейровізуалізації заперечували наявність раніше перенесених ішемічних нелакунарних інсультів.

Вага тіла пацієнтів вимірювалася механічними вагами при госпіталізації, а у тяжких хворих при покращенні їх стану. В деяких випадках вага встановлювалася зі слів родичів пацієнта. За допомогою сантиметрової стрічки вимірювали окружність талії (посередині відстані між краєм реберної дуги і гребенем стегно-

вої кістки) та окружність стегон (на рівні великих відростків стегнових кісток). На основі антропометричних даних вираховували індекс маси тіла (ІМТ) – співвідношення ваги тіла (в кілограмах (кг)) до квадрату зросту пацієнта (в метрах (м)). Характер розподілу підшкірної жирової клітковини визначали співвідношенням окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС). Нормальна маса тіла вважалася при значенні ІМТ-18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>. АО I-II ст. фіксувалося при показниках ІМТ від 30 до 40 кг/м<sup>2</sup> та при умові ОТ/ОС>0,9 у чоловіків та>0,85 у жінок [19].

Нелакунарний підтип інсульту був верифікований за допомогою методів нейровізуалізації. Об'єм інфарктів мозку обчислювали на Т-2 магнітно-резонансних томографічних або комп'ютерно-томографічних зображеннях за формулою еліпсоїда:  $V=4/3\pi \times \frac{1}{2}A \times \frac{1}{2}B \times \frac{1}{2}C$  (см<sup>3</sup>), де А – найбільший діаметр вогнища інфаркту в аксіальній площині; В – діаметр перпендикулярний А; С – вертикальний діаметр ішемічного вогнища [6].

Для дослідження було сформовано дві групи по 28 пацієнтів в кожній: 1-а група - пацієнти з нормальною вагою тіла, 2-а група - пацієнти з АО I-II ст. Відомо, що інтенсивність постінсультної запальної відповіді значно залежить від розмірів церебрального інфаркту [5]. Тому нами, для визначення особливостей запальних реакцій, в межах кожної групи було сформовано по дві умовно однорідних підгрупи, по 14 пацієнтів в кожній (з об'ємами церебральних інфарктів <20 см<sup>3</sup> та >20 см<sup>3</sup>).

Таблиця 1  
Характеристика об'ємів церебральних інфарктів

Групи пацієнтів	нормальна вага тіла		АО I-II ст.	
Розміри церебральних інфарктів, см <sup>3</sup>	<20	>20	<20	>20
Мінімальний розмір, см <sup>3</sup>	2,9	21,8	2,1	22,5
Максимальний розмір, см <sup>3</sup>	19,7	48,1	19,2	45,4
M±m, см <sup>3</sup>	10,2±1,5	31,2±2,3	12,8±1,6	32,6±2,1

Як видно з таблиці 1, було сформовано відносно ідентичні підгрупи пацієнтів щодо розмірів церебральних інфарктів.

Таблиця 2  
Характеристика підтипів нелакунарних інсультів

Групи пацієнтів	нормальна вага тіла		АО I-II ст.	
Розміри церебральних інфарктів, см <sup>3</sup>	<20	>20	<20	>20
Підтип інсульту	атеротромботичний	9	7	6
	кардіоемболічний	5	7	8
Всього	14	14	14	14

В стаціонарі пацієнти отримували максимально уніфіковану фармакотерапію (антиагреганти при атеротромботичних інсультах, антикоагулянти при кардіоемболічних інсультах, а також гіпотензивні та метаболічні препарати, нейропротектори, тощо), лікували фізкультуру, масаж.

Для визначення рівня прозапальних маркерів зразки цільної крові центрифугували при 3000 об/хв протягом 15 хв, сироватку крові заморожували і зберігали до аналізу при температурі -30°. Дослідження концентрації прозапальних цитокінів в сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного аналізу в 1-у та 10-у добу після розвитку інсульту. Вимірювання рівнів фактору некрозу пухлини-α (ФНП-α), інтерлейкіну (ІЛ)-1β, ІЛ-6, хемокіну – моноцитарного хемоатрактивного протеїну (MCP-1) проводили з використанням тест-систем фірми „Вектор-Бест” (Росія), а вимірювання рівня С-реактивного протеїну (С-РП) проводили

з використанням тест-системи фірми „Хема” (Росія) згідно з доданими інструкціями.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0. Порівняння між групами виконували за допомогою непарного t-критерію Ст'юдента. Обчислювали середню арифметичну (М), середню похибку середньої величини (m), коефіцієнт вірогідності (p). Значення p<0,05 були прийняті як статистично дотовірні.

#### Результати та їх обговорення

З таблиці 3 видно, що при більших об'ємах церебрального ураження рівні С-РП крові достовірно збільшуються протягом усього гострого періоду захворювання, незважаючи на вагову категорію. Концентрація С-РП в крові в перші дні після інсульту значно і прямо корелює з розмірами церебрального інфаркту (r=0,47, p=0,005) [16]. Але навіть при умовно однакових

об'ємах церебральних інфарктів, у пацієнтів з АО I-II ст. рівні С-РП сироватки крові достовірно збільшені як в 1-у, так і на 10-у добу після інсульту, в порівнянні з пацієнтами, що мають нормальну масу тіла. Можливо, детермінантами підвищеного рівня С-РП крові при інсультах є не тільки об'єм церебрального ураження, але і інші чинники, в тому числі і підвищений прозапальний потенціал, асоційований з АО і який є причиною

вторинного постінсультного церебрального ураження. Однак і сам С-РП, як субстанція, може бути безпосереднім церебротоксичним чинником в умовах порушеного гемато-енцефалічного бар'єру при інсультах (існують експериментальні роботи в яких показано, що введення екзогенного С-РП при інсультах у щурів супроводжується збільшенням розмірів мозкового інфаркту) [11].

Таблиця 3  
Концентрація С-РП в сироватці крові ( $M \pm m$ ), мг/л

Групи пацієнтів		нормальна вага тіла		АО I-II ст.	
Розміри церебральних інфарктів, см <sup>3</sup>		<20	>20	<20	>20
Доба після інсульту	1-а	16,7 $\pm$ 2,0	32,3* $\pm$ 3,3	29,8* $\pm$ 3,6	42,2* $\pm$ 3,1
	10-а	17,7 $\pm$ 2,5	24,7* $\pm$ 2,1	32,7* $\pm$ 3,1	33,4* $\pm$ 2,3

\* - відмінності, достовірні ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з розмірами церебральних інфарктів <20 см<sup>3</sup> ідентичної вагової категорії

• - відмінності, достовірні ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з пацієнтами з нормальною вагою в межах умовно однакових розмірів церебральних інфарктів.

Однак, не зважаючи на причинно-наслідкові зв'язки, високий рівень С-РП в крові протягом гострого періоду захворювання, незалежно від інших несприятливих чинників, асоціюється з високими значеннями шкали NIHSS під час перебування в стаціонарі та є самостійним прогностичним фактором несприятливих функціональних наслідків (МШР>3) через 3 місяці після інсульту [8, 10].

Збільшення рівня С-РП крові в гострому періоді інсультів також може бути наслідком інфекційних ускладнень, однак в таких випадках концентрація С-РП підвищується в більш пізні строки на фоні клінічних ознак інфекційного процесу [5].

Таблиця 4  
Концентрація ФНП-а в сироватці крові ( $M \pm m$ ), пг/мл

Групи пацієнтів		нормальна вага тіла		АО I-II ст.	
Розміри церебральних інфарктів, см <sup>3</sup>		<20	>20	<20	>20
Доба після інсульту	1-а	17,9 $\pm$ 4,3	20,7 $\pm$ 4,1	31,7 $\pm$ 7,1	93,4* $\pm$ 25,2
	10-а	8,1 $\pm$ 1,3	11,0 $\pm$ 1,5	15,3* $\pm$ 2,4	30,9* $\pm$ 5,6

\* - відмінності, достовірні ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з розмірами церебральних інфарктів <20 см<sup>3</sup> ідентичної вагової категорії

• - відмінності, достовірні ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з пацієнтами з нормальною вагою в межах умовно однакових розмірів церебральних інфарктів.

В таблиці 4 показано, що при АО I-II ст. у пацієнтів зі збільшенням розмірів церебральних інфарктів рівні ФНП-а крові достовірно збільшуються в 1-у та 10-у доби після інсульту, тоді як при нормальній вазі тіла такої закономірності не виявляється. Стосовно зв'язку рівня ФНП-а крові з об'ємами мозкових інсультів існують різні спостереження. В одному з досліджень концентрація ФНП-а сироватки крові в перші 24 години після інсульту значно корелювала з клінічною важкістю захворювання та його наслідками, згідно ІБ [20]. В іншій роботі не було знайдено будь-яких кореляцій між значеннями ФНП-а в крові та розмірами церебрального ураження і клінічною важкістю захворювання при госпіталізації, що дозволило зробити припущення, що саме рівень ФНП-а в сироватці крові є маркером інтенсивності запальної відповіді організму на церебральне ураження і не залежить від розмірів церебрального ураження [14]. Крім того, у пацієнтів з АО I-II ст. після розвитку інсультів розмірами >20 см<sup>3</sup> достовірно збільшується рівень ФНП-а в крові як в 1-у, так і на 10-у добу після інсульту, в порівнянні з нормальною вагою тіла. Це може свідчити про посилену постішемичну запальну відповідь, асоційовану з АО. ФНП-а – важливий чинник постішемичних запальних реакцій. Він індукуює експресію адгезивних молекул гліальними та ендотеліальними клітинами, приймає участь в ушкодженні гемато-енцефалічного бар'єру, посилює нейтрофілну інфільтрацію церебральної паренхіми, тощо [9].

Таблиця 5  
Концентрація MCP-1 в сироватці крові ( $M \pm m$ ), пг/мл

Групи пацієнтів		нормальна вага тіла		АО I-II ст.	
Розміри церебральних інфарктів, см <sup>3</sup>		<20	>20	<20	>20
Доба після інсульту	1-а	173,5 $\pm$ 13,0	179,4 $\pm$ 11,7	231,4 $\pm$ 30,0	371,4* $\pm$ 58,2
	10-а	216,3 $\pm$ 19,9	226,1 $\pm$ 22,4	218,3 $\pm$ 24,3	254,2 $\pm$ 39,3

\* - відмінності, достовірні ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з розмірами церебральних інфарктів <20 см<sup>3</sup> ідентичної вагової категорії

• - відмінності, достовірні ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з пацієнтами з нормальною вагою в межах умовно однакових розмірів церебральних інфарктів.

Таблиця 5 демонструє, що тільки у пацієнтів з АО I-II ст., при розмірах церебральних інфарктів >20 см<sup>3</sup>, рівень MCP-1 сироватки крові достовірно збільшується, в порівнянні з іншими групами пацієнтів. Можливо, це пов'язано з тим, що при інсультах необхідний якийсь критичний об'єм церебрального ураження для істотної активації клітинної ланки постішемичної запальної відповіді. Зокрема, нами в попередніх роботах показано, що у осіб з АО I-II ст., при розмірах церебральних інфарктів >20 см<sup>3</sup>, показники лейкоцитозу в 1-у добу після інсульту достовірно вищі, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла [2]. MCP-1 – один з основних хемокинів, що регулюють клітинну ланку постішемичної запальної відповіді через стимуляцію інфільтрації лейкоцитами (переважно моноцитами) паренхіми мозку [7].

В експерименті у мишей лінії ob/ob з ожирінням рівні MCP-1 плазми крові були значно вищими, ніж у



мишей з нормальною масою тіла, і це асоціювалося з достовірно більшими розмірами церебральних інфарктів, значно збільшеною кількістю адгезованих лейкоцитів та тромбоцитів в церебральних венулах, посиленою проникливістю гемато-енцефалічного бар'єру. При цьому, імунонейтралізація МСР-1 значно зменшувала об'єми церебрального ураження у мишей з

ожирінням, тим самим доводячи факт, що МСР-1 – важливий чинник ураження мозкової тканини [17]. Важливо, що вміст МСР-1 в мозку мишей з ожирінням був таким же, як і в мозку мишей контрольної групи, що дало підстави припустити, що джерелом високої кількості МСР-1 плазми крові у мишей з ожирінням при інсульті є саме жирова тканина [17].

Таблиця 6  
Концентрація ІЛ-1β в сироватці крові (М±m), пг/мл

Групи пацієнтів		нормальна вага тіла		АО І-II ст.	
Розміри церебральних інфарктів, см <sup>3</sup>		<20	>20	<20	>20
Доба після інсульту	1-а	1,5±0,5	1,8±0,6	2,4±0,7	68,9*±25,8
	10-а	1,0±0,4	0,8±0,4	1,7±0,8	3,0*±0,7

\* - відмінності, достовірні ( $p<0,05$ ) при порівнянні з розмірами церебральних інфарктів <20 см<sup>3</sup> ідентичної вагової категорії

• - відмінності, достовірні ( $p<0,05$ ) при порівнянні з пацієнтами з нормальною вагою в межах умовно однакових розмірів церебральних інфарктів.

Таблиця 6 свідчить, що у пацієнтів з АО І-II ст., що мають розміри церебрального ураження >20см<sup>3</sup>, різко збільшується рівень ІЛ-1β сироватки крові в 1-у добу, зі значним зниженням на 10-у добу. Це може свідчити про гіперактивацію постінсультних імунно-запальних процесів у пацієнтів з АО І-II ст. саме при відносно ве-

ликих об'ємах інфарктів мозку. Найбільш важливою функцією ІЛ-1β в постішемичних реакціях вважається індукція синтезу ІЛ-6 резидентними та циркулюючими клітинами, індукція синтезу молекул адгезії ендотеліальними клітинами та активація нейтрофільної інфільтрації мозкової тканини [9].

Таблиця 7  
Концентрація ІЛ-6 в сироватці крові (М±m), пг/мл

Групи пацієнтів		нормальна вага тіла		АО І-II ст.	
Розміри церебральних інфарктів, см <sup>3</sup>		<20	>20	<20	>20
Доба після інсульту	1-а	24,5±12,5	39,4±12,4	72,2*±14,4	165,2*±35,1
	10-а	8,5±3,0	6,2±2,4	61,9*±14,5	100,1*±31,1

\* - відмінності, достовірні ( $p<0,05$ ) при порівнянні з розмірами церебральних інфарктів <20 см<sup>3</sup> ідентичної вагової категорії

• - відмінності, достовірні ( $p<0,05$ ) при порівнянні з пацієнтами з нормальною вагою в межах умовно однакових розмірів церебральних інфарктів.

З таблиці 7 видно, що при умовно однакових об'ємах церебрального ураження, у пацієнтів з АО І-II ст. рівні ІЛ-6 в крові достовірно збільшені як в 1-у, так і на 10-у добу після розвитку захворювання, у порівнянні з пацієнтами, що мають нормальну масу тіла. ІЛ-6 – ключовий регулятор постішемичної запальної відповіді. Він є ендегенним піретиком, стимулює експресію гострофазових білків в печінці (С-РП, фібриногену тощо) [13]. Висока концентрація ІЛ-6 сироватки крові протягом перших днів після розвитку ішемічного інсульту асоціюється з вторинним постішемичним прогресуванням церебрального ураження і є незалежним від інших несприятливих чинників прогностичним маркером важкості захворювання та довгострокового функціонального прогнозу згідно МШР [8, 18].

У лептиндефіцитних мишей з ожирінням при експериментальному ішемічному інсульті спостерігалось значне підвищення рівня ІЛ-6 плазми крові, у порівнянні з мишами контрольної групи. При цьому вміст ІЛ-6 в мозку мишей з ожирінням був нижчим, ніж в мозку мишей з нормальною вагою, з чого автори зробили припущення, що саме жирова тканина є джерелом високої кількості ІЛ-6 плазми крові в таких випадках [17].

Таким чином, в гострому періоді нелакунарних гемісферальних інсультів у пацієнтів з АО І-II ст., особливо при відносно великих розмірах церебральних інфарктів, спостерігається посилена постішемична запальна відповідь у вигляді достовірного підвищення концентрацій С-РП, ФНП-α, МСР-1, ІЛ-1β, ІЛ-6 в сироватці крові, що може бути однією з причин більш важкого перебігу захворювання та недостатнього функціонального відновлення.

## Висновки

В гострому періоді нелакунарних гемісферальних інсультів у пацієнтів з АО І-II ст. спостерігається посилена постішемична запальна відповідь, яка може бути одним з чинників більш важкого клінічного перебігу захворювання та недостатнього функціонального відновлення у цієї категорії пацієнтів.

## Література

1. Дельва М.Ю. Нейровізуалізаційні морфометричні характеристики головного мозку в гострому періоді ішемічних інсультів в осіб з ожирінням / М.Ю. Дельва, Н.В. Литвиненко, Н.С. Пилипенко [та інш.] // Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – Вип.2 т.1. – С. 117-119.
2. Дельва М.Ю. Особливості системної запальної відповіді при ішемічних гемісферальних інсультах в осіб з ожирінням / М.Ю. Дельва, Н.В. Литвиненко // Український медичний альманах. – 2012. – Т.15, №5. – С. 394-396
3. Литвиненко Н.В. Динаміка функціонального відновлення при ішемічних нелакунарних інсультах в каротидному басейні у осіб з ожирінням / Н.В. Литвиненко, М.Ю. Дельва // Перспективи медицини та біології. – 2012. – Т.ІV, №1. – С. 152-156.
4. Литвиненко Н.В. Клініко-нейровізуалізаційні характеристики гострого періоду нелакунарних гемісферальних інсультів у осіб з ожирінням / Н.В. Литвиненко, М.Ю. Дельва, І.І. Дельва // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т. 11, вип. 4 (36), ч. 1. – С. 55-58.
5. Audebert H. Systemic inflammatory response depends on initial stroke severity but is attenuated by successful thrombolysis / H. Audebert, M. Rott, T. Eck [et al.] // Stroke – 2004. – V. 35. – P. 2128-2133.
6. Broderick J. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality

- / J. Broderick, T. Brott, J. Duldner [et al.] // Stroke. – 1993. – V. 24. – P. 987-993.
7. Chen Y. Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in the brain exacerbates ischemic brain injury and is associated with recruitment of inflammatory cells / Y. Chen, JM. Hallenbeck, C. Ruetzler [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism – 2003. – V. 23. – P. 748–755.
8. Craig J. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome / J. Craig, CJ. Smith, CA Hedley [et al.] // BMC Neurology. – 2004. – V. 4. – P. 2.
9. Danton GH. Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke // GH. Danton, WD. Dietrich // Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. – 2003. – V. 62. – P. 127–136.
10. den Hertog HM. C-reactive protein in the very early phase of acute ischemic stroke: association with poor outcome and death / HM. den Hertog, JA. van Rossum, MA. van der Worp [et al.] // Journal of Neurology. – 2009. – V. 256 (12). – P. 2003–2008
11. Gill R. Human C-reactive protein increases cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in adult rats / R. Gill, JA. Kemp, C. Sabin [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism – 2004. – V. 24 (11). – P. 1214–1218.
12. Ginsberg M. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection: the 2002 Thomas Willis Lecture / M. Ginsberg // Stroke. – 2003. – V. 34. – P. 214–223.
13. Heinrich PC. Interleukin-6 and the acute phase response / PC. Heinrich, JV. Castell, T. Andus // Biochemical Journal. – 1990. – V. 265 (3). – P. 621 – 636.
14. Intiso D. Tumor necrosis factor alpha serum levels and inflammatory response in acute ischemic stroke patients / D. Intiso, MM. Zarrelli, G. Lagiola [et al.] // Neurological Sciences. – 2003. – V. 24 (6). – P. 390–396.
15. Kogure K. Inflammation of the brain after ischemia / K. Kogure, Y. Yamasaki, Y. Matsuo [et al.] // Acta Neurochirurgica Supplement. – 1996. – V. 66. – P. 40 –43.
16. Ormstad H. Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume / H. Ormstad, HC. Aass, N. Lund-Sørensen [et al.] // Journal of Neurology. – 2011. – V. 258 (4). – P. 677–685.
17. Terao S. Inflammatory and injury responses to ischemic stroke in obese mice / S. Terao, G. Yilmaz, K. Stokes [et al.] // Stroke. – 2008. – V. 39(3). – P. 943–950.
18. Waje-Andreassen U. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke / U. Waje-Andreassen, J. Krakenes, E. Ulvestad [et al.] // Acta Neurologica Scandinavica. – 2005. – V. 111. – P. 360–365.
19. World Health Organization: Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva 3–5 June 1997. Geneva, World Health Organization, 1998.
20. Zaremba J. Early TNF- $\alpha$  levels correlate with ischaemic stroke severity / J. Zaremba, J. Losy // Acta Neurologica Scandinavica. – 2001. – V. 104 (5). – P. 288–295.

## English version: PECULIARITIES OF POSTISCHEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AT ACUTE NON-LACUNAR HEMISPHERIC STROKES IN ABDOMINALLY OBESE PATIENTS\*

**Delva M.Yu., Lytvynenko N.V.**

Higher State educational if Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava

*We have studied the serum levels of the inflammatory interleukins, C-reactive protein, monocyte hemoattractant protein-1 in the 1<sup>st</sup> and 10<sup>th</sup> days after ischemic non-lacunar hemispheric strokes in patients with normal body weight and with abdominal obesity I-II class. Abdominally obese patients, in comparison with normal body weight patients, have enhanced postischemic inflammatory response during acute non-lacunar strokes (especially pronounced with infarcts volumes more than 20 cm<sup>3</sup>)– significant serum increase of C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , monocyte hemoattractant protein-1, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6. The above mentioned changes may be responsible for more severe clinical course during acute stroke period and insufficient functional recovery after non-lacunar strokes in abdominally obese patients.*

Key words: ischemic non-lacunar stroke, abdominal obesity, postischemic inflammatory response.

In recent years in scientific literature has been emerged a lot of scientific reports which prove the direct and significant influences of obesity on acute ischemic strokes course and outcome. In particular, in previous works we have demonstrated that abdominally obese patients I-II classes have significantly larger volumes of non-lacunar hemispheric stroke in comparison with normal weight patients [1]. Obese patients (especially with abdominal obesity (AO)) have a more severe stroke clinical course, slower regression of neurological symptoms, more frequent development of various complications and, consequently, longer hospital stay [4]. Moreover, abdominally obese patients with lacunar strokes have a worse late functional outcomes according to modified

Rankin scale (mRS) and worse a self-service according to Barthel index (BI) in comparison with normal weight patients [3].

Therefore, it's necessary to identify the pathophysiological mechanisms underlying the peculiarities of ischemic strokes in patients with AO.

In recent years great attention is drawn to cerebral post-ischemic immuno-inflammatory processes which are responsible for modifications of stroke clinical course and functional outcome. Necrotic core tissue is eliminated by cellular, humoral, and metabolic mechanisms, which are all part of the post-ischemic cerebral inflammatory reactions [15]. However, inadequate activation (in timing, space or level) of different inflammatory processes may

\* To cite this English version: Delva M.Yu., Lytvynenko N.V. Peculiarities of postischemic inflammatory response at acute non-lacunar hemispheric strokes in abdominally obese patients // Problemy ekologii ta medytsyny. – 2013. – Vol 17, № 1-2. – P. 60 -64.

lead to the local damaging effect which exacerbates post-ischemic secondary neuronal death [12]. We have identified that abdominally obese patient with relatively large non-lacunar infarcts (>20 cm<sup>3</sup>) have significantly enhanced systemic inflammatory response (in the form of peripheral leukocytosis, increased blood fibrinogen concentration, increased frequencies of hyperthermia) at 1st post-stroke day in comparison with normal weight patients with similar infarct's sizes [2]. In experiment with leptin-deficient mice (*ob/ob*) it has been demonstrated that obesity, as independent phenomenon, predisposes a mouse brain to enhanced inflammatory response after cerebral ischemia-reperfusion and significantly modifies and aggravates the mechanisms of post-ischemic cerebral lesions. And these pathological processes are independent of arterial hypertension, hyperglycemia, hypercholesterolemia etc [17].

In view of the above-mentioned, it's necessary to detail peculiarities of post-ischemic cerebral inflammatory response in abdominally obese patients with acute ischemic non-lacunar strokes.

Purpose of the study was to determine of post-ischemic inflammatory response features among patients with AO I-II class in the acute phase of ischemic non-lacunar hemispheric strokes.

### Materials and methods

In the study we have recruited subjects of both genders between the age of 56 and 65 years with acute ischemic non-lacunar (atherothrombotic and cardioembolic subtypes) hemispheric strokes. All patients were admitted to Poltava city hospital not later than 24 hours after stroke onset. Patients didn't have diabetes mellitus and severe co-morbidities that could influence of neurological and functional recovery (oncological diseases, convulsive syndrome, hematological diseases, cardiac,

liver, kidney and respiratory insufficiencies, progressive angina pectoris, acute myocardial infarction, vascular dementia, etc). All patients didn't have infectious or inflammatory diseases and didn't use anti-inflammatory drugs during 5 days before stroke onset. Moreover, patients didn't have acute neurological episodes (according to medical records) and didn't have neuroimaging signs of previously unrecognized non-lacunar strokes.

Patient's body weight was determined with mechanical weights during hospitalization. In severe cases, body weight was measured after patient improvement, or according to patient's relatives. Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters. Body weight categories were formed on the basis of BMI: normal body weight - BMI 20.0-24.9 kg/m<sup>2</sup>, obesity class I-II – BMI >30.0 kg/m<sup>2</sup>. Waist-to-hip ratio (WHR) was calculated as a measure of abdominal obesity. Waist circumference was measured with a soft tape midway between the lowest rib and the iliac crest. Hip circumference was measured over the widest part of the gluteal region. According to World Health Organization criteria, WHR >0.9 in men and >0.85 in women were denoted abdominal obesity [19].

Non-lacunar stroke subtype was verified by neuro-visualization. Cerebral lesion volume was estimated by calculating the approximate volume of an ellipsoid on CT scans or T-2 weighted MRI scans [3].

We examined two patients' groups – 28 patients with AO I-II classes and 28 normal body weight patients. It's known that intensity of post-stroke inflammatory response significantly depends on cerebral infarction volume [5]. Therefore, within each patient's group it has been formed two conditionally homogenous subgroups (14 patients in each one) with cerebral infarction volumes <20 cm<sup>3</sup> and >20 cm<sup>3</sup>.

Table 1  
Characteristics of cerebral infarction volumes

Patients groups		normal body weight		AO I-II class	
Cerebral infarction sizes, cm <sup>3</sup>		<20	>20	<20	>20
Minimal size, cm <sup>3</sup>		2,9	21,8	2,1	22,5
Maximal size, cm <sup>3</sup>		19,7	48,1	19,2	45,4
M±m, cm <sup>3</sup>		10,2±1,5	31,2±2,3	12,8±1,6	32,6±2,1

As table 1 demonstrates, it has been formed relatively identical groups of patients due to cerebral infarction sizes.

Table 2  
Characteristics of non-lacunar stroke subtypes

Patients groups		normal body weight		AO I-II class	
Cerebral infarction sizes, cm <sup>3</sup>		<20	>20	<20	>20
Stroke subtype	atherothrombotic	9	6	7	6
	cardioembolic	5	8	7	8
Totally		14	14	14	14

In hospital stroke patients received uniform therapy (antiplatelet drugs for atherothrombotic stroke, anticoagulant drugs for cardioembolic stroke, hypotensive, metabolic, nootropic drugs, etc), physiotherapy, and massage.

Venous blood samples were collected on the admission day and at 10<sup>th</sup> day from the antecubital vein in fasting state. The blood samples were centrifugated to obtain serum, which was rapidly frozen at -30° C for subsequent analysis. We used ELISA method for assessing serum concentration of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) («Vector-Best», Russia), C-reactive protein (CRP) («Chema», Russia), according to manufacturers' instructions.

Statistical analysis was performed using the statistical package Statistica 6.0 (StatSoft). Data is shown as mean (M), standard error of mean (m), probability value (p). P-value was determined by unpaired Students t test. P-value less 0,05 was taken to indicate statistical significance.

### Results and discussion

Table 3 shows direct relationships between cerebral infarction volume and plasma CRP elevation during whole acute stroke period regardless of body weight category. At acute stroke CRP blood concentration directly and significantly correlates with cerebral infarction volumes (r=0,47; p=0,005) [16]. However, even with the

similar cerebral lesion volumes, abdominally obese patients have significantly increasing serum CRP at 1<sup>st</sup> and 10<sup>th</sup> post-stroke days in comparison with normal body weight patients. Possible in patients with AO, beside the volume of cerebral infarction, there are other predictors of inflammatory response intensity associated with AO (including pro-inflammatory phenotype). However, CRP

itself can directly exacerbate ischemic tissue damage in conditions of impaired blood-brain barrier due to stroke (there are experimental data that intravenous administration of exogenous CRP follows with increasing cerebral infarction size in rats) [11].

Table 3  
CRP blood concentration (M±m), mg/l

Patients groups		normal body weight		AO I-II class	
Cerebral infarction sizes, cm <sup>3</sup>		<20	>20	<20	>20
Day after stroke	1 <sup>st</sup>	16,7±2,0	32,3*±3,3	29,8●±3,6	42,2*●±3,1
	10 <sup>th</sup>	17,7±2,5	24,7*±2,1	32,7●±3,1	33,4●±2,3

\* - difference is significant ( $p<0.05$ ) in comparison with patients of identical body weight category with cerebral infarction volumes <20 cm<sup>3</sup>.

● - difference is significant ( $p<0.05$ ) in comparison with normal body weight patients with the similar cerebral lesion volumes.

However, regardless of the cause-effect relationships, high CRP levels at acute stroke is independently associated with high NIHSS values during hospital stay and adverse functional outcome in 3 months after stroke accord-

ing to mRS [8, 10]. Increased CRP blood levels in acute stroke also may be due to infectious complications, but in such cases CRP starts to elevate at a later date and follows with clinical signs of infection [5].

Table 4  
TNF-α blood concentration (M±m), pg/ml

Patients groups		normal body weight		AO I-II class	
Cerebral infarction sizes, cm <sup>3</sup>		<20	>20	<20	>20
Day after stroke	1 <sup>st</sup>	17,9±4,3	20,7±4,1	31,7±7,1	93,4*●±25,2
	10 <sup>th</sup>	8,1±1,3	11,0±1,5	15,3●±2,4	30,9*●±5,6

\* - difference is significant ( $p<0.05$ ) in comparison with patients of identical body weight category with cerebral infarction volumes <20 cm<sup>3</sup>.

● - difference is significant ( $p<0.05$ ) in comparison with normal body weight patients with the similar cerebral lesion volumes.

Table 4 shows that abdominally obese patients have direct correlations between cerebral lesion volumes and the rates of serum CRP elevation, whereas under conditions of normal body weight this pattern is not found. In scientific literature there are different observation about relations between changes of TNF-α and cerebral infarction volume. There is report that serum TNF-α concentration in the first 24 hours after stroke was significantly correlated with the clinical severity of the disease and late outcome according to BI [20]. On the hand, it has been not detected any correlations between serum TNF-α levels and cerebral infarction sizes as well as clinical stroke severity on admission, thus authors assumed that serum TNF-α level is precise marker of the inflammatory re-

sponse intensity to the cerebral lesion that doesn't depend on the cerebral lesion sizes [14]. In addition, abdominally obese patients I-II classes with larger strokes (> 20 cm<sup>3</sup>) have significantly increased levels of TNF-α at 1<sup>st</sup> as well at 10<sup>th</sup> day after stroke in comparison with a normal body weight patient. This phenomenon may also reflect the enhanced post-ischemic inflammatory response associated with AO. As known, TNF-α is an important factor of post-ischemic inflammatory reactions. TNF-α directly induces the expression of adhesion molecules by glial and endothelial cells, it is involved in the blood-brain barrier impairment; it increases neutrophil infiltration of cerebral parenchyma, etc [9].

Table 5  
MCP-1 blood concentration (M±m), pg/ml

Patients groups		normal body weight		AO I-II class	
Cerebral infarction sizes, cm <sup>3</sup>		<20	>20	<20	>20
Day after stroke	1 <sup>st</sup>	173,5±13,0	179,4±11,7	231,4±30,0	371,4*●±58,2
	10 <sup>th</sup>	216,3±19,9	226,1±22,4	218,3±24,3	254,2±39,3

\* - difference is significant ( $p<0.05$ ) in comparison with patients of identical body weight category with cerebral infarction volumes <20 cm<sup>3</sup>.

● - difference is significant ( $p<0.05$ ) in comparison with normal body weight patients with the similar cerebral lesion volumes.

Table 5 shows that only in patients with AO I-II classes and with larger cerebral infarction sizes (> 20 cm<sup>3</sup>) MCP-1 serum level is significantly increased. Perhaps this phenomenon is due to the necessity for some «critical» cerebral lesions volume for significant cellular activation of the post-ischemic inflammatory response. In particular, in previous studies we have shown that patients with AO I-II classes and relatively large cerebral infarction lesions (> 20 cm<sup>3</sup>) have significantly higher leukocytosis at 1<sup>st</sup> post-stroke day in comparison with normal body weight patients [2]. MCP-1 is one of the major chemokine that regulates cellular component of post-ischemic inflammatory response through stimulation of leukocytes (mainly monocytes) infiltration in brain paren-

chyma [7]. It has been demonstrated that leptin deficient obese mice, compared with wild-type mice, have significantly elevated MCP-1 blood level as well as significantly larger increases in leukocyte and platelet adhesion, blood-brain barrier permeability, water content, and infarct volume after middle cerebral artery occlusion-reperfusion. And, that is very important, immunoneutralization of MCP-1 reduced infarct volume in obese mice [17]. Because brain tissue level of MCP-1 was similar in post-ischemic ob/ob mice compared with wild-type mice, it is unlikely that the higher plasma level was derived from the damaged brain. However, it is possible that the higher plasma MCP-1 concentration in ob/ob mice was derived from the expanded pool of adipose tissue [17].



Table 6  
IL-1 $\beta$  blood concentration (M $\pm$ m), pg/ml

Patients groups		normal body weight		AO I-II class	
Cerebral infarction sizes, cm <sup>3</sup>		<20	>20	<20	>20
Day after stroke	1 <sup>st</sup>	1,5 $\pm$ 0,5	1,8 $\pm$ 0,6	2,4 $\pm$ 0,7	68,9* $\pm$ 25,8
	10 <sup>th</sup>	1,0 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,8	3,0 $\pm$ 0,7

\* - difference is significant ( $p < 0.05$ ) in comparison with patients of identical body weight category with cerebral infarction volumes <20 cm<sup>3</sup>.

• - difference is significant ( $p < 0.05$ ) in comparison with normal body weight patients with the similar cerebral lesion volumes.

Table 6 shows that patients with AO I-II classes and volumes of cerebral lesions larger than 20 cm<sup>3</sup> have dramatically increasing of IL-1 $\beta$  serum level at 1<sup>st</sup> post-stroke day with a subsequent significant decreasing at the 10th day. This phenomenon may reflect a hyperactivation of post-immuno-inflammatory processes in abnormally obese patients with certain cerebral lesions

sizes. It's considered that IL-1 $\beta$  has a lot of functions in post-ischemic cerebral inflammatory reactions, including induction of IL-6 synthesis by resident and circulating cells, induction of adhesion molecules' synthesis by endothelial cells, activation of neutrophilic infiltration in brain tissue [9].

Table 7  
IL-6 blood concentration (M $\pm$ m), pg/ml

Patients groups		normal body weight		AO I-II class	
Cerebral infarction sizes, cm <sup>3</sup>		<20	>20	<20	>20
Day after stroke	1 <sup>st</sup>	24,5 $\pm$ 12,5	39,4 $\pm$ 12,4	72,2* $\pm$ 14,4	165,2* $\pm$ 35,1
	10 <sup>th</sup>	8,5 $\pm$ 3,0	6,2 $\pm$ 2,4	61,9* $\pm$ 14,5	100,1* $\pm$ 31,1

\* - difference is significant ( $p < 0.05$ ) in comparison with patients of identical body weight category with cerebral infarction volumes <20 cm<sup>3</sup>.

• - difference is significant ( $p < 0.05$ ) in comparison with normal body weight patients with the similar cerebral lesion volumes.

Table 7 shows that under conditions of the similar infarction volumes, abnormally obese patients have significantly elevated serum IL-6 level at 1<sup>st</sup> day after stroke as well at 10<sup>th</sup> day, compared with normal body weight patients. IL-6 – is a key regulator of post-ischemic inflammatory response. It is an endogenous pyretic that stimulates expression of acute phase proteins in the liver (CRP, fibrinogen, etc.) [13]. High serum IL-6 concentration at the first post-stroke days is associated with secondary post-ischemic cerebral lesions and is independent adverse prognostic marker of disease severity and long-term functional outcome according to mRS [8, 18]. On the analogy of MCP-1, leptin deficient obese mice, compared with wild-type mice, have significantly elevated serum IL-6 after ischemic stroke [17]. Because brain tissue level of IL-6 was decreased in post-ischemic ob/ob mice compared with wild-type mice, authors suggested that under stroke conditions just adipose tissue is a major source of serum IL-6 [17].

So, abnormally obese patients compared with normal body weight ones have enhanced post-ischemic inflammatory response (especially pronounced in cases of larger infarctions volume) at acute non-lacunar strokes. This peculiarity may be responsible for more severe acute non-lacunar strokes and worse late functional outcomes in patients with AO I-II classes.

### Conclusions

1. Patients with AO I-II classes compared with normal body weight ones have enhanced post-ischemic inflammatory response (especially pronounced in cases of larger infarctions volume) at acute non-lacunar strokes.

2. The enhanced post-ischemic inflammatory response may be responsible for more severe acute non-lacunar strokes and worse late functional outcomes in patients with AO I-II classes.

### References

1. Del'va M.Yu. Neyrovizualizatsiyni morfometrichni charakteristiki golovnoho mozku v gostromu periodi ishemichnich insultiv v osib z ozhirinnyam / M.Yu. Del'va, N.V. Litvinenko, N.S. Pilipenko [ta insh.] // Visnik problem biologii ta medizini. – 2011. – Vip.2 t.1. – S. 117-119.

2. Del'va M.Yu. Osoblivosti sistemnoi zapal'noi vidpovidi pri ishemichnich gemisferal'nich insultach v osib z ozhirinnyam / M.Yu. Del'va, N.V. Litvinenko // Ukrain'skiy medichniy al'manach. – 2012. – T.15, №5. – S. 394-396
3. Litvinenko N.V. Dinamika funktsional'nogo vidnovlennya pri ishemichnich nelakunarnich insultach v karotidnomu baseyni u osib z ozhirinnyam / N.V. Litvinenko, M.Yu. Del'va // Perspektivi medizini ta biologii. – 2012. – T.IV, №1. – S. 152-156.
4. Litvinenko N.V. Kliniko-neyrovizualizatsiyni charakteristiki gostrogo periodu nelakunarnich gemisferal'nich insultiv u osib z ozhirinnyam / N.V. Litvinenko, M.Yu. Del'va, I.I. Del'va // Aktual'ni problemi suchasnoi medizini: Visnik Ukraïns'koi medichnoi stomatologichnoi akademii. – 2011. – T. 11, vip. 4 (36), ch. 1. – S. 55-58
5. Audebert H. Systemic inflammatory response depends on initial stroke severity but is attenuated by successful thrombolysis / H. Audebert, M. Rott, T. Eck [et al.] // Stroke – 2004. – V. 35. – P. 2128-2133.
6. Broderick J. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality / J. Broderick, T. Brott, J. Duldner [et al.] // Stroke. – 1993. – V. 24. – P. 987-993.
7. Chen Y. Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in the brain exacerbates ischemic brain injury and is associated with recruitment of inflammatory cells / Y. Chen, JM. Hallenbeck, C. Ruetzler [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism – 2003. – V. 23. – V. 748-755.
8. Craig J. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome / J. Craig, CJ. Smith, CA Hedley [et al.] // BMC Neurology. – 2004. – V. 4. – P. 2.
9. Danton GH. Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke // GH. Danton, WD. Dietrich // Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. – 2003. – V. 62. – P. 127-136.
10. den Hertog HM. C-reactive protein in the very early phase of acute ischemic stroke: association with poor outcome and death / HM. den Hertog, JA. van Rossum, MA. van der Worp [et al.] // Journal of Neurology. – 2009. – V. 256 (12). – P. 2003-2008
11. Gill R. Human C-reactive protein increases cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in adult rats / R. Gill, JA. Kemp, C. Sabin [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism – 2004. – V. 24 (11). – P. 1214-1218.
12. Ginsberg M. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection:

- the 2002 Thomas Willis Lecture / M. Ginsberg // Stroke. – 2003. – V. 34. – P. 214–223.
13. Heinrich PC. Interleukin-6 and the acute phase response / PC. Heinrich, JV. Castell, T. Andus // Biochemical Journal. – 1990. – V. 265 (3). – P. 621 – 636.
14. Intiso D. Tumor necrosis factor alpha serum levels and inflammatory response in acute ischemic stroke patients / D. Intiso, MM. Zarrelli, G. Lagioia [et al.] // Neurological Sciences. – 2003. – V. 24 (6). – P. 390–396.
15. Kogure K. Inflammation of the brain after ischemia / K. Kogure, Y. Yamasaki, Y. Matsuo [et al.] // Acta Neurochirurgica Supplement. – 1996. – V. 66. – P. 40–43.
16. Ormstad H. Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume / H. Ormstad, HC. Aass, N. Lund-Sørensen [et al.] // Journal of Neurology. – 2011. – V. 258 (4). – P. 677–685.
17. Terao S. Inflammatory and injury responses to ischemic stroke in obese mice / S. Terao, G. Yilmaz, K. Stokes [et al.] // Stroke. – 2008. – V. 39(3). – P. 943–950.
18. Waje-Andreassen U. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke / U. Waje-Andreassen, J. Krakenes, E. Ulvestad [et al.] // Acta Neurologica Scandinavica. – 2005. – V. 111. – P. 360–365.
19. World Health Organization: Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva 3–5 June 1997. Geneva, World Health Organization, 1998.
20. Zaremba J. Early TNF- $\alpha$  levels correlate with ischaemic stroke severity / J. Zaremba, J. Losy // Acta Neurologica Scandinavica. – 2001. – V. 104 (5). – P. 288–295.

*Матеріал надійшов до редакції 11.01.2013 р.*

© Дудченко М.А.  
УДК 616.36/366-002-08

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА С РЕАКТИВНЫМ ГЕПАТИТОМ И МЕТОДЫ ИХ ЛЕЧЕНИЯ\*

Дудченко М.А.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»

*Дослідженням 42 хворих на калькульозний холецистит встановлено, що у осіб (73,8%), які лікувалися, розвиток неспецифічного реактивного гепатиту є закономірним патологічним процесом. Своєчасне хірургічне і консервативне лікування хворих на калькульозний холецистит в поєднанні з реактивним гепатитом, завдяки регенеративним здібностям гепатоцитів, сприяє можливості виздоровлення від цих захворювань.*

Ключові слова: холецистит, гепатит, лікування.

Печень и желчный пузырь являются единой системой желчеобразования и выделения желчи с организма [4]. Если печень в физиологическом отношении представляет собой «биохимическую лабораторию», где происходят метаболические и обезвреживающие процессы, конечным продуктом которых является желчь, обеспечивающая нормальную жизнедеятельность организма, то желчный пузырь, являясь резервуарным органом, своей ритмической деятельностью обеспечивает кишечник желчью, участвующую в пищеварении [1, 2]. Они взаимосвязанные и взаимозависимые своей генетической особенностью и саморегуляцией.

Холестаз и камни в желчной системе приводят к асептическому или инфекционному воспалительному процессу в желчном пузыре [3]. Продукты воспаления, токсины, инфекция при нарушении оттока желчи в двенадцатиперстную кишку легко проникают по желчным протокам в печеночные ходы долек, повреждая гепатоциты. Дегенерирующие клетки становятся аутоантигенами с последующим развитием аутоиммунного воспаления, образуя неспецифический реактивный гепатит [3, 6].

Поскольку реактивный гепатит у больных калькулезным холециститом протекает скрытно, а проявления как острого так и хронического калькулезного холецистита в стадии обострения бывают выраженными, то внимание больного и врача, обычно в связи с болевым синдромом, сосредотачиваются на патологии желчного пузыря, лечение которого завершаются общепризнанным хирургическим методом – холецистэктомией [5]. Латентно текущий реактивный гепатит прогрессирует и только тогда, когда уже присоединяются цирролитические изменения с клиническими проявлениями больной вынужден обращаться к врачу. В этот период лечение такого больного весьма затруднительное.

Вопросу калькулезного холецистита и реактивного гепатита придается весьма малое значение, в то же время среди населения желчекаменная болезнь, а с ней холециститы и реактивные гепатиты, переходя-

щие в цирроз печени, прогрессируют. Растет потеря трудоспособности, инвалидность и смертность.

Цель работы – изучить особенности клинического течения калькулезного холецистита с реактивным гепатитом и обосновать методы их лечения.

### Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 42 больных в возрасте от 28 до 60 лет с длительностью заболевания до 7 лет. Мужчин было 16, женщин – 26. Почти все больные доставлены в клинику хирургии №1 УМСА машиной скорой помощи с диагнозом «острый живот». Больным в полном объеме проведено клиническое, лабораторное, биохимическое и инструментальное обследование. Установлено острый калькулезный холецистит у 21 чел., хронический калькулезный холецистит в стадии обострения у 14 чел., в стадии ремиссии – у 7 чел. Всем больным проведена с предоперационной подготовкой холецистэктомия.

Лечение неспецифического реактивного гепатита проводили с помощью разработанного нами и принятого для рассмотрения на патент «Способ лечения цирроза печени», содержащего смесь из Д-фруктазы, рибоксина, эссенциале, мексидола, преднизолона для внутривенного введения и приема внутрь гепона с лазерным облучением крови.

### Результаты и их обсуждение

У всех больных описываемой группы в анамнезе и при обследовании отсутствовали какие-либо указания и признаки наличия и перенесенных в прошлом вирусный гепатит. Чаще всего острый и хронический холецистит и сопровождаемый их неспецифический реактивный гепатит (у 73,8% больных) выявлен в возрасте 40-60 лет. Чем чаще рецидивировал хронический холецистит, тем сильнее поражалась печень. У 89,6% больных выявлены и другие заболевания пищеварительной системы: хронический гастродуоденит у 61,9% больных, хронический колит – у 54,7%, дуоденальная язва – у 14,3%, хронический панкреатит – у 27,6% больных, некоторые больные имели по 2-3 сопутствующих заболеваний.

\* Цитування при атестації кадрів: Дудченко М.А. Клинические особенности течения калькулезного холецистита с реактивным гепатитом и методы их лечения // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 65–66.

Наиболее постоянным был болевой синдром. У всех больных отмечались боли в правом подреберье. У  $\frac{3}{4}$  больных наряду с болями в правом подреберье были боли в эпигастриальной области. У половины больных боли иррадиировали в правую половину грудной клетки. Боли были чаще тупые, ноющие, почти постоянные. Чувство тяжести и распирания в правом подреберье имели 94,1% больных. Острые боли, напоминающие желчную колику, имели половина больных с острым холециститом. У  $\frac{1}{3}$  больных с хроническим холециститом в стадии обострения. Причиной появления или усиления болей в правом подреберье, как и диспепсические расстройства, в большинстве случаев являлись нарушением режима питания и погрешности в диете. Довольно часто (39,6%) причиной усиления болей было нервное напряжение.

Многие больные жаловались на неприятные ощущения в области сердца (49,6%) и другие различного характера боли (28,6%), а иногда и на нарушение ритма сердца.

У всех больных с помощью УЗИ, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии установлено наличие конкрементов в желчном пузыре.

Наиболее важным в диагностике хронического неспецифического реактивного гепатита у больных холециститом является пальпаторное и с помощью перкуссии исследование печени. У всех больных с острым и обострением хронического калькулезного холецистита выявлена умеренная гепатомегалия, у больных с хроническим калькулезным холециститом в стадии ремиссии умеренное увеличение печени обнаружено у  $\frac{1}{3}$  случаев.

У  $\frac{2}{3}$  больных печень выступала из правого подреберья. Почти всегда отмечалась ее выраженная болезненность при пальпации. У 36,9% больных орган был уплотнен. Плотноватая консистенция и более выраженная болезненность печени чаще определялась в зоне проекции желчного пузыря с положительными симптомами его патологии.

При лабораторном исследовании постоянно выявлялись признаки воспалительного заболевания в организме. У 82,4% больных наблюдался умеренный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево и увеличением СОЭ у  $\frac{2}{3}$  больных. Почти у половины наблюдаемых больных определялась гиперпротеинемия (более 86 г/л). Средняя концентрация белка в сыворотке крови составляла  $87 \pm 6,8$  г/л. У 62,7% исследуемых больных концентрации фибриногена была 4,1 г/л и составляла  $5,8 \pm 1,8$  г/л. У 84,9% больных оказывалась положительной та или другая осадочная проба (тимоловая и др.), подтверждающие диспротеинемия у них. Выявлены признаки целостности мембран гепатоцитов по повышению активности аминотрансферазы (у 57,8%) и аспартатаминотрансферазы (у 39,2%). Повышение активности этих ферментов обычно было умеренным. О холестазах свидетельствуют активность щелочной фосфатазы, которая была у 83,2% больных выше 6 ЕД и составляла  $6,8 \pm 1,8$  ЕД. Умеренная преходящая гипербилирубинемия была у 32,3% больных, больше за счет прямой или связанной реакции.

УЗИ и компьютерная томография выявляли диффузные изменения в печени, подтверждающие воспалительный их характер.

Выявленные изменения в печени при остром и хроническом калькулезном холецистите повторяют патологию у больных хроническим калькулезным холециститом в стадии ремиссии только с меньшей активностью и выраженностью.

Следовательно, острый и хронический калькулезный холецистит вовлекают в патологический процесс печень с развитием неспецифического реактивного гепатита.

В результате проведенной холецистэктомии и консервативной терапии к третьему дню состояние больных значительно улучшилось. Исчезли боли и диспепсические явления, нормализовалась температура, восстановился аппетит, улучшилось самочувствие, физическая активность. К 7-му дню больные чувствовали себя практически здоровыми, нормализовались показатели патологии крови, печень возвратилась к нормальным показателям у большей половины больных. К 10-му дню все лечившиеся выписаны со стационара с оценкой значительного улучшения и рекомендацией: щадящий режим питания (диета 5), внутренний прием но-шпы, лосека, пангрола, берлитиона, триовита, преднизолона (5 мг). В дальнейшем санаторно-курортное лечение.

Таким образом, желчекаменная болезнь с калькулезным холециститом в большинстве случаев сопровождается неспецифическим реактивным гепатитом. Чем длительнее холелитиаз и тяжелое его проявление, тем больше происходит повреждение печени, что требует раннего хирургического лечения и целенаправленной консервативной терапии.

### Выводы

1. У больных калькулезным холециститом развитие неспецифического реактивного гепатита является закономерным патологическим процессом, что всегда надо иметь в виду при лечении таких больных.

2. При своевременном хирургическом и консервативном лечении больных калькулезным и бескаменным холециститом в сочетании с реактивным гепатитом, регенеративные свойства гепатоцитов создают реальную возможность выздоровления от этих заболеваний.

### Перспектива дальнейших исследований

Учитывая профессиональные возможности и регенеративные свойства гепатоцитов, имеется возможность разрабатывать более эффективные методы хирургического и консервативного лечения больных холелитиазом и холециститом, сочетающихся с неспецифическим реактивным гепатитом.

### Литература

1. Дигтярева И.И., Скрипник И.Н. Клиническая гастроэнтерология / И.И.Дегтярева, И.М.Скрипник. – М.: МИЛ, 2004. – 613с.
2. Дудченко М.О. Цироз печінки / М.О.Дудченко. – Полтава, «Дивосвіт», 2004. – 130с.
3. Дудченко М.А. Холецистит / М.А.Дудченко. – Полтава, «Полтавський літератор», 2011. – 147с.
4. Генрих Лиір. Важная триада: печень, желчные пути, поджелудочная. Перевод с немецкого Т.Ф.Корчагиной / Генрих Лиір. – М., «Уникум пресс», 2003 – 468 с.
5. Нечитайло М.Е. Минимально инвазивная хирургия патологии желчных протоков / М.Е.Нечитайло, В.В.Грубник, П.В.Огородников. – К., «Здоров'я», 2005. – 442с.
6. Williams O.L., Vellacot K.D. Selective operative cholangiography and perioperative emlo-hopie retrograde cholangiopancreatography (ERCP) during laparoscopic cholecystectomy 1 viable option for choledocholithiasis /



## English version: CLINICAL FEATURES OF CALCULOUS CHOLECYSTITIS REACTIVE HEPATITIS AND METHODS OF TREATMENT\*

**Dudchenko M. A.**

Higher State educational if Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava

*The research were made on 42 patients with calculous cholecystitis. It were defined by the research that 73,8% of patients that were receiving treatment, had development of nonspecific reactive hepatitis as a natural pathological process. Timely surgical and conservative treatment of patients with calculous cholecystitis combined with reactive hepatitis, owing to the regenerative features of hepatocytes, creates the real possibility of recovery from this diseases.*

Keywords: cholecystitis, hepatitis, treatment.

The liver and gallbladder are a uniform system of bile flow and bile from the body [4]. If the liver in physiological terms is a "biochemical laboratory" where there are metabolic and neutralizing processes, which is the end product of bile, ensuring the normal functioning of the body, the gallbladder, as the body of the reservoir, its rhythmic activity provides the intestine bile that is involved in digestion [1 2]. They are inter-related and inter-dependent feature of the genetic and self-regulation.

Cholestasis and biliary stones in the system lead to infection or aseptic inflammatory process in the gallbladder [3]. Products of inflammation, toxins, infection in violation of the outflow of bile into the duodenum easily penetrate on bile ducts in the liver lobules moves, damaging hepatocytes. Degenerating cells become autoantigens and the subsequent development of autoimmune inflammation, forming a non-specific reactive hepatitis [3, 6].

Since reactive hepatitis in patients with calculous cholecystitis occurs in secret, and the manifestations of both acute and chronic calculous cholecystitis in the acute stage are expressed, the attention of the patient and the doctor, usually in connection with the pain, focus on the pathology of the gall bladder, the treatment is completed generally accepted surgical technique - cholecystectomy [5]. Latent current reactive hepatitis and progresses only when already joined tsirroliticheskie changes with clinical manifestations of the patient has to go to the doctor. During this period, the treatment of such patients is very difficult.

The issue of calculous cholecystitis and reactive hepatitis is considered very small value, at the same time the population cholelithiasis and cholecystitis with her and reactive hepatitis, cirrhosis of the liver in passing, are progressing. There is a growing incapacity, disability and mortality.

Purpose - to examine the clinical features of calculous cholecystitis with reactive hepatitis and justify their treatment.

### Material and methods

The study was conducted on 42 patients aged 28 to 60 years, with disease duration of 7 years. Men was 16, women - 26. Almost all patients taken to surgery clinic number 1 YMCA ambulance with a diagnosis of "acute abdomen". Patients in full a clinical, laboratory, biochemical and instrumental examination. Established acute calculous cholecystitis in 21 people., Chronic calculous cholecystitis in the acute stage at 14 people., In remission - in 7 people. All patients underwent preoperative preparation with cholecystectomy.

Treatment nonspecific reactive hepatitis performed pomoschyu developed world and received a patent for consideration "method for treating liver cirrhosis," comprising a mixture of D-fruktazy, riboksina, essentsiale, mexidol, prednisolone intravenous and oral Gepon laser irradiation of blood.

### Results and discussion

All patients described a history of the group and in the survey, there were no signs and symptoms of the presence and migrated in the past viral hepatitis. Most often, acute and chronic cholecystitis, followed by their non-specific reactive hepatitis (in 73.8% of patients) was observed in the age of 40-60 years. The more frequently recurred chronic cholecystitis, the more attacks the liver. In 89.6% of patients had other diseases of the digestive system: chronic gastro in 61.9% of patients, chronic colitis - at 54.7%, duodenal ulcer - in 14.3%, chronic pancreatitis - in 27.6% of patients. Some patients had 2-3 comorbidities.

The most pain was constant. All patients had pain in the right upper quadrant. At ¾ of patients, along with pain in the right upper quadrant were epigastric pain. Half of the patients the pain radiate to the right side of the chest. The pain was often dull, aching, almost constant. A feeling of heaviness and fullness in the right upper quadrant had 94.1% of patients. Acute pain resembling biliary colic, had half of the patients with acute cholecystitis. In one third of patients with chronic cholecystitis in the acute stage. The cause of the gain or pain in the right upper quadrant, as dyspepsia, in most cases, a violation of diet

\* To cite this English version: Dudchenko M. A. Clinical features of calculous cholecystitis reactive hepatitis and methods of treatment // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2013. - Vol 17, № 1-2. - P. 67 -68.

and errors in diet. Quite often (39.6%) led to greater pain was stress.

Many patients complained of discomfort in the area of the heart (49.6%), and other various kinds of pain (28.6%), and sometimes on rhythm disturbance of the heart.

In all patients with ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging revealed the presence of stones in the gallbladder.

Most important in the diagnosis of chronic nonspecific reactive hepatitis patients is cholecystitis by palpation and percussion of the liver. All patients with acute and acute exacerbation of chronic calculous cholecystitis revealed mild hepatomegaly in patients with chronic calculous cholecystitis in remission moderate increase in liver was detected in one third of cases.

In two thirds of patients with liver appeared right hypochondrium. Almost always marked her severe pain on palpation. In 36.9% of the patients body was sealed. Plotnovata more consistency and soreness of the liver often determined in the projection of the gall bladder with positive symptoms of his disease.

In a laboratory study, constantly revealed signs of inflammatory disease in the body. In 82.4% of patients experienced moderate neutrophilic leukocytosis with a left shift and increased erythrocyte sedimentation rate in two thirds of patients. Almost half of the patients was determined by the observed hyperproteinemia (more than 86 g / l). The average protein concentration in the serum was  $87 \pm 6,8$  g / l. At 62.7% of patients studied fibrinogen concentration was 4.1 g / l and was  $5,8 \pm 1,8$  g / l. In 84.9% of the patients has a positive one or the other sediment samples (thymol, etc.) confirming Dysproteinemia them. The signs of the integrity of the hepatocyte membrane to improve the activity of aminotransferases (at 57.8%) and aspartate aminotransferase (at 39.2%). Increased activity of these enzymes were usually mild. About cholestasis indicate the activity of alkaline phosphatase, which was at 83.2% of patients above 6 IU and was  $6,8 \pm 1,8$  units. Mild transient hyperbilirubinemia was at 32.3% of patients, more due to the direct or related reactions.

Ultrasonography and computed tomography revealed diffuse changes in the liver, confirming their inflammatory nature.

The detected changes in the liver in acute and chronic calculous cholecystitis repeat pathology in patients with chronic calculous cholecystitis in remission but with less activity and severity.

Therefore, acute and chronic calculous cholecystitis involve in the pathological process of the liver with the development of non-specific reactive hepatitis.

As a result of cholecystectomy and conservative treatment on the third day condition of the patients im-

proved significantly. No pain and dyspeptic symptoms, the temperature returned to normal, recovered appetite, improved health, physical activity. By the 7th day of the patients felt almost healthy, returned to normal blood disease, liver returned to normal performance in more than half of the patients. By the 10th day all lechivshiesya discharged from the hospital with the assessment of significant improvements and recommendation: sparing diet (diet 5), the internal reception shpy, Loseke, pangrola, Valium, triovita, prednisolone (5 mg). In the future, a spa treatment.

Thus, cholelithiasis with calculous cholecystitis in most cases accompanied by a non-specific reactive hepatitis. The longer cholelithiasis and severe manifestation of it, the greater the damage to the liver occurs that requires early surgical treatment and a focused conservative therapy.

### Findings

1. In patients with calculous cholecystitis development of non-specific reactive hepatitis is a natural disease process that should always be kept in mind when treating such patients.

2. With timely surgical and conservative treatment of patients with calculous and acalculous cholecystitis in combination with reactive hepatitis, the regenerative properties of hepatocytes are a real possibility of recovery from the disease.

The prospect of further research. Given the professional opportunities and regenerative properties of hepatocytes, it is possible to develop more effective methods of surgical and conservative treatment of patients with cholelithiasis and cholecystitis, combined with nonspecific reactive hepatitis.

### References

1. Digtyareva I. I., Skrypnik I. N. Klinicheskaya gastroenterologiya / I. I. Degtyareva, I. M. Skripnik. – M.: MIL, 2004. – 613 s.
2. Dudchenko M.O. Ziroz pechinki / M.O.Dudchenko. – Poltava, «Divosvit», 2004. – 130s.
3. Dudchenko M.A. Cholezystit / M.A.Dudchenko. – Poltava, «Poltavs'kiy literator», 2011. – 147s.
4. Genrich Liir. Vazhnaya triada: pechen', zhelchnye puti, podzheludochnaya. Perevod s nemezkogo T.F.Korchaginoy / Genrich Liir. – M., «Unikum press», 2003 – 468 s.
5. Nechitaylo M.E. Minimal'no invazivnaya chirurgiya patologii zhelchnykh protokov / M.E.Nechitaylo, V.V.Grubnik, P.V.Ogorodnikov. – K., «Zdorov'ya», 2005. – 442s.
6. Williams O.L., Vellacot K.D. Selective operative cholangiography and perioperative emlo-hopie retrograde cholangiopancreatography (ERCP) during laparoscopic cholecystectomy 1 viable option for choledocholithiasis / O.L.Williams, K.D.Vellacot // Surg. Endosc. – 2002. – Vol.16. - №3. – P.465-467.

*Матеріал надійшов до редакції 25.10.2012 р.*

## МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Старченко И.И.  
УДК 611.013.395

### СТРУКТУРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ДЕНТИНА В ЗАЧАТКАХ МОЛОЧНЫХ ЗУБОВ ЧЕЛОВЕКА НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ГИСТОГЕНЕЗА ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ\*

Старченко И.И.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

*У роботі вивчався процес утворення дентину в зачатках молочних різців на 10-16 тижнях внутрішньоутробного розвитку. Встановлено, що на 10-12 тижнях внутрішньоутробного розвитку в зачатках молочних різців відбувається диференціювання мезенхімних клітин зубного сосочка в дентінобласти і починається утворення первинного предентину, який росташований між шаром предентінобластів і внутрішнім епітелієм емалевого органу. На 14-16 тижнях внутрішньоутробного розвитку в зачатках молочних різців спостерігається перетворення предентину в дозріваючий дентин.*

Ключові слова: розвиток зуба, предентин, дентінобласти.

#### Введение

В настоящее время в литературе довольно обстоятельно изложены вопросы, касающиеся формирования твёрдых тканей в зачатках молочных зубов человека и ряда экспериментальных животных [1, 2, 7]. По мнению большинства исследователей [1, 2, 5] процесс дентиногенеза начинается в молочных зубах человека в конце четвёртого месяца внутриутробного развития, с дифференцировки периферических клеток зубного сосочка в одонтобласты, которые собственно и начинают продуцировать дентин. В тоже время, самые начальные этапы образования дентина в доступной литературе освещены недостаточно [5, 6, 7].

Целью работы было изучение процесса формирования дентина в коронковой части зачатков молочных резцов на 10-16 неделях внутриутробного развития человека.

#### Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлись зачатки верхних и нижних молочных резцов плодов человека в период от 10 до 16 недель внутриутробного развития, которые были получены после искусственного прерывания беременности по социальным и медицинским показаниям. Забор материала проводили с учётом рекомендаций по взятию материала для мор-

фологических исследований. Весь материал был разделён на две группы, в зависимости от срока гестации: ранний соответствовал 10-12 неделям внутриутробного развития (11 наблюдений), более поздний – 14-16 неделям (15 наблюдений).

После фиксации в нейтральном формалине, из тотальных препаратов верхних и нижних челюстей изготовляли эпоксидные шлифы, содержащие зачатки молочных резцов по специально разработанной нами методике [4].

#### Результаты и их обсуждение

На 10-12 неделях внутриутробного развития в периферической зоне зубных сосочков зачатков верхних и нижних молочных резцов в непосредственной близости от внутреннего эпителия эмалевого органа, наблюдается относительно плотное расположение клеточных элементов с интенсивно окрашенными ядрами округлой или вытянутой формы, отдельные из которых имели признаки полярной ориентации. Повидимому, большинство из описанных клеток в последующем дифференцируются в одонтобласты (дентінобласти), в связи с чем, на данном этапе одонтогенеза, их уместно назвать – преодонтобластами (предентінобластами), а описываемую периферическую зону зубного сосочка - зоной дифференцировки преодонтобластов.

\* Цитування при атестації кадрів: Старченко И.И. Структурное обеспечение образования дентина в зачатках молочных зубов человека на начальных этапах гистогенеза твердых тканей // Проблемы экологии и медицины. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 69 – 71.

В изучаемый период одонтогенеза, между внутренним эпителием эмалевого органа и зоной преддентинобластов определяется узкая, бесструктурная зона, которая на эпоксидных шлифах метиленовым синим окрашивается в светло-розовый цвет. Данный факт позволяет говорить об изменении физико-химических свойств основного вещества соединительной ткани, находящейся в описываемой зоне, чем и объясняется феномен метакромазии (рис.1). При максимальных увеличениях светового микроскопа в данной зоне удаётся обнаружить отростки описанных выше преддентинобластов, которые имеют как прямолинейное, так и косое направление.

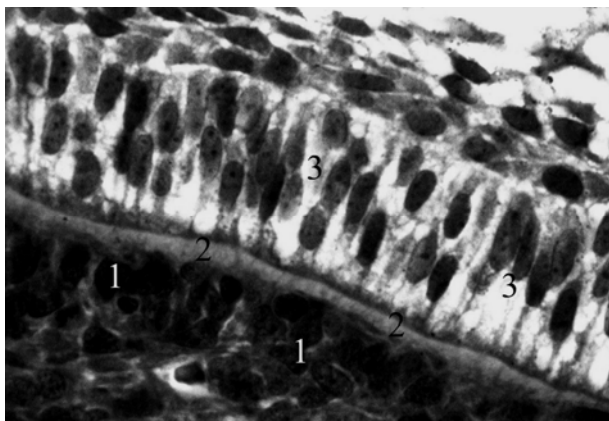


Рис. 1. Фрагмент зубного зачатка медиального резца нижней челюсти на 10-12 недель внутриутробного развития.

Эпоксидный шлиф. Окраска метиленовым синим. Об-63 $\times$ ; ок-10 $\times$

1-преддентинобласты; 2- первичный предентин; 3- внутренний эпителий эмалевого органа.

Приведенные выше наблюдения позволяют в зачатках молочных резцов в изучаемый период развития рассматривать появление данной зоны, как самую начальную (инициальную) стадию дентиногенеза, а вещество, расположенное в данной зоне – как первичный предентин.

На 14-16 неделях внутриутробного развития в периферических отделах зубного сосочка определялись расположенные в 3-5 рядов клеточные элементы с округлыми, интенсивно окрашенными ядрами и светлой цитоплазмой. Между описываемыми клеточными элементами и внутренним эпителием эмалевого органа на данном этапе развития отчётливо дифференцируется уже две, расположенные одна за другой безклеточные зоны, отличающиеся друг от друга тинкториальными свойствами. Так, непосредственно к зубному сосочку примыкает зона, характеризующаяся умеренной базофилией, в которой, при максимальных увеличениях светового микроскопа определяются отростки клеток периферической зоны зубного сосочка, располагающиеся преимущественно на равных расстояниях друг от друга и имеющие прямолинейное направление. Следовательно, клеточные элементы периферической зоны зубного сосочка на данном этапе развития в зачатках молочных резцов следует отнести к дентинобластам, а описанная зона с умеренными тинкториальными свойствами представляет собой предентин.

По периферии предентина, со стороны внутреннего эпителия эмалевого органа определяется вто-

рая зона, отличающаяся значительно более интенсивной окраской и большей шириной. В ней также удаётся различить отростки дентинобластов, которые имеют продольное направление. Очевидно, описываемая зона представляет собой созревающий дентин (рис.2), который отличается от предентина начавшимся процессом минерализации, что в свою очередь и обуславливает более интенсивную окраску.

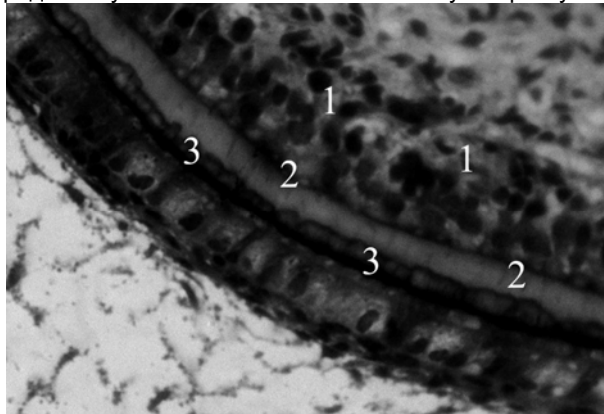


Рис. 2. Фрагмент медиального резца верхней челюсти на 14 – 16 недели внутриутробного развития.

Эпоксидный шлиф. Окраска метиленовым синим. Об-25 $\times$ ; ок-10 $\times$

1- дентинобласты в периферической зоне зубного сосочка; 2-предентин; 3-созревающий дентин.

#### Выводы:

1. Процесс дентиногенеза начинается в зачатках верхних и нижних молочных резцов на 10-12 неделях внутриутробного развития. В этот период уже отмечается дифференцировка мезенхимных клеток зубного сосочка в дентинобласты и наблюдается изменение физико-химических свойств соединительной ткани, расположенной между слоем преддентинобластов и внутренним эпителием эмалевого органа.

2. На 14- 16 неделях внутриутробного развития в зачатках молочных резцов наблюдается превращение предентина в созревающий дентин.

#### Литература

1. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека / В.Л. Быков – [2-е изд., испр.] – СПб: Специальная литература, 1998. – 247 с.
2. Гемонов В.В. Развитие и строение органов ротовой полости и зубов / Гемонов В.В., Лаврова Э.Н., Фалин Л.И. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 256 с.
3. Карупу В.Я. Электронная микроскопия / В.Я. Карупу. – К.: Выща школа, 1984. – 240 с.
4. Метод изготовления гистологических препаратов, равноценных полутонким срезам с большой обзорной поверхности, для многоцелевых морфологических исследований / Ю. П. Костиленко, И. В. Бойко, И. И. Старченко, А. К. Прилуцкий // Морфология. – 2007. – № 5. – С. 94–96.
5. Прилуцкий О.К. Структурне забезпечення трофіки емалевого органа зубних зачатків людини в ембріогенезі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 «нормальна анатомія» / О.К. Прилуцкий – Харків, 2004. – 18с.
6. Gotjamanes T. The odontoblastic and subodontoblastic cell layers of the rat incisor pulp. (light and electron microscopic study) / T. Gotjamanes // Aust. Dent. J. – 1969. – № 14 (5). – P. 302–311.
7. Ten Cate AR. Dentineogenesis // Oral histology. Development, structure and function / AR. Ten Cate [5th ed.] – St. Louis: Mosby, 1998. – P. 128–149.



## English version: STRUCTURED PROVIDING OF DENTINE FORMATION IN THE HUMAN MILK TEETH GERMS ON INITIAL STAGES OF HYSTOGENESIS OF THE HARD TISSUES\*

**Starchenko I.I.**

Higher State educational if Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava

*The process of formation of dentine was in-process studied in the germs of temporary incisors on 10-16 weeks of fetal development. It is set that on 10-12 weeks of fetal development in the germs of temporary incisors there is an embry-onization of mesenchimal cells of dental papilla in odontoblasts and formation of primary predentine which situated between the layer of preodontoblasts and internal epithelium of enamel organ begins. On 14-16 weeks of fetal develop-ment in the germs of temporary incisors there is transformation of predentine to the ripening dentine.*

Keywords: development of tooth, predentine, odontoblasts.

### Introduction

Today in the literature the issues related to the forma-tion of hard tissue in the germs of milk teeth of human and experimental animals [1,2,7] are de-scribed. According to most researchers [1,2,5] dentino-genesis starts in the milk teeth of human at the end of the fourth month of fetal development, with differentiation of peripheral cells of dental papilla into odontoblasts, which actually start to produce dentin. At the same time, initial stages of the formation of dentin in the available literature are presented insufficient [5,6,7].

The aim of work - to investigate the process of forma-tion of dentin in the coronal part of the germs of milk inci-sors on 10-16 weeks of fetal development.

### Materials and methods

The object of the study were the germs of the upper and lower milk incisors of human embryo between 10 to 16 weeks of embryogenesis, which were received after abortion for social and medical reasons. Material was taken accordingly the recommendations of the material for morphological studies. All the material has been di-vided into two groups, depending on the length of gesta-tion: early - 10-12 weeks of embryogenesis (11 cases), later - 14 - 16 weeks (15 cases).

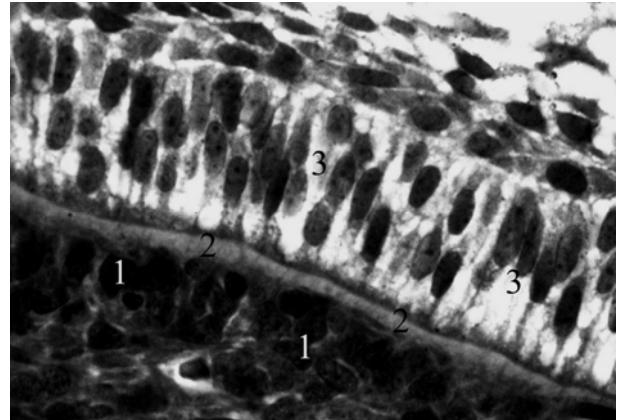
After fixation in neutral formalin, total preparations of the upper and lower jaws were produced epoxy grindings containing the germs of milk incisors on specially devel-oped method [4].

### Results and discussion

At 10-12 weeks of embryogenesis in the peripheral zone of dental papilla of the germs of upper and lower milk incisors in the vicinity of the internal epithelium of the enamel organ, there is relatively dense arrangement of cellular elements with intensely colored nuclei, some of whom had evidence of a polar orientation. Apparently, most of the described cells will differentiate in odonto-blasts, and therefore, at this stage of odontogenesis, they could be called - preodontoblasts, as described periph-eral zone of dental papilla - zone of differentiation of preodontoblasts.

In the study period of odontogenesis, between the in-ternal epithelium of the enamel organ and the area of preodontoblasts narrow structureless area is deter-

mined, which in epoxy sections is colored in light pink color by methylene blue. This fact allows us to speak of a change of physical and chemical properties of the basic substance of connective tissue located in the area de-scribed, and this phenomenon is explains fact of meta-chromasia (Fig. 1). At maximum magnification of a light microscope in this area can be detected processes of predentinoblasts that have both straight and oblique di-rection.



*Fig. 1. A fragment of germ of lower medial incisor in 10-12 weeks of embryogenesis. Epoxy grinding. Coloration methylene blue. Objective -x63, ocular -x10.*

*1-predentinoblasts, 2-primary predentinum, 3-internal epithelium of enamel organ.*

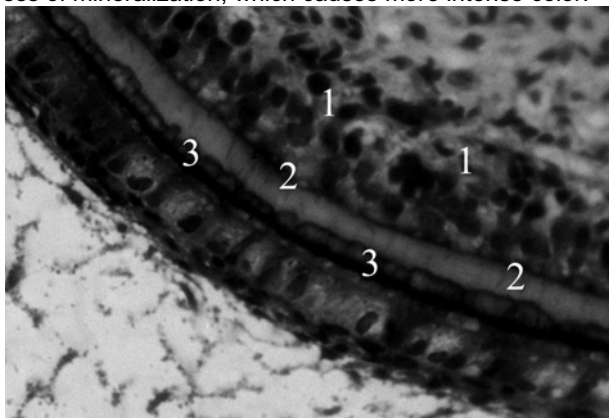
By these observations appearance of this area re-garded as the most primary (initial) stage of dentino-genesis, and the substance, located in the area - as the primary predentinum.

At 14-16 weeks of embryogenesis in the peripheral regions of the dental papilla cellular elements located in 3-5 rows with rounded, intensely colored light nuclei and cytoplasm were determine. Between described cellular elements and the internal epithelium of enamel organ at this stage of development is clearly differentiated two original cell-free zones, located one by one with different tinctorial properties. Near by the dental papilla the zone with moderate basophilic is located, in which, at the highest magnification of a light microscope defined pro-cesses of cells of the peripheral zone of dental papilla, which are located mainly at equal distances from each other and having a rectilinear direction. Consequently,

\* To cite this English version: Starchenko I.I. Structured providing of dentine formation in the human milk teeth germs on initial stages of hystogenesis of the hard tissues // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2013. - Vol 17, № 1-2. - P. 71 -73.

the cellular elements of the peripheral zone of the dental papilla at this stage of development in the germs of milk incisors should be attributed to dentinoblasts and described area with moderate tinctorial properties is predentinum.

On the periphery of predentinum, from the internal epithelium of enamel organ a second zone is determined, which differs by considerably more intense color and greater width. It is also possible to distinguish processes of dentinoblasts that have a longitudinal direction. Obviously, the described area is maturing dentinum (Fig. 2), which differs from the predentinum by the process of mineralization, which causes more intense color.



*Fig. 2. Fragment of the medial incisor of upper jaw in 14 - 16 weeks of embryogenesis. Epoxy grinding. Coloration methylene blue. Objective -x63, ocular -x10.  
1 - dentinoblasts in the peripheral zone of dental papilla, 2 - predentinum 3 - maturing dentinum.*

### Conclusions

1. The process of dentinogenesis starts at the germs of upper and lower milk incisors on 10-12 weeks of embryogenesis. During this period already marked differen-

tiation of mesenchymal cells in the dental papilla into dentinoblasts and changes in physical and chemical properties of connective tissue located between the layer of predentinoblasts and the internal epithelium of enamel organ are observed.

2. At 14-16 weeks of embryogenesis in the germs of milk incisors observed transformation of the predentinum into dentinum is observed.

### References

1. Bykov V.L. Gistologiya i embriologiya organov polosti rta cheloveka / V.L. Bykov – [2-e izd., ispr.] – SPb: Spezial'-naya literatura, 1998. – 247 s.
2. Gemonov V.V. Razvitie i stroenie organov rotovoy polosti i zubov / Gemonov V.V., Lavrova E.N., Falin L.I. – M.: GOU VUNMZ MZ RF, 2002. – 256 s.
3. Karupu V.Ya. Elektronnaya mikroskopiya / V.Ya. Karupu. – K.: Vyscha shkola, 1984. 240 s.
4. Metod izgotovleniya gistologicheskikh preparatov, ravnozennykh polutonkim srezam s bol'shoy obzornoy poverkhnosti, dlya mnogozelevykh morfologicheskikh issledovaniy / Yu. P. Kostilenko, I. V. Boyko, I. I. Starchenko, A. K. Priluzkiy // Morfologiya. – 2007. – № 5. – S. 94–96.
5. Priluz'kiy O.K. Strukturne zabezpechennya trofiki emalevogo organa zubnich zachatkiv lyudini v embriogenezi: avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya kand. med. nauk: spez. 14.03.01 «normal'na anatomiya» / O.K. Priluz'kiy – Char'kiv, 2004. – 18s.
6. Gotjamanes T. The odontoblastic and subodontoblastic cell layers of the rat incisor pulp. (light and electron microscopic study) / T. Gotjamanes // Aust. Dent. J. – 1969. – № 14 (5). – P. 302–311.
7. Ten Cate AR. Dentinogenesis // Oral histology. Development, structure and function / AR. Ten Cate [5th ed.] – St. Louis: Mosby, 1998. – P. 128–149.

*Матеріал надійшов до редакції 31.01.2013 р.*

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Луценко Р.В., Сидоренко А.Г., Бобирьев В.М.

УДК: 615

## ВПЛИВ ПОХІДНИХ 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА ЕФЕКТИ МАЛИХ ДОЗ L-3,4-ДИОКСИФЕНІЛАЛАНІНУ\*

Луценко Р.В., Сидоренко А.Г., Бобирьев В.М.

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

*Цель работы - исследовать влияние простого эфира и амида производных 2-оксоиндолин-3-глиоксисиловой кислоты на фармакологические эффекты малых доз L-3,4-диоксифенилаланина. Материалы и методы. В опытах на половозрелых крысах-самцах обоих полов линии Wistar изучено эффекты производных 2-оксоиндолину (12 мг/кг) с лабораторными шифрами 18 (амид) и Э-38 (эфир) на фоне введения 100 мг/кг предшественника дофамина. У животных исследовали развитие экзофтальма, пилоэрекции, гиперсаливации и измеряли ректальную температуру. Результаты. Установлено, что применение соединений на фоне L-3,4-диоксифенилаланина достоверно вызвало развитие экзофтальма, пилоэрекции и гиперсаливации, а также повышало ректальную температуру во все три периода (30 мин, 60 мин и 90 мин) наблюдения за животными по сравнению с введением только предшественника дофамина. При этом эффекты амида были сопоставимы с активностью препарата сравнения имиπραмина в дозе 25 мг/кг, а действие эфира значительно превышало референс-препарат. Выводы. Полученные результаты свидетельствуют, что в спектре психофармакологической активности исследуемых производных 2-оксоиндолин-3-глиоксисиловой кислоты присутствует способность потенцировать вегетотропные эффекты L-3,4-диоксифенилаланина путем ингибирования фермента моноаминоксидазы.*

Ключевые слова: производные 2-оксоиндолин-3-глиоксисиловой кислоты, L-3,4-диоксифенилаланин, моноаминоксидаза.

### Вступ

В сучасних умовах урбанізації та великої кількості стресових ситуацій, що повсякденно супроводжують кожну людину, відмічається постійне зростання різного типу психічних порушень. Останні можуть провокувати та погіршувати перебіг психічних захворювань. Порушення психіки (емоційної сфери, інтелекту, сну тощо) негативно відображається на якості життя людини, його здоров'ї і здатності виконувати соціальні функції [1]. Галузь застосування фармакологічних засобів для корекції психічних функцій досить широка, поряд з психіатрією, ці препарати використовуються спеціалістами різних галузей медицини та включені до стандартів терапії багатьох соматичних захворювань [15]. Незважаючи на те, що в світі кожен другий новий препарат, що з'являється на фармацевтичному ринку, використовується для лікування захворювань ЦНС, залишається суттєва потреба в розробці нових психотропних засобів. При цьому існуючі препарати проявляють недостатню ефективність, низьку вибірковість та характеризуються наявністю великої кількості побічних ефектів [10, 13].

Більшість речовин, що селективно взаємодіють з рецепторами біологічно активних речовин в ЦНС є циклічними азотовмісними гетеросистемами до яких належать і похідні 2-оксоіндоліну. Основою для пошуку психотропних засобів серед цього класу сполук є дані, що їхні ефекти реалізуються за рахунок взаємодії з нейромедіаторними системами головного мозку [16]. Тому нові похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксисилової кислоти являються перспективним класом речовин в плані вивчення їх фармакологічних ефектів і механізмів дії, особливо по відношенню до ЦНС. У попередніх дослідженнях встановлено, що похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксисилової кислоти проявляють виражену нейропсихотропну активність, а саме: анксиолітичну, антидепресивну, актопротекторну та стреспротекторну [4, 5, 6].

Мета дослідження – з'ясувати вплив простого ефіру і аміду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксисилової кислоти на фармакологічні ефекти малих доз L-3,4-Диоксифенілаланіну.

\* Цитування при атестації кадрів: Луценко Р.В., Сидоренко А.Г., Бобирьев В.М. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксисилової кислоти на ефекти малих доз L-3,4-диоксифенілаланіну // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 74 – 77.

### Матеріали та методи дослідження

В експериментах використовували 50 білих статевозрілих щурів-самців лінії Wistar, які утримувались в стандартних умовах віварію в клітках по 4-5 тварин. Досліди проводили відповідно вимог Європейської конвенції "Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілях" (Страсбург, 1985), Закону України "Про захист тварин від жорсткого поводження" (№3446 – IV 21.02.06). Тварини розділені на групи, по 10 щурів у кожній.

З метою виявлення у досліджуваних сполук впливу на процеси метаболізму моноамінів, зокрема на активність моноаміноксидази (MAO), вводили L-3,4-Диоксифенілаланіну (L-ДОФА) (Sigma-Aldrich, США) у дозі 100 мг/кг маси тіла (контрольна група I) і у дозі 500 мг/кг (контрольна група II) внутрішньоочеревинно [8]. Для дослідження використовували похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з лабораторними шифрами Э-38 (ефір) і 18 (амід). Сполуки суспензували *ex tempore* у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор "Твін-80" (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини), і вводили щурам у дозі 12 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 1 годину до застосування 100 мг/кг L-ДОФА. У якості референт-препарату використовували класичний антидепресант іміпрамін («Egis» Pharmaceutical Ltd, Угорщина) у дозі 25 мг/кг маси тіла.

В основі тесту лежить спостереження за тваринами, визначали такі показники: наявність екзофтальму, пілоерекції, гіперсалівації та вимірювали ректальну температуру через 30 хвилин, 60 хвилин і 90 хвилин після введення попередника дофаміну [8].

Наявність екзофтальму оцінювали в балах: 0 балів – відсутність екзофтальму, 1 – бал на одному оці екзофтальму, 2 – бали на двох очах. Розвиток пілоерекції характеризував відсоток тварин у групі в яких виник вказаний симптом. Гіперсалівацію визначали за розміром вологої плями на шиї та виражали в балах до 0,5 см – 1 бал, до 1 см – 2 бали, до 2 см – 3 бали, при відсутності плями бали не нараховували.

Температуру тіла в щурів вимірюють електротермометром з ректальним датчиком, який вводять у пряму кишку на 1,5-1,8 см.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за програмою Microsoft Statistika 6.0 з використанням дисперсійного аналізу ANOVA і  $\chi^2$  [5].

### Результати та їх обговорення

При спостереженні за тваринами яким вводили 100 мг/кг L-ДОФА (контрольна група I) через 30 хвилин не спостерігалось вираженого екзофтальму, пілоерекції, гіперсалівації та був характерний розвиток гіпотермії. Слід відзначити, що аналогічні зміни вегетативних показників відмічалися через 60 хвилин і 90 хвилин від початку експерименту (таблиця і рисунок).

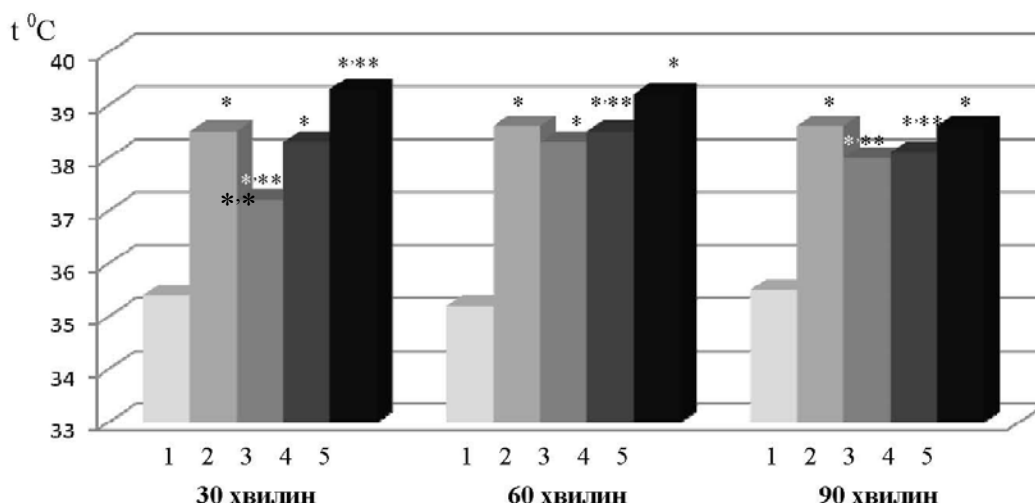


Рисунок. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на гіпотермію викликану введенням малих доз (100 мг/кг) L-3,4-Диоксифенілаланіну (n=10).

Примітки: 1 - L-3,4-Диоксифенілаланін 100 мг/кг (контрольна патологія I);  
 2 - L-3,4-Диоксифенілаланін 500 мг/кг (контрольна патологія II);  
 3 - Іміпрамін, 25 мг/кг + L-3,4-Диоксифенілаланін 100 мг/кг;  
 4 - Сполука 18, 12 мг/кг + L-3,4-Диоксифенілаланін 100 мг/кг;  
 5 - Сполука Э-38, 12 мг/кг + L-3,4-Диоксифенілаланін 100 мг/кг;  
 6 - \* - вірогідні відмінності у порівнянні з контрольною патологією I;  
 7 - \*\* - вірогідні відмінності у порівнянні з контрольною патологією II.

Ін'єкція тваринам попередника дофаміну в дозі 500 мг/кг (контрольна група II) через 30 хвилин у щурів викликала симптоми, що характерні для збудження вегетативної нервової системи, а саме: спостерігалась вірогідний розвиток екзофтальму, пілоерекції та гіперсалівації порівняно з контрольною патологією I. При цьому в тварин відмічалась виражена гіпертермія (табл., рис.). Через 60 хвилин від початку експерименту відмічалось подальше збільшення виразності ек-

зофтальму, пілоерекція виникла в усіх щурів на фоні подальшого збільшення гіперсалівації та гіпертермічної реакції. У останній термін дослідження зберігалась надмірна активація тону вегетативної нервової системи, що обумовлена надлишком дофаміну (табл., рис.)

Таблиця  
Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової

кислоти на ефекти малих доз L-3,4-Диоксифенілаланіну (100 мг/кг) (n=10)



Групи тварин	Екзофтальм, бали			Пілоерекція, %			Гіперсалівація, бали		
	30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин	30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин	30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин
1. L-ДОФА 100мг/кг (контрольна патологія I)	0,10+0,10	0,2+0,13	0,20+0,13	10	10	10	0,20+0,13	0,2+0,13	0,2+0,13
2. L-ДОФА 500мг/кг (контрольна патологія II) P <sub>1-2</sub>	1,40+0,16	1,8+0,13	1,70+0,15	90	100	90	1,90+0,23	2,5+0,22	2,7+0,15
	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001( $\chi^2$ )	<0,001( $\chi^2$ )	<0,001( $\chi^2$ )	<0,001	<0,001	<0,001
3. Іміпрамін, 25 мг/кг + L-ДОФА 100 мг/кг P <sub>1-3</sub> P <sub>2-3</sub>	0,5+0,17	0,7+0,15	0,70+0,15	50	40	40	0,70+0,15	0,7+0,15	0,80+0,25
	<0,05 <0,002	<0,05 <0,001	<0,05 <0,001	<0,02( $\chi^2$ ) <0,002( $\chi^2$ )	<0,01( $\chi^2$ ) <0,001( $\chi^2$ )	<0,01( $\chi^2$ ) <0,001( $\chi^2$ )	<0,05 <0,001	<0,05 <0,001	<0,05 <0,001
4. Сполука 18, 12 мг/кг + L-ДОФА 100 мг/кг P <sub>1-4</sub> P <sub>2-4</sub>	0,90+0,18	1,1+0,18	0,90+0,17	40	40	40	1,40+0,16	1,3+0,15	1,90+0,27
	<0,001 <0,1	<0,001 <0,1	<0,01 <0,1	<0,05( $\chi^2$ ) <0,05( $\chi^2$ )	<0,01( $\chi^2$ ) <0,001( $\chi^2$ )	<0,05( $\chi^2$ ) <0,001( $\chi^2$ )	<0,001 -	<0,001 <0,001	<0,001 <0,02
5. Сполука Э-38, 12 мг/кг + L-ДОФА 100 мг/кг P <sub>1-5</sub> P <sub>2-5</sub>	1,60+0,16	1,60+0,16	1,3+0,15	70	80	70	1,36+0,15	1,5+0,34	1,50+0,34
	<0,001 -	<0,001 -	<0,001 <0,1	<0,001( $\chi^2$ ) -	<0,001( $\chi^2$ ) -	<0,001( $\chi^2$ ) -	<0,001 <0,1	<0,01 <0,05	<0,002 <0,1

Для вивчення впливу похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на активність MAO проводили у досліді з уведенням на їх фоні 100 мг/кг L-ДОФА.

При аналізі показників вегетативного балансу тварин встановлено, що речовина 18 через 30 хвилин після уведення 100 мг/кг попередника дофаміну потенціювала його вегетотропні ефекти. Значення екзофтальму збільшилось у 5,5 рази та гіперсалівації у 3,5 рази порівняно з контрольною патологією I. При цьому пілоерекція виникла у 40% щурів і вірогідно підвищилась температура тіла порівняно з уведенням лише L-ДОФА (див. табл. і рис.).

Через 60 хвилин простий амід 2-оксоіндоліну продовжував потенціювати ефектів малих доз попередника катехоламінів і в подальші терміни спостереження. При цьому на 90 хвилину ректальна температура вірогідно не відрізнялась від значень контрольної патології II (рис.).

Застосування речовини з лабораторним шифром Э-38 викликало вірогідне та суттєве потенціювання ефектів малих доз L-ДОФА. Через 30 хвилин від початку експерименту спостерігався виражений екзофтальм і пілоерекція, що за виразністю були співставимі зі значенням показників у групі з контрольною патологією II. Також простий ефір 2-оксоіндоліну в експериментальних щурів викликав виражену гіперсалівацію та гіпертермію порівняно з уведенням попередника дофаміну (табл., рис.).

Через 60 і 90 хвилин після ін'єкції 100 мг/кг L-ДОФА сполука Э-38 вірогідно потенціювала розвиток екзофтальму, пілоерекції та гіперсалівацію порівняно з контрольною патологією I. В ці строки під дією простого ефіру 2-оксоіндоліну відмічалась вірогідне підвищення ректальної температури порівняно з уведенням лише малої дози L-ДОФА (табл., рис.).

Застосування референс-препарату іміпраміну також потенціювало ефекти L-ДОФА в усі терміни спостереження. При цьому його здатність потенціювати ефекти L-ДОФА були подібні до сполуки 18, але менш виражені ніж у сполуки Э-38 (табл., рис.).

Таким чином, простий амід і ефір 2-оксоіндоліну потенціювали ефекти малих доз попередника дофаміну, викликали розвиток екзофтальму, пілоерекції, гіперсалівації та підвищували ректальну температуру. Ці ефекти, вочевидь обумовлені інгібуванням MAO, накопиченням дофаміну в ЦНС, що призводить до збудження вегетативної нервової системи. Інгібувальна дія на фермент метаболізму катехоламінів був

більш виражений у сполуки Э-38 і перевищував ефекти референс-препарату.

В літературі описано, що біологічно активні похідні індолів являються ендogenousними інгібіторами MAO і останнім часом активно досліджуються [3]. Також серед інгібіторів MAO є препарати, які використовуються у якості антидепресантів, тимолептична дія яких може поєднуватись з психостимулювальною або анксиолітичною активністю, тобто має регулюючий вплив у залежності від стану ЦНС [12].

Таким останнім часом показано, що в механізмах протитривожної дії атипичних анксиолітиків певну роль відіграє інгібування MAO, як це описано в афобазолі [9]. Слід зазначити, що при інгібуванні MAO в ЦНС накопичується надлишок дофаміну, що може переважно активувати пресинаптичні дофамінові рецептори першого типу і тим самим пресинаптично обмежувати викид дофаміну в синаптичну щільність [13].

Отримані результати показали, що похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти мають виражену нейротропну активність, в механізмах якої суттєву роль відіграє, поряд з модифікацією серотонінергічної трансмісії [2], інгібування MAO.

## Висновки

1. Уведення простого аміду та ефіру з числа похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти у дозі 12 мг/кг а потенціювало ефекти малих доз L-ДОФА в щурів.
2. Простий ефір 2-оксоіндоліну, активніше ніж амід, підсилював ефекти попередника дофаміну, тобто інгібував MAO.

## Література

1. Арушанян Э.Б. Хронобиологическое сходство специфического действия анксиолитических и антидепрессивных средств / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2007. - Т.70, № 5. - С. 52-58.
2. Бобирьов В.М. Фармакологічний аналіз морфофункціональних основ центральної нейротропної дії похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / В.М. Бобирьов, Р.В. Луценко // Вісник проблем біології та медицини. - 2011. - вип. 2, Т.1, - С. 102-104.
3. Влияние окисленных индолов на активность моноаминоксидаз митохондрий мозга крысы / М. Крумероль, М.К. Торнейр, А. Кейн [и др.] // Вопр. мед. химии. - 2002. - Т.48, Вып.2. - С. 123-129.
4. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на фізичну витривалість тварин за умов гіпотермії / Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна, С.В. Колісник [та ін.] // Україн-

- ський журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008, - Т. 3, №3. – С. 89-92.
5. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум / Гельман В. Я. – СПб: 2001. – 480 с.
6. Дослідження антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-глюкоксилової кислоти в тесті Порсолта / Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна, С.В. Колісник [та ін.] // Клінічна фармація. – 2009. – Т.13, №1. – С. 47-49.
7. Луценко Р.В. Дослідження анксиолітичної активності N-(1-нафтил)амід-2-оксоіндолін-3-глюкоксилової кислоти при моделюванні неконфліктної поведінки в щурів / Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип.3, т.2(95). – С. – 82-85.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
9. Середенин С.Б. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола / С.Б. Середенин, М.В. Воронин // Эксперим. и клиническая фармакология. – 2009. – Т.72, №1. – С. 3-12.
10. Табеева Г. Р. Бензодиазепины: между риском и пользой / Г.Р. Табеева // Неврологич. журн. - 2008. - Т. 13, № 5. - С. 4-9.
11. GABA: A Pioneer Transmitter That Excites Immature Neurons and Generates Primitive Oscillations / Yehezkel Ben-Ari, Jean-Luc Gaiarsa, Roman Tyzio et al. // *Physiol Rev.* - 2007. - Vol. 87, №4 - P. 1215 - 1284.
12. Kalyna Z. Bezchlibnyk-Butler, J. Joel Jeffries *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs* – Toronto, Canada, 1999. – P. 85-89.
13. Loscher W., Czuczwar S.J. Studies on the involvement of dopamine D-1 and D-2 receptors in the anticonvulsant effect of dopamine agonists in various rodent models of epilepsy // *Eur. J. Pharmacol.* - 1986. - Vol. 128, №1. - P. 55-65.
14. Mathew S.J. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders / SJ Mathew, HK Manji, DS Charney // *Neuropsychopharmacology.* - 2008. - Vol.33, №9. - P. 2080-2092.
15. Pozuelo L. Depression and heart disease: What do we know, and where are we headed? / L. Pozuelo, G. Tesar, J. Zhang. // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* - 2009. Vol. 76, № 1. - P. 59-70.
16. Richard A. G. Strategies for the Development of Selective Serotonergic Agents // *The Serotonin Receptors. From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics* – Humana Press, 2006. – 618 p.

## English version: AN INFLUENCE OF AN ETHER AND AMIDES OF 2-OKSOINDOLIN 3-GLYOXYLIC ACID ON THE EFFECTS OF SMALL DOSES L-3,4- DIOKSIFENALALANINE\*

Lutsenko R.V., Sydorenko A.H., Bobryyov V.M.

Higher State educational if Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava

*The aim of the investigation is to detect the influence of an ether and amides of 2-oksoindolin 3-glyoxylic acid on pharmacological effects of small doses with L-3,4- dioxypyphenylalanine e. Materials and methods. It was studied effects of 2- oksoindolin derivatives (12 mg/ kg) during investigations on the mature males of both sex Wistar's lines. It was studied laboratory codes 18 (amides) and E-38 (ether) during an intake 100 mg/ kg dopamine's precursor. It was investigated a development of exophthalmia, piloerection, hypersolevation in animals an also it was measured a rectal temperature. Results. It was indicated that such substances as L-3,4-dioxypyphenylalanine can cause a development of an exophthalmia, piloerection, hypersolevation and also it can increase a rectal temperature in all three periods (30 min, 60 min. and 90 min.). It was compared only by observation by an intake only dopamine's precursor. Effects of amides were compared with activity of imipraminum's preparation in the dose of 25 mg/kg, but the action of the ether decreased of reference-preparation. Conclusion. Received results testify, that in the spectrum of psychopharmacological activity there is an ability to reinforce vegetative effects of L-3,4- dioksifenalalanine by an inhibition of monoaminoacid's enzyme.*

Key words: 2-oksoindolin-3- glyoxylic acid derivatives, L-3,4- dioxypyphenylalanine, monoamineoxilose.

### Introduction

In the modern conditions of urbanization and a large number of stressful situations that accompany each person every day a steady growth of various types of mental disorders is observed. The latter may induce and exacerbate the course of mental illness. Mental disturbance (of the emotional sphere, intelligence, sleep, etc.) is negatively reflected on the quality of person's life, his or her health and ability to perform social functions [1]. The field of application of pharmacological agents for the correction of mental functions is rather wide, along with psychiatry, these medications are used by specialists of different branches of medicine and are included in standards of treatment of many somatic diseases [15]. Despite the fact that in the world every second new medication that appears on the pharmaceutical market is used for the treatment of diseases of the CNS, there remains a

significant need for the development of new psychotropic drugs. At the same time the existing drugs show insufficient efficacy, low selectivity and are characterized by a large number of side effects [10, 13].

Most substances that selectively interact with the receptors of biologically active substances in the CNS are cyclic nitrogen-containing heterosystems which include derivatives of 2-oksoindoline. The basis for the search of psychotropic drugs in this class of compounds is the data that their effects are realized through interaction with neurally mediated systems of the brain [16]. Therefore, new derivatives of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid are a promising class of substances in terms of studying their pharmacological effects and mechanisms, particularly in relation to the CNS. In the previous studies it was found that derivatives of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid show distinct neuropsychotropic activity, namely anxiolytic, antidepressant, actoprotective and stress protective ones [4, 5, 6].

\* To cite this English version: Lutsenko R.V., Sydorenko A.H., Bobryyov V.M. An influence of an ether and amides of 2-oksoindolin 3-glyoxylic acid on the effects of small doses L-3,4- dioksifenalalanine // *Problemy ekologii ta medytsyny.* - 2013. - Vol 17, № 1-2. - P. 77-80.

Goal of research is to determine the influence of ether and amide of derivatives of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid on the pharmacological effects of small doses of L-3,4- Dihydroxyphenylalanine.

### **Materials and methods of research**

50 white eugenic male Wistar rats, kept in standard vivarium conditions in cages of 4-5 animals, were used in the experiments. The experiments were carried out in accordance with the requirements of the European convention "On protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes" (Strasbourg, 1985), the Law of Ukraine "On protection of animals from cruel treatment" (№ 3446 - IV 21.02.06). The animals were divided into groups of 10 rats in each.

With the purpose of detecting the compounds of the influence on metabolism of monoamines, particularly on the activity of monoamine oxidase (MAO), the tested rats were injected with L-3,4- Dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) (Sigma-Aldrich, the USA) at a dose of 100 mg/kg of body weight (test group I) and 500 mg/kg (test group II) intraperitoneally [8]. The derivatives of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid with laboratory cipher 3-38 (ether) and 18 (amide) were used for the research. Compounds for injection were suspended ex tempore in water, using the emulsifier "Twin-80" (1 drop per 25 mg of the tested substance) and the rats were injected at a dose of 12 mg/kg intraperitoneally 1 hour before medicating 100 mg/kg of L-DOPA. As a reference drug the classical antidepressant imipramine («Egis» Pharmaceutical Ltd, Hungary) was used at a dose of 25 mg/kg of body weight.

The basis of the test was the observation of the animals, during which the following parameters were determined: the occurrence of exophthalmos, piloerection, hypersalivation, and also rectal temperature was measured after 30 minutes, 60 minutes and 90 minutes after injection of dopamine precursor [8].

The occurrence of exophthalmos was evaluated in points: 0 points - no exophthalmos, 1 point - exophthalmos on one eye, 2 points - on two eyes. The development of piloerection described the percentage of animals in the group that had such symptom. Hypersalivation was determined by measuring the wet spots on the neck and was expressed in points up to 0.5 cm - 1 point, up to 1 cm - 2 points, up to 2 cm - 3 points; there were no points in case of absence of any stains.

The body temperature of the rats was measured by electrotermometer with rectal receptor, which was injected into the rectum at 1.5-1.8 cm.

Statistical processing of the received results was performed by the program Microsoft Statistic 6.0 using analysis of variance ANOVA and  $\chi^2$  [5].

### **Results of researches and their discussion**

While observing the animals which were injected 100 mg/kg of L-DOPA (test group I) in 30 minutes no pro-

nounced exophthalmos, piloerection and hypersalivation was observed but there was distinctive development of hypothermia. It should be noted that similar changes in autonomic parameters were noted after 60 and 90 minutes from the start of the experiment (Fig., Tabl.).

Injecting rats with precursor of dopamine at a dose of 500 mg/kg (test group II) after 30 minutes caused symptoms characteristic for arousal of autonomic nervous system, namely: there was likely to develop exophthalmos, piloerection and hypersalivation as compared to the testing pathology I. Whereupon marked hyperthermia was observed (see Tab. and Fig.). After 60 minutes from the start of the experiment further increase of occurrence of exophthalmos was marked, piloerection occurred in all cases on the background of further increase of hypersalivation and hypothermic response. On the last stage of research excessive activation of autonomic nervous system tone was kept caused by an excess of dopamine (Fig., Tabl.).

To study the influence of derivatives of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid on the activity of MAO experiments were carried out with the injection of 100 mg/kg of L-DOPA on their background.

While analyzing the parameters of autonomic balance of animals it was found that the substance 18 in 30 minutes after injection of 100 mg/kg of dopamine precursor potentiated its vegetotropic effects. The value of exophthalmos increased in 5.5 times and hypersalivation in 3.5 times versus testing pathology I. Thus piloerection occurred in 40% of rats and probably body temperature increased as compared to the injection of only L-DOPA (see Tab. and Fig.).

In 60 minutes simple amide of 2-oksoindoline continued to potentiate the effects of small doses of catecholamine precursor also during subsequent periods of observation. Whereupon on the 90th minute rectal temperature probably did not differ from values of testing pathology II (see Fig.).

Application of the substance with laboratory cipher 3-38 has probably caused significant potentiation of the effects of small doses of L-DOPA. After 30 minutes from the start of the experiment there was marked exophthalmos and piloerection that by their expressive were associated with value of the indicators in the group with testing pathology II. Also ether of 2-oksoindoline caused a marked hypersalivation and hyperthermia compared with the injection of the precursor of dopamine (Fig., Tabl.).

In 60 and 90 minutes after injection of 100 mg / kg of L-DOPA the compound 3-38 probably potentiated the development of exophthalmos, piloerection and hypersalivation as compared to the testing pathology I. Within these terms under the effect of ether 2-oksoindoline a probable increase of rectal temperature was observed as compared to the injection of a small dose of L-DOPA (Fig., Tabl.).

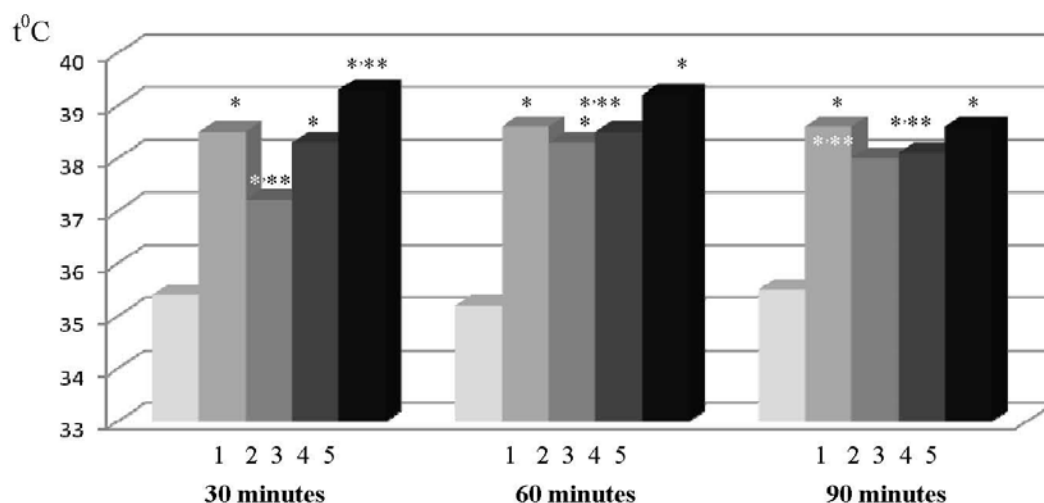


Figure. The influence of derivatives of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid on the hypothermia caused by injection of small doses (100 mg/kg) of L-3,4-Dihydroxyphenylalanine (n=10).

Notes: 1 - L-3,4-Dihydroxyphenylalanine 100mg/kg (testing pathology I);  
 2 - L-3,4-Dihydroxyphenylalanine 500mg/kg (testing pathology II);  
 3 - Imipramine, 25 mg/kg + L-3,4-Dihydroxyphenylalanine 100 mg/kg;  
 4 - Compound 18, 12 mg/kg + L-3,4-Dihydroxyphenylalanine 100 mg/kg;  
 5 - Compound 38, 12 mg/kg + L-3,4-Dihydroxyphenylalanine 100 mg/kg;  
 6 - \* - possible differences as compared to testing pathology I;  
 7 - \*\* - possible differences as compared to testing pathology II.

Application of reference drug imipramine has also potentiated the effects of L-DOPA in all periods of observation. Whereupon its ability to potentiate the effects of L-

DOPA was similar to compound 18 but less expressed than in the compound 38 (Fig., Tabl.).

The influence of derivatives of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid on the effects of small doses of L-3,4-Dihydroxyphenylalanine (100 mg/kg) (n=10)

Groups of animals	Exophthalmos, points			Piloerection, %			Hypersalivation, points		
	30 minutes	60 minutes	90 minutes	30 minutes	60 minutes	90 minutes	30 minutes	60 minutes	90 minutes
1. L-DOPA 100 mg/kg (testing pathology I)	0,10+0,10	0,2+0,13	0,20+0,13	10	10	10	0,20+0,13	0,2+0,13	0,2+0,13
2. L-DOPA 500 mg/kg (testing pathology II) P <sub>1-2</sub>	1,40+0,16 <0,001	1,8+0,13 <0,001	1,70+0,15 <0,001	90 <0,001(x <sup>2</sup> )	100 <0,001(x <sup>2</sup> )	90 <0,001(x <sup>2</sup> )	1,90+0,23 <0,001	2,5+0,22 <0,001	2,7+0,15 <0,001
3. Imipramine, 25 mg/kg + L-DOPA 100 mg/kg P <sub>1-3</sub> P <sub>2-3</sub>	0,5+0,17 <0,05 <0,002	0,7+0,15 <0,05 <0,001	0,70+0,15 <0,05 <0,001	50 <0,02(x <sup>2</sup> ) <0,002(x <sup>2</sup> )	40 <0,01(x <sup>2</sup> ) <0,001(x <sup>2</sup> )	40 <0,01(x <sup>2</sup> ) <0,001(x <sup>2</sup> )	0,70+0,15 <0,05 <0,001	0,7+0,15 <0,05 <0,001	0,80+0,25 <0,05 <0,001
4. Compound 18, 12 mg/kg + L-DOPA 100 mg/kg P <sub>1-4</sub> P <sub>2-4</sub>	0,90+0,18 <0,001 <0,1	1,1+0,18 <0,001 <0,01	0,90+0,17 <0,01 <0,01	40 <0,05(x <sup>2</sup> ) <0,05(x <sup>2</sup> )	40 <0,01(x <sup>2</sup> ) <0,001(x <sup>2</sup> )	40 <0,05(x <sup>2</sup> ) <0,001(x <sup>2</sup> )	1,40+0,16 <0,001 -	1,3+0,15 <0,001 <0,001	1,90+0,27 <0,001 <0,02
5. Compound 38, 12 mg/kg + L-DOPA 100 mg/kg P <sub>1-5</sub> P <sub>2-5</sub>	1,60+0,16 <0,001 -	1,60+0,16 <0,001 -	1,3+0,15 <0,001 <0,1	70 <0,001(x <sup>2</sup> ) -	80 <0,001(x <sup>2</sup> ) -	70 <0,001(x <sup>2</sup> ) -	1,36+0,15 <0,001 <0,1	1,5+0,34 <0,01 <0,05	1,50+0,34 <0,002 <0,01

Therefore, a simple amide and ester 2-oksoindoline potentiated the effects of small doses of dopamine precursor, caused the development of exophthalmos, piloerection and hypersalivation and increased rectal temperature. These effects were likely caused by inhibition of MAO, accumulation of dopamine in the central nervous system, leading to arousal of the autonomic nervous system. Inhibiting effect on the enzyme of metabolism of catecholamines was more expressed in the compound 38 and higher than the reference drug effects.

It is described in the literature that biologically active indole derivatives are endogenous MAO inhibitors and have been actively studied [3]. Also among MAO inhibitors there are drugs used as antidepressants, thymoleptic

effect of which may be combined with psychogenic or anxiolytic activity i.e. may have regulatory effects depending on the state of the CNS [12].

It is also recently shown that the inhibition of MAO plays a specific role in the mechanisms of antianxiety effect of atypical ataractics, as described in afobazole [9]. It should be noted that while the inhibition of MAO the excess of dopamine accumulates in the CNS, which can usually activate presynaptic dopamine receptors of the first type, and thereby presynaptically limit the release of dopamine in the synaptic cleft [13].

The obtained results showed that the derivatives of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid have distinct neurotropic activity in the mechanisms of which inhibition of MAO plays a



significant role, along with modification of serotonergic transmission [2].

### Conclusions:

1. The injection of simple amide and ester among the derivatives of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid at a dose of 12 mg/kg potentiated the effects of small doses of L-of DOPA in rats.

2. Ether 2-oksoindoline, more actively than amide, intensified the effects of the precursor of dopamine, i.e. inhibited MAO.

### References

1. Arushanian E.B. Chronobiological similarity of specific action of anxiolytic and antidepressant drugs / E.B. Arushanian, E.V. Beier // *Experimental and clinical pharmacology*. - 2007. - V.70, № 5. - P. 52-58.
2. Bobyriov V.M. Pharmacological analysis of morphological and functional bases of the central neurotropic effect of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid / V.M. Bobyriov, R.V. Lutsenko // *Newsletter of the problems of biology and medicine*. - 2011. - 2, V.1, - P. 102-104.
3. The effect of oxidized indoles on activity of monoamine oxidase of mitochondria of rat brain / M. Krumerol, M-K. Tornair, A. Kane[and others.] // *Problems of medical chemistry*. - 2002. - V.48, Ed.2. - P. 123-129.
4. The effect of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid on physical endurance of animals under hypothermia / R.V. Lutsenko, T. O. Deviatkina, S.V. Kolesnik [and others] // *Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine*. - 2008, - V. 3, №3. - P. 89-92.
5. Helman V.Ia. Medical informatics: practical course / Helman V. Ia. - St. Petersburg: 2001. - 480 p.
6. The study of antidepressant activity of 2-oksoindoline-3-glyoxylic acid within Porsolta test / R.V. Lutsenko, T. O. Deviatkina, S.V. Kolesnik [and others] // *Clinical Pharmacology*. - 2009. - V.13, №1. - P. 47-49.
7. Lutsenko R.V. The study of anxiolytic activity of N- (1-naphthyl)-2-amide oksoindoline-3-glyoxylic acid in modeling accommodating behavior of rats / R.V. Lutsenko, T. O. Deviatkina // *Newsletter of the problems of biology and medicine*. - 2012. - Ed.3, v.2(95). - P. - 82-85.
8. Guide on experimental (pre-clinical) studies of new pharmacological agents / Ed. Ed. Corr. Academy of Medical Sciences, Professor. R.U. Khabrieva. - 2nd ed., Rev. and add. - M.: Medicine, 2005. - 832 p.
9. Seredenin S.B. Neuro receptor mechanisms of action of afobazole / S.B. Seredenin, M.V. Voronin // *Exper. and clinical pharmacology*. - 2009. - V.72, № 1. - P. 3-12.
9. Tabeieva G.R. Benzodiazepine: between risk and benefit / G.R. Tabeieva // *Neurological Journal*. - 2008. - V. 13, № 5. - P. 4-9.
10. GABA: A Pioneer Transmitter That Excites Immature Neurons and Generates Primitive Oscillations / Yehezkel Ben-Ari, Jean-Luc Gaiarsa, Roman Tyzio et al. // *Physiol Rev*. - 2007. - Vol. 87, №4 - P. 1215 - 1284.
11. Kalyna Z. Bezchlibnyk-Butler, J. Joel Jeffries *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs* - Toronto, Canada, 1999. - P. 85-89.
12. Loscher W., Czuczwar S.J. Studies on the involvement of dopamine D-1 and D-2 receptors in the anticonvulsant effect of dopamine agonists in various rodent models of epilepsy // *Eur. J. Pharmacol.* - 1986. - Vol. 128, №1. - P. 55-65.
13. Mathew S.J. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders / SJ Mathew, HK Manji, DS Charney // *Neuropsychopharmacology*. - 2008. - Vol.33, №9. - P. 2080-2092.
14. Pozuelo L. Depression and heart disease: What do we know, and where are we headed? / L. Pozuelo, G. Tesar, J. Zhang. // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. - 2009. Vol. 76, № 1. - P. 59-70.
15. Richard A. G. Strategies for the Development of Selective Serotonergic Agents // *The Serotonin Receptors. From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics* - Humana Press, 2006. - 618 p.

*Матеріал надійшов до редакції 4.04.2013 р.*

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Філатова О.В.

УДК 616.24-002.5-07-08

**ЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОГО МЕТОДУ ВИДІЛЕННЯ ДНК У ЛІКУВАННІ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОГО ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ\*****Філатова О.В.**

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

*Проанализированы результаты молекулярно-генетического исследования ДНК из мокроты больных туберкулезом. Установлено, что при выявлении резистентности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам (изониазиду и рифампицину) и назначенного корректного лечения, повышается эффективность лечения впервые диагностированного химиорезистентного туберкулеза. Критериями эффективности были: сроки прекращения бактериовыделения и заживления деструктивных изменений в легких. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать молекулярно-генетический метод выделения ДНК для коррекции лечения химиорезистентного туберкулеза.*

Ключевые слова: химиорезистентный туберкулез, молекулярно-генетический метод ДНК.

Вивчення проблеми захворюваності на хіміорезистентний туберкульоз визначається в Україні та в світі постійним збільшенням хворих. Виявлення за давних випадків туберкульозу з деструкцією, поширенням процесом, неправильне лікування, порушення режиму хворими, незадовільне постачання медикаментів, сприяли зростанню випадків резистентності, що вважається причиною зростання епідемії туберкульозу. Сьогодні не достатньо вивчена проблема лікування вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень з первинною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів, актуальність якої має особливе значення, якщо врахувати, що первинну резистентність сучасними методами можна визначити через 2-4 місяці після встановлення діагнозу. В цей період хворому повинно бути призначене коректне лікування протитуберкульозними препаратами але оптимальний режим їх використання до цього часу ще не обґрунтований. Мета: підвищити ефективність лікування вперше діагностованого хіміорезистентного інфільтративного (n=30) та дисемінованого (n=30) туберкульозу легень за допомогою молекулярно-генетичного методу ДНК. Встановити за мінімальні строки до якого з протитуберкульозних препаратів (ізоніазиду чи рифампіцину) відмічається резистентність та одразу призначити коректне лікування. Серед обстежених пацієнтів переважали чоловіків було – 46

(76,6%), жінок 14 (23,4%). Серед чоловіків переважав вік 40-49 років, у жінок 20-29 відповідно. У групі з інфільтративним туберкульозом найбільшими виявились показники мультирезистентності МБТ, вона була виявлена у 18 (60%) хворих, моно резистентність була у 12 (40%) пацієнтів. З дисемінованим туберкульозом показники були майже однаковими: монорезистентність у 10 (33,4%), мультирезистентність у 20 (66,6%). Отримані дані після лікування свідчать про актуальність застосування молекулярно-генетичного методу у сучасній фтизіатрії. Підвищується ефективність лікування (загоєння деструктивних змін в легенях, припинення бактеріовиділення).

**Вступ**

Останні роки характеризуються зниженням ефективності лікування туберкульозу легень, що пов'язано з негативними соціальними чинниками, наростаючою резистентністю *Mycobacterium tuberculosis* до протитуберкульозних препаратів, що мають схильність до швидкого формування лікарської стійкості [1, 2, 3, 4]. В останні роки серед клінічних ізолятів мікобактерій туберкульозу (МБТ) все частіше стали зустрічатися штами з резистентністю одночасно майже до всіх сучасних протитуберкульозних препаратів, використовуваних в клініці [5, 6, 7]. За оцінкою ВООЗ, близько 50 млн осіб на Землі інфіковані мультирезистентними

\* Цитування при атестації кадрів: Філатова О.В. Значення молекулярно-генетичного методу виділення днк у лікуванні вперше діагностованого хіміорезистентного туберкульозу легень // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 87 –91.

штамами МБТ. Збудник туберкульозу має ряд унікальних особливостей. Виявлено достатнє число генів, здатних виробити білкові продукти, відповідальні за проникнення мікроба всередину клітин господаря і його внутрішньоклітинне існування [8, 9, 10, 11, 12]. Враховуючи внутрішньоклітинну локалізацію *M. tuberculosis* та особливості її оболонки, транспорт генів резистентності представляється утрудненим, і у випадку резистентних штамів домінують мутаційні зміни хромосомних генів [13, 14, 15, 16]. Таким чином, вірогідність виникнення та відбору стійких штамів у великих популяціях мікобактерій на сьогоднішній день досить висока [17, 18, 19, 20].

Мета: підвищити ефективність лікування вперше діагностованого хіміорезистентного інфільтративного та дисемінованого туберкульозу левень за допомогою молекулярно-генетичного методу ДНК. Встановити за мінімальні строки до якого з протитуберкульозних препаратів (ізоніазиду чи рифампіцину) відмічається

резистентність та одразу призначити коректне лікування.

### Матеріали та методи дослідження

Було досліджено 60 хворих – 30 з інфільтративним та 30 з дисемінованим туберкульозом. Пацієнти захворіли вперше, у всіх були порожнини деструкції та бактеріовиділення. Всі хворі були з Полтави та Полтавської області. Серед обстежених пацієнтів переважали чоловіки – 46 (76,6%), жінок було 14 (23,4%).

Аналіз стійкості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів (табл. 1). У групі з інфільтративним туберкульозом найбільшими виявились показники мультирезистентності МБТ, вона була виявлена у 18 (60%) хворих, монорезистентність була у 12 (40%) пацієнтів. З дисемінованим туберкульозом показники були майже однаковими: монорезистентність у 10 (33,4%), мультирезистентність у 20 (66,6%).

Таблиця 1  
Характеристика резистентності по формах захворювання

Форма туберкульозу	Всього хворих	Монорезистентність	Мультирезистентність
Інфільтративний n=30	30	12	18
Абс %	100	40	60
Дисемінований n=30	30	10	20
Абс %	100	33,4	66,6

У хворих з інфільтративним туберкульозом домінували скарги на кашель 10 (33,4%), та слабкість 6 (20%). Дещо менше турбувала втрата ваги 2 (6,7%), підвищення температури 3 (10%) та одишка 2 (6,7%). У пацієнтів хворих на дисемінований процес картина інша: скарги на кашель 25 (83,4%), втрата ваги 21 (70%), слабкість 27 (90%). Дещо менше турбувала підвищення температури 20 (66,7%) та одишка 10 (33,4%). Нами вивчено показники ШОЕ та лейкоцитів в обох групах на початку лікування. Прискорення ШОЕ та лейкоцитозу, більш виявлялись у хворих на дисемінований процес. ШОЕ від 30 до 60 мм/год і вище частіше зустрічалася також з цією формою. Прискорення ШОЕ (до 30 мм/год) у 21 (70%) випадків відмічене з інфільтративним туберкульозом, з дисемінованим – у 24 (80%) відповідно. Розглянемо розповсюдженість туберкульозного процесу в легенях. Рентгенологічне обстеження хворих показало, що розповсюдженість патологічного процесу в легенях була різноманітною. Деструкція спостерігалась у всіх хворих. При аналізі таблиці можна сказати, що з інфільтративним процесом найбільшою була розповсюдженість 1-2 см у 25 (83,3%), з дисемінованим найбільше <2-х см 16 (53,4%). В розробку бралися бацилярні хворі, у яких бактеріовиділення обов'язково підтверджувалося мікроскопічним та культуральним дослідженням з подальшим визначенням чутливості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів.

Комплексна оцінка масивності бактеріовиділення за даними мікроскопії дозованого мазка і методу посіву з кількісним підрахунком колоній на щільному поживному середовищі була проведена 60 пацієнтам. Мікроскопічно скудне бактеріовиділення домінувало у

пацієнтів з інфільтративним туберкульозом – 20 осіб (66,6%), дещо менше воно спостерігалось з дисемінованим туберкульозом – 5 осіб (16,7%). Помірне у 9 (30%) та 14 (46,7%) хворих відповідно, масивне бактеріовиділення було у пацієнтів з інфільтрацією 1 (3,4%) та дисемінацією 11 (36,6%) відповідно. Культурально скудне бактеріовиділення домінувало також у пацієнтів з інфільтрацією – 17 (56,6%), дещо менше воно спостерігалось з дисемінованим процесом – 4 (13,4%). Помірне бактеріовиділення дещо більше виявлялося з дисемінацією – 14 (46,6%), з інфільтрацією воно було у 13 (43,4%). Масивне бактеріовиділення не спостерігалось у пацієнтів з інфільтрацією 0 (0%), та з дисемінацією 12 (40%) відповідно. З культур мікобактерій туберкульозу виділені ДНК досліджувалися на чутливість до ізоніазиду та рифампіцину молекулярно-генетичним методом. У всіх пацієнтів досліджували харкотиння та виділену з неї культу *M. tuberculosis* за допомогою локусів *groB* та *katG*. За результатами визначення мутацій в генах, відповідальних за чутливість збудника туберкульозу до вище згаданих протитуберкульозних препаратів, призначалися схеми хіміотерапії.

Знаючи резистентність МБТ, ми з самого початку лікування підвищили дозування фторхінолонів (етіонаміду та левофлоксацину) з урахуванням часу прийому пероральних препаратів. Через 4 години після прийому таблеток, коли бактеріостатична активність у крові досягла максимуму, ми вводили вище згадані препарати внутрішньовенно, тим самим підвищуючи їх властивості.

Таблиця 2  
Режими хіміотерапії в залежності від стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів

Стійкість МБТ	Режим хіміотерапії	
	Інтенсивна фаза	Підтримуюча фаза

H	R0,6+Z 2,0+E 1,2+S1,0+PAS 400,0	R 0,6+E 1,2+Ofx 0,8
R	H 0,6+Z 2,0+E 1,2+PAS 400,0+Lfx 1,0	H 0,6+R 0,6+Z 2,0+ Et1,0
H+R	Z2,0+E1,2+K1,0+PAS400,0+Pt 1,0	Z2,0+E1,2+Ofx0,8+PAS400,0+ Pt 1,0

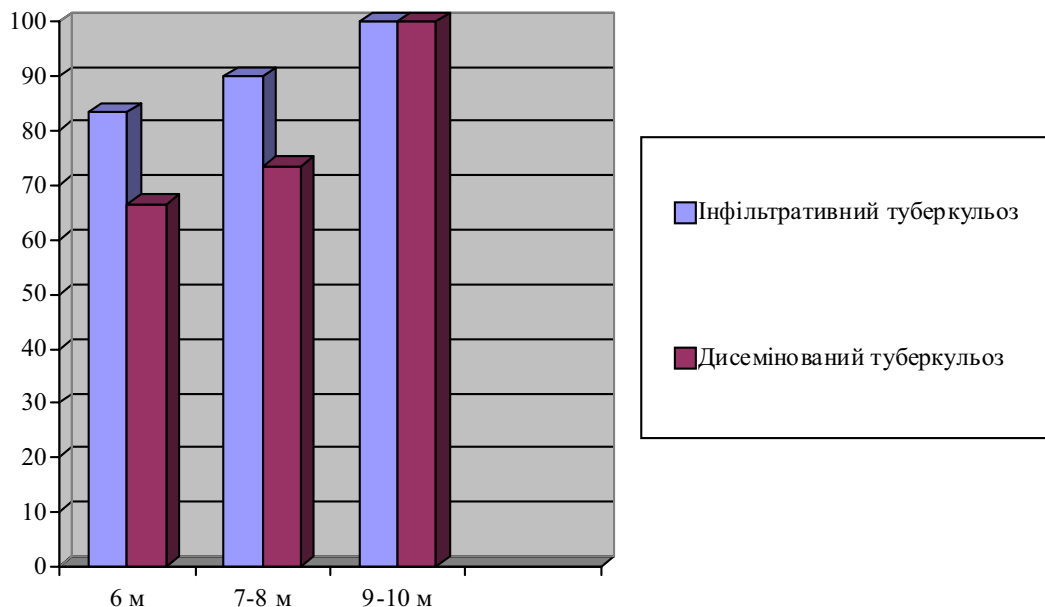
Отримані результати оброблені та проаналізовані комп'ютерною програмою «MS Excel 2007». Також аналіз даних проводили за допомогою прикладного пакету «Statistica 6.0». Дані для категоризованих показників представлені в тексті абсолютними величинами, а для безперервних показників, стандартними методами варіаційної статистики: розраховували середні величини, середньоквадратичні відхилення та середні помилки середніх арифметичних величин. За допомогою критерія Стюдента оцінювали різницю середніх величин в порівнюваних групах (р). Достовірною різницею вважали ту, що перебувала в межах достовірності Стюдента менше 0,05.

### Результати та їх обговорення

В кінці стаціонарного лікування було зібрано скарги у хворих обох формами туберкульозу. З інфільтра-

тивною формою скарг ніхто з пацієнтів не виявляв, з дисемінованою скаржився на невелику слабкість тільки 1 (3,4%) хворий. Зміни в крові після лікування у вигляді прискорення ШОЄ та лейкоцитозу, майже були однаковими при обох формах. ШОЄ від 30 до 60 мм/год і вище не визначалося. Прискорення ШОЄ (до 15 мм/год) з інфільтративним - у 28 (93,4%), з дисемінованим 81,6% (( $p < 0,05$ )). Незначний лейкоцитоз був у 1 (3,4%) хворого на дисемінований туберкульоз.

На рисунку 1 в групі з інфільтративним процесом мікроскопічно вдалося досягти абацилювання через 6 місяців лікування у 15 (50%), з дисемінованим у 12 (40%) ( $p < 0,05$ ) хворих. Через 7-8 місяців абацилювання наступило у 24 (80%) з інфільтрацією та у 20 (66,6%) ( $p < 0,05$ ) дисемінацією. На 9-10 місяць лікування абацилювання припинилося у всіх хворих.



*Рисунок 1. Динаміка строків абацилювання методом*

*мікроскопії в обох групах наприкінці лікування.*

Культурально абацилювання припинилося через 6 місяців лікування у першій 25 (83,4%), у другій 20 (66,7%) ( $p < 0,05$ ). Через 7-8 місяців абацилювання на-

ступило у 27 (90%) з інфільтративним туберкульозом та у 22 (73,4%) ( $p < 0,05$ ) з дисемінованим. На 9-10 місяць лікування вдалося досягти абацилювання у всіх хворих в обох групах (рис. 2).



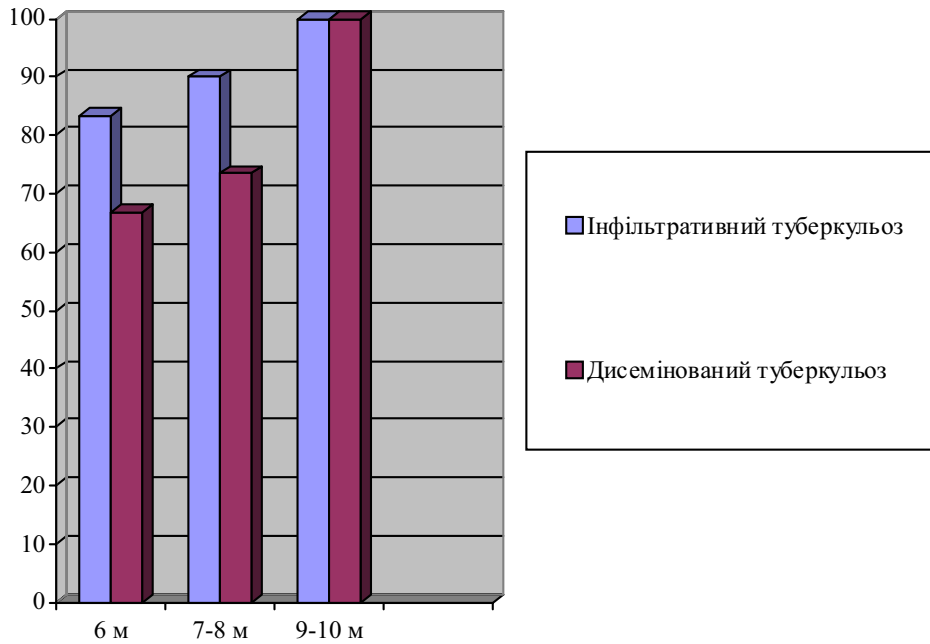


Рисунок 2. Динаміка строків абацільовання культуральним методом в обох групах наприкінці лікування.

В першій та другій групі через 4- 6 місяців лікування патологічні тіні розсмоктались та загоїлися деструкції у 20 (66,7%) та у 14 (46,7%) ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Через 8-9 місяців загоєння деструкції відмічалось у всіх пацієнтів (рис. 3).

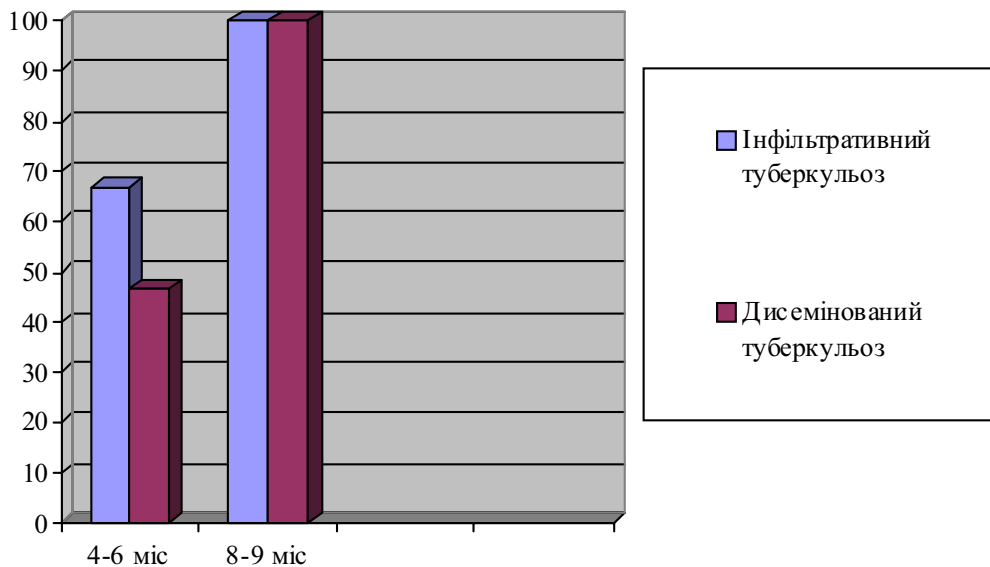


Рисунок 3. Динаміка строків розсмоктування вогнищ та рубцювання деструкцій в обох групах наприкінці лікування

### Висновки

1. Отримані показники свідчать про те, що використання патогенетичної терапії у вперше виявлених хворих на деструктивний туберкульоз легень після отримання даних про стійкість мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів дозволяє підвищити ефективність лікування як за показниками абацільовання мокротиння, так і по загоєнню деструк-

тивних змін в легенях, у порівнянні з лікуванням хворих тільки по протоколу.

2. Наприкінці стаціонарного лікування скарги у хворих обох груп були такими: у основній групі скаргились на кашель 2 пацієнти (3,4%), у контрольній – 4 (6,6%) ( $p < 0,05$ ). Скаргився на слабкість 1 (1,6%) хворий основної групи, та 2 (3,4%) ( $p < 0,05$ ) з контрольної групи. Прискорення ШОЄ спостерігалось у основній групі у 7 (11,6%), у контрольній у 14 (23,4%) ( $p < 0,05$ ). Лейкоцитоз мав місце у 1 (1,6%) хворого основної

групи, та у 3(5%) ( $p < 0,05$ ) у контрольній. При аналізі розсмоктування вогнищ та рубцювання деструкцій через 6 місяців та при виписці, ми отримали наступні дані. В основній та контрольній групі через 6 місяців лікування патологічні тіні розсмоктались у 56 (93,3%) та у 52 (86,6%) відповідно ( $p < 0,05$ ). Через 9 місяців рубцювання деструкції було у 60 (100%) хворих в обох групах. Через 6 місяці абацилювання методом мікроскопії наступило у 50 (83,3%) в основній групі та у 46 (76,6%) ( $p < 0,05$ ) в контрольній. Через 7-8 місяців припинення бактеріовиділення у 56 (93,4%) в основній групі, та у 51 (85%) в контрольній ( $p < 0,05$ ). На 9-10 місяць лікування вдалося досягти абацилювання у всіх хворих в обох групах. Абацилювання культуральним методом в обох групах представлено далі. Через 6 місяці абацилювання наступило у 52 (86,6%) в основній групі та у 47 (78,4%) в контрольній ( $p < 0,05$ ). Через 7-8 місяців в основній групі мікроскопічно бактеріовиділення припинилось у 57(95%) пацієнтів, в контрольній у 54 (90%) ( $p < 0,05$ ). На 9-10 місяць лікування припинилось абацилювання у всіх хворих в обох групах.

3. Молекулярно-генетичний аналіз *M. tuberculosis* показав, що у всіх пацієнтів була резистентність до ізоніазиду та рифампіну. Пацієнтів що мали резистентність до ізоніазиду, було більше, з дисемінованим туберкульозом в обох групах 7 (23,4%) та 4 (13,4%), відповідно ( $p < 0,05$ ).

4. З інфільтративною формою скарг ніхто не виявляв, з дисемінованою скаржився на невелику слабкість тільки 1 (3,4%) хворий. Зміни в крові після лікування у вигляді прискорення ШОЕ та лейкоцитозу, майже були однаковими при обох формах. Суттєвого підвищення ШОЕ не визначалося. Незначний лейкоцитоз був у 1 (3,4%) хворого на дисемінований туберкульоз. При аналізі розсмоктування вогнищ та рубцювання деструкцій, ми отримали наступні дані. В першій та другій групі через 4-6 місяців лікування патологічні тіні розсмоктались у 20 (66,7%) та у 14 (46,7%) відповідно ( $p < 0,05$ ). Через 8-9 місяців загоєння деструкції відмічалось у всіх пацієнтів. В групі з інфільтративним процесом мікроскопічно вдалося досягти абацилювання через 6 місяців лікування у 15 (50%), з дисемінованим у 12 (40%) хворих ( $p < 0,05$ ). Через 7-8 місяців абацилювання наступило у 24 (80%) з інфільтрацією та у 20 (66,6%) дисемінацією ( $p < 0,05$ ). На 9-10 місяць лікування абацилювання припинилося у всіх хворих. Культурально абацилювання припинилося через 6 місяців лікування у першій 25 (83,4%), у другій 20 (66,7%) ( $p < 0,05$ ). Через 7-8 місяців абацилювання наступило у 27 (90%) з інфільтративним туберкульозом та у 22 (73,4%) з дисемінованим ( $p < 0,05$ ). На 9-10 місяць лікування вдалося досягти абацилювання у всіх хворих в обох групах.

5. Таким чином, вище наведені дані свідчать про те, що додавання запропонованої патогенетичної терапії та застосування молекулярно-генетичного методу, після якого можливо призначити коректне лікування, підвищують ефективність лікування вперше діагностованого деструктивного хіміорезистентного туберкульозу легень.

### Література

1. Бажора Ю. И. Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, В. Н. Запорожан. – К. : Здоров'я, 1996. – 208 с.
2. Биологические свойства лабораторных штаммов и клинических изолятов микобактерий, полирезистентных к противотуберкулезным препаратам / А. А. Кор-

- неев, В. И. Голышевская, Э. В. Севастьянова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1999. – № 2. – С. 44–47.
3. Вишневский Б. И. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания / Б. И. Вишневский, Л. Н. Стеклова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 12. – С. 5–8.
4. Выявление мутаций в кодоне 306 EMBV гена для молекулярно-генетической характеристики клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* / М. В. Афанасьев, А. Д. Боровская, Е. Н. Ильина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 5. – С. 48–53.
5. Иванова А. А. Тактика лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / А. А. Иванова, М. В. Павлова, Л. И. Арчакова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 5 – С. 14–16.
6. Кононец А. С. Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с высокой лекарственной устойчивостью возбудителя / А. С. Кононец, В. Ю. Мишин // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 4. – С. 68–71.
7. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания / О. А. Маничева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 12. – С. 18–22.
8. Молекулярно-генетические и бактериологические методы диагностики *M. Tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью / Ф. Ф. Агаев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 9. – С. 32–35.
9. Молекулярно-генетические технологии в этиологической диагностике диссеминированного туберкулеза легких / В. Ю. Журавлев, О. В. Нарвская, А. А. Вязовая [и др.] // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. – 2010. – № 3. – С. 77–81.
10. Мясикова Т. В. Сравнительная характеристика течения лекарственно-устойчивого и лекарственно-чувствительного туберкулеза легких у впервые выявленных больных молодого возраста / Т. В. Мясикова, В. Ю. Мишин // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 96–100.
11. Нестеренко Л. Н. Использование молекулярно-биологических методов в диагностике и типировании штаммов *M. Tuberculosis* / Л. Н. Нестеренко // Молекулярные основы патогенеза и диагностики туберкулеза и другой легочной патологии : материалы научно-практической конференции. – М., 1995. – С. 37–38.
12. Новые технологии определения лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* / О. И. Скотникова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 6. – С. 40–41.
13. Новожилова И. А. Значимость определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза для успешного лечения туберкулеза легких / И. А. Новожилова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 4. – С. 29–30.
14. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких / И. П. Зиновьев, Н. А. Эсаулова, В. Г. Новиков, И. А. Коковихина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 4 – С. 37–39.
15. Cohn D. L. Drug resistance (DR) to anti-tuberculosis medications: global drug resistance rates / D. L. Cohn, F. Bustreo, M. Raviglione // The Europ. Resp. Dis. – 1995. – Vol. 8, Suppl. 19. – P. 505.
16. Dixie E. S. The global treat of Drug-Resistant Tuberculosis / E. S. Dixie, G. G. Kenneth // The New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 338, № 23. – P. 1689–1690.
17. Geerligs W. A. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands / W. A. Geerligs, R. Van Altena, W. C. M. De Lange // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2000. – Aug., Vol. 4 (8). – P. 758–764.
18. Iseman M. D. Drug-resistant tuberculosis / M. D. Iseman, L. A. Madsen // Clinics in Chest Medicine. – 1993. – Vol. 10, № 3. – P. 65–70.
19. Willcox P. A. Drug-resistant tuberculosis / P. A. Willcox // Curr Opin Pulm Med. – 2000. – May, Vol. 6 (3). – P. 198–202.

20. The threat of multidrug-resistant tuberculosis: results of 1 yr of surveillance in the Lombardy region of Italy / G. Salamina, L. Sodano, F. Mezzetti, M. L. Moro // Mon-

aldi Arch Chest Dis. – 1999. – Aug., Vol. 54 (4). – P. 332–336.

## English version: VALUE MOLECULAR GENETIC METHODS OF DNA EXTRACTION IN THE TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED CHEMORESISTANCE TUBERCULOSIS\*

Filatova O.V.

Higher State educational if Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava

*The results of the genetic research of DNA from the sputum of patients with tuberculosis. Found that the detection of Mycobacterium tuberculosis resistance to antituberculosis drugs (isoniazid and rifampicin) and assigned the correct treatment, increases the effectiveness of the treatment of newly diagnosed tuberculosis chemoresistance. Performance criteria were: the timing of bacteriological and healing the destructive changes in the lungs. The results of this study allow us to recommend the molecular-genetic method of DNA extraction for the correction of the treatment of tuberculosis chemoresistance.*

Key words: chemoresistant tuberculosis, molecular-genetic method of DNA.

Learning problems himiorezystentnyy TB incidence is determined in Ukraine and worldwide steady increase of patients. Detection of long-standing cases of tuberculosis with destruction, common process, improper treatment, violations of the sick, poor supply of medicines have increased cases of resistance that is the cause of increase in TB. Today is not sufficiently studied the problem of treatment of newly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis with primary resistance of Mycobacterium tuberculosis to anti-TB drugs, the relevance of which is of particular importance given that the modern methods of primary resistance can be determined in 2-4 months after diagnosis. During this period, the patient should be assigned the correct anti-TB drugs but the best mode to use them at this time is not justified. Objective: To increase the effectiveness of treatment of newly diagnosed himiorezystentnoho infiltrative (n = 30) and disseminated (n = 30) TB lenen using molecular genetic methods DNA. Set the minimum time which of anti-TB drugs (isoniazid or rifampicin) resistance is observed and immediately assign the correct treatment. Among the patients studied were dominated by men - 46 (76,6%), 14 women (23,4%). Among men prevailed age 40-49, women 20-29, respectively. In the group with infiltrative tuberculosis appeared to be the major indicators multyrezystentnosti Office, it was found in 18 (60%) patients had mono-resistance in 12 (40%) patients. With disseminated tuberculosis rates were almost identical: monorezystentnist in 10 (33,4%), multyrezystentnist in 20 (66,6%). The data obtained after treatment show the relevance of the application of molecular genetic methods in modern Tuberculosis. Increases the effectiveness of therapy (healing destructive changes in lungs, stopping bacteria).

### Introduction

Recent years are characterized by a decrease the effectiveness of treatment of pulmonary tuberculosis,

which is associated with negative social factors, the increasing resistance of Mycobacterium tuberculosis to anti-TB drugs that are prone to rapid formation of drug resistance [1, 2, 3, 4]. In recent years among clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis (MBT) has been increasingly meet both strains with resistance to almost all modern anti-TB drugs used in the clinic [5, 6, 7]. WHO estimates that about 50 million people on Earth are infected with multidrug resistant strains. The causative agent of tuberculosis has some unique features. We found a sufficient number of genes that can produce protein products responsible for the penetration of microbes into the host cells and its intracellular existence [8, 9, 10, 11, 12]. Due to the intracellular localization of M. tuberculosis and especially its membrane transport genes seems difficult, in the case of resistant strains dominate the mutational changes of chromosomal genes [13, 14, 15, 16]. Thus, the probability of occurrence and selection of resistant strains of Mycobacterium large populations today is quite high [17, 18, 19, 20].

Objective: To increase the effectiveness of treatment of newly diagnosed himiorezystentny infiltrative and disseminated tuberculosis using molecular genetic methods DNA. Set the minimum time which of anti-TB drugs (isoniazidi or rifampicini) resistance is observed and immediately assign the correct treatment.

### Materials and methods

60 patients were studied - 30 of 30 infiltrative and disseminated tuberculosis. Patients sick the first time, all had cavities and bacterial degradation. All patients were from Poltava and Poltava region. Among the patients studied was dominated men - 46 (76,6%) women were 14 (23,4%).

Analysis of resistance of Mycobacterium tuberculosis to anti-TB drugs (Table 1). In the group with infiltrative tuberculosis appeared to be the major indicators multyrezystant, it was found in 18 (60%) patients had monorezystant 12 (40%) patients. With disseminated

\* To cite this English version: Filatova O.V. Value molecular genetic methods of dna extraction in the treatment of newly diagnosed chemoresistance tuberculosis // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2013. - Vol 17, № 1-2. - P. 92 -96.

tuberculosis rates were almost identical: monorezistant in 10 (33,4%), multyrezystent in 20 (66,6%).

Table 1  
Characterization of resistance to forms of the disease

Form	Total TB	Patients Monorezistant	Patients Multyrezystant
Infiltrative n=30	30	12	18
Abs %	100	40	60
Disseminated n=30	30	10	20
Abs %	100	33,4	66,6

In patients with infiltrative tuberculosis dominated by complaints of cough 10 (33,4%), and weakness of 6 (20%). Some less worried about losing weight 2 (6,7%), fever 3 (10%) and stuffiness 2 (6,7%). In patients with disseminated process picture is different: complaints of cough 25 (83,4%), weight loss 21 (70%), fatigue 27 (90%). Some less worried fever 20 (6,67%) and stuffiness 10 (33,4%).

We studied the performance of ESR and WBC in both groups at the beginning of treatment. Shows that changes in the blood as accelerating SHOYE and leukocytosis, are identified more patients with disseminated process. SHOYE from 30 to 60 mm / h and above are also more common with this form. Acceleration SHOYE (30 mm / h) in 21 (70%) cases marked with infiltrative tuberculosis, disseminated - in 24 (80%), respectively.

Consider the prevalence of tuberculosis in the lungs. X-ray examination of patients showed that the prevalence of pathological process in the lungs was varied. The destruction was observed in all patients. When analyzing the table we can say that the infiltrative process was greatest prevalence of 1-2 cm in 25 (83,3%) with disseminated most <2cm 16 (53,4%).

Taken in the development of bacillary patients in whom bacterial necessarily confirmed by microscopic and culture results, followed by determination of susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to anti-TB drugs. Comprehensive Assessment of massiveness bacteria according to dosage smear microscopy and by culture

with quantitative counting of colonies on nutrient dense medium was performed 60 patients. Microscopically poorly bacteria dominated in patients with infiltrative tuberculosis - 20 people (66,6%), somewhat less than it was observed with disseminated tuberculosis - 5 people (16,7%). Moderate in 9 (30%) and 14 (46,7%) patients, respectively, had a massive bacterial infiltration in patients with 1(3,4%) and dissemination 11 (36,6%), respectively. Poorly bacterial culture dominated in patients with infiltration - 17 (56,6%), somewhat less than it was observed with disseminated process - 4 (13,4%). Somewhat more moderate bacterial dissemination turned out - 14 (46,6%), with infiltration it was in 13 (43,4%). Massive bacteria were observed in patients with infiltration 0 (0%), and dissemination of 12 (40%), respectively.

In cultures of Mycobacterium tuberculosis isolated DNA were tested for susceptibility to isoniazidi and rifampicini molecular genetic methods. All patients studied specimens and isolated from her cult M. tuberculosis by rpoB locus and katG. According to the definition of mutations in genes responsible for sensitivity of Mycobacterium tuberculosis to the above mentioned anti-TB drugs intended regimens. Knowing the resistance of MBT, we initially treat increased dosage of fluoroquinolones (levofloxacin and Ethionamidi) including the time for oral medication. After 4 hours after taking the pill when bacteriostatic activity in the blood peaked, we introduced above mentioned drugs intravenously, thereby enhancing their properties.

Table 2  
Chemotherapy regimen based on resistance to Mycobacterium tuberculosis TB drugs

Resistant	Chemotherapy regimens	
	Intensive phase	Maintenance phase
H	R0,6+Z 2,0+E 1,2+S1,0+PAS 400,0	R 0,6+E 1,2+Ofx 0,8
R	H 0,6+Z 2,0+ E 1,2 + PAS 400,0+Lfx 1,0	H 0,6+R 0,6+Z 2,0+ Et 1,0
H+R	Z 2,0+E 1,2+K 1,0+PAS 400,0+Pt 1,0	Z 2,0+ E 1,2 +Ofx 0,8 + PAS 400,0+ Pt 1,0

The results are processed and analyzed by a computer program «MS Excel 2007». Also, analysis of the data was performed using software packages «Statistica 6.0». Data for the indicators are categorized in the text of the absolute values and for continuous parameters, standard methods of variational statistics: averages calculated RMS deviation and average values of arithmetic errors. Using the criterion Student estimated difference of averages in the two groups (p). Significant difference was considered one that was within the accuracy Student less than 0,05.

### Results and Discussion

At the end of inpatient treatment were collected complaints in patients with both tuberculosis. With infiltrative form of complaints, none of the patients did not

show with disseminated complained of slight weakness only 1 (3,4%) patients. Zminy levels after treatment in the form of accelerated SHOYE and leukocytosis, were almost identical in both forms. SHOYE from 30 to 60 mm / h and was not measured. Acceleration SHOYE (15 mm / h) with infiltrative - in 28 (93,4%), 81,6% with disseminated ((p <0,05)). Slight leukocytosis was 1 (3,4%) patient with disseminated tuberculosis. The figure number 1 in the group with microscopically infiltrative process abatsylyuvannya achieved after 6 months of treatment in 15 (50%) with disseminated in 12 (40%) (p <0,05) patients. After 7-8 months abatsylyuvannya occurred in 24 (80%) of infiltration and in 20 (66,6%) (p<0,05) dissemination. At 9-10 months of treatment abatsylyuvannya stopped in all patients.



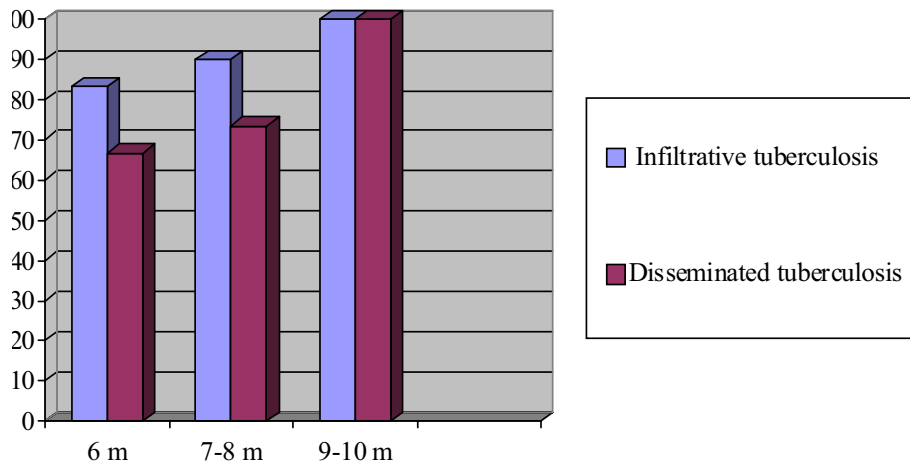


Figure 1. Dynamics terms abacilates by microscopy in both groups at the end of treatment

Culture abacilates stopped after 6 months of treatment in the first 25 (83,4%) in the second 20 (66,7%) ( $p < 0,05$ ). After 7-8 months abacilates occurred in 27

(90%) with infiltrative tuberculosis and in 22 (73,4%) ( $p < 0,05$ ) with disseminated. At 9-10 months of treatment abacilates achieved in all patients in both groups (Fig. 2).

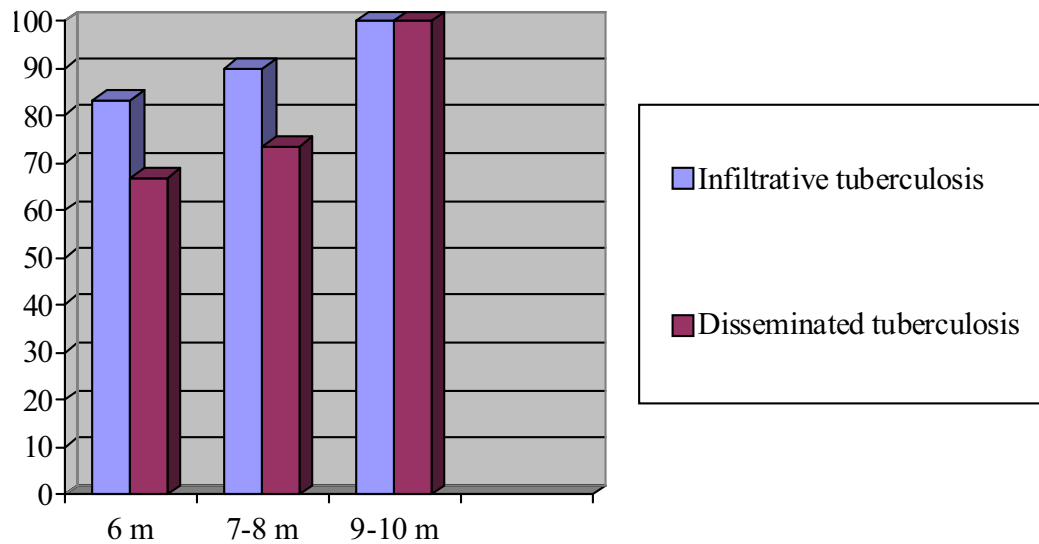


Figure 2. Dynamics terms abacilates culture method in both groups at the end of treatment

In the first and second group after 4 - 6 months of treatment, abnormal shadows resorption destruction and healed in 20 (66,7%) and in 14 (46,7%) ( $p < 0,05$ ),

respectively. After 8-9 months of healing degradation was noted in all patients (Fig. 3).

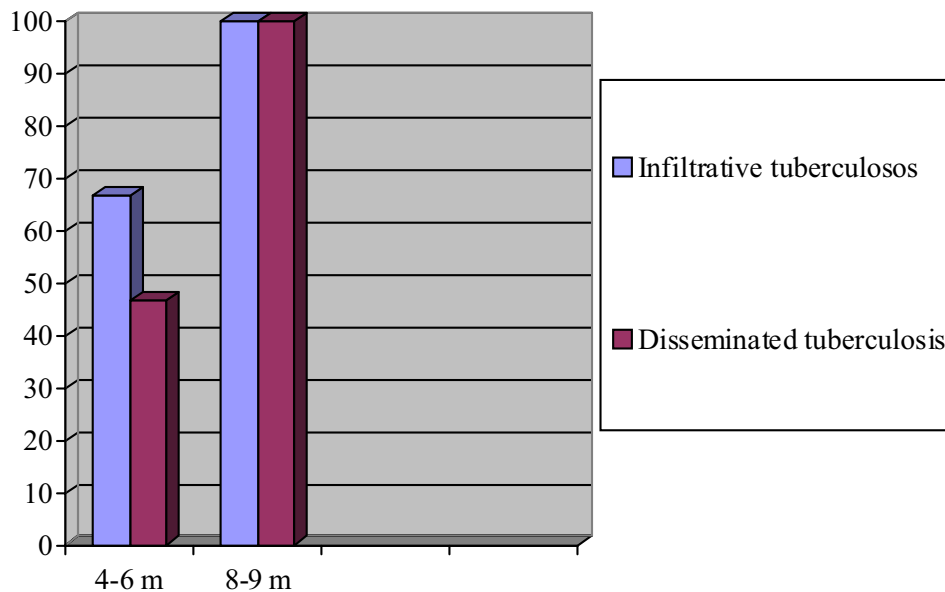


Figure 3. Dynamics timing resolution of lesions and scarring destruction in both groups at the end of treatment

### Conclusions

1. These figures indicate that the use of immunosuppressive therapy in newly diagnosed patients with destructive pulmonary tuberculosis after receiving data on resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to anti-TB drugs can increase the effectiveness of treatment in terms of both abacilates phlegm and healing to destructive changes in the lungs, compared with treatment of patients with only minutes.

2. At the end of hospitalization in patients with complaints of both groups were as follows: in the study group complained of cough 2 patients (3,4%) in the control - 4 (6,6%) ( $p < 0,05$ ). Complained of weakness 1 (1,6%) patients of the group, and 2 (3,4%) ( $p < 0,05$ ) from the control group. Acceleration SHOYE observed in the study group in 7 (11,6%) in the control group in 14 (23,4%) ( $p < 0,05$ ). Leukocytosis occurred in 1 (1,6%) patients of the main group and in 3 (5%) ( $p < 0,05$ ) in the control. In the analysis of resorption lesions and scarring destruction after 6 months and at discharge, we received the following information. In the study and control group after 6 months of treatment resorption abnormal shadow in 56 (93,3%) and 52 (86,6%), respectively ( $p < 0,05$ ). After 9 months of destruction was scarring in 60 (100%) of the patients in both groups. Through 6 months abacilates by microscopy occurred in 50 (83,3%) in the intervention group and 46 (76,6%) ( $p < 0,05$ ) in the control. After 7-8 months of suspension of bacteria in 56 (93,4%) in the intervention group and in 51 (85%) in the control group ( $p < 0,05$ ). At 9-10 months of treatment abacilates achieved in all patients in both groups. Abacilates culture method in both groups are presented below. After 6 months abacilates occurred in 52 (86,6%) in the intervention group and 47 (78,4%) in the control group ( $p < 0,05$ ). After 7-8 months in the intervention group stopped microscopic bacteria in 57 (95%) patients in the control group in 54 (90%) ( $p < 0,05$ ). At 9-10 months of treatment stopped abacilates all patients in both groups.

3. Molecular genetic analysis of *M. tuberculosis* showed that all patients had resistance to isoniazidi and rifampicini. Patients who had resistance to isoniazidi was

more of disseminated tuberculosis in both groups, 7 (23,4%) and 4 (13,4%), respectively ( $p < 0,05$ ).

4. With infiltrative form of complaints nobody showed, with disseminated complained of slight weakness only 1 (3,4%) patients. Changes in the blood after treatment in the form of accelerated SHOYE and leukocytosis, were almost identical in both forms. Significant increase SHOYE not measured. Slight leukocytosis was 1 (3,4%) patient with disseminated tuberculosis. In the analysis of resorption lesions and scarring destruction, we obtained the following data. In the first and second group after 4 - 6 months of treatment resorption abnormal shadow in 20 (66,7%) and in 14 (46,7%), respectively ( $p < 0,05$ ). After 8-9 months of healing degradation was noted in all patients. In the group with microscopically infiltrative process abacilates achieved after 6 months of treatment in 15 (50%), and disseminated in 12 (40%) patients ( $p < 0,05$ ). After 7-8 months abacilates occurred in 24 (80%) of infiltration and in 20 (66,6%), dissemination ( $p < 0,05$ ). At 9-10 months of treatment abacilates stopped in all patients. Culture abacilates stopped after 6 months of treatment in the first 25 (83,4%) in the second 20 (66,7%) ( $p < 0,05$ ). After 7-8 months abacilates occurred in 27 (90%) with infiltrative tuberculosis and in 22 (73,4%) with disseminated ( $p < 0,05$ ). At 9-10 months of treatment abacilates achieved in all patients in both groups.

5. Thus, the data above indicate that the proposed addition of immunosuppressive therapy and the use of molecular genetic method, after which you can assign the correct treatment, increase the effectiveness of treatment of newly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis himiorezystentny.

### References

1. Bazhora Yu. I. Molekulyarno-geneticheskie i biofizicheskie metody issledovaniya v medizine / Yu. I. Bazhora, V. I. Kresyun, V. N. Zaporozhan. – K. : Zdorov'ya, 1996. – 208 s.
2. Biologicheskie svoystva laboratornykh shtammov i klinicheskikh izolyatorov mikobakteriy, polirezistentnykh k protivotuberkulezным preparatam / A. A. Korneev, V. I. Golyshevskaya, E. V. Sevast'yanova [i dr.] // Problemy tuberkuleza. – 1999. – № 2. – S. 44–47.
3. Vishnevskiy B. I. Chastota i struktura lekarstvennoy ustoychivosti mikobakteriy tuberkuleza pri razlichnykh lokali-

- zaziyach zabolevaniya / B. I. Vishnevskiy, L. N. Steklova // Problemy tuberkuleza i bolezney legkich. – 2008. – № 12. – S. 5–8.
4. Vyyavlenie mutaziy v kodone 306 EMVV gena dlya molekulyarno-geneticheskoy charakteristiki klinicheskikh shtamov Mycobacterium tuberculosis / M. V. Afanas'ev, A. D. Borovskaya, E. N. Il'ina [i dr.] // Problemy tuberkuleza i bolezney legkich. – 2009. – № 5. – S. 48–53.
5. Ivanova A. A. Taktika lecheniya lekarstvenno-ustoychivogo tuberkuleza legkich / A. A. Ivanova, M. V. Pavlova, L. I. Archakova // Problemy tuberkuleza i bolezney legkich. – 2003. – № 5 – S. 14–16.
6. Kononez A. S. Effektivnost' lecheniya vpervye vyyavlennyykh bol'nykh tkberkulezom legkich s vysokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozbuditelya / A. S. Kononez, V. Yu. Mishin // Infekzionnye bolezni. – 2008. – T. 6, № 4. – С. 68–71.
7. Lekarstvennaya chuvstvitel'nost' Mycobacterium tuberculosis v sopostavlenii s ich zhiznesposobnost'yu, zhitoksichnost'yu, genotipom i techeniem prozessa u bol'nykh tuberkulezom organov dychaniya / O. A. Manicheva [i dr.] // Problemy tuberkuleza i bolezney legkich. – 2008. – № 12. – S. 18–22.
8. Molekulyarno-geneticheskie i bakteriologicheskie metody diagnostiki M. Tuberculosis s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu / F. F. Agaev [i dr.] // Tuberkulez i bolezni legkich. – 2009. – № 9. – S. 32–35.
9. Molekulyarno-geneticheskie tehnologii v etiologicheskoy diagnostike disseminirovannogo tuberkuleza legkich / V. Yu. Zhuravlev, O. V. Narvskaya, A. A. Vyazovaya [i dr.] // Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunobiologii. – 2010. – № 3. – S. 77–81.
10. Myakisheva T. V. Sravnitel'naya charakteristika techeniya lekarstvenno-ustoychivogo i lekarstvenno-chuvstvitel'nogo tuberkuleza legkich u vpervye vylennyykh bol'nykh mologogo vozrasta / T. V. Myakisheva, V. Yu. Mishin // Pul'monologiya. – 2009. – № 3. – С. 96–100.
11. Nesterenko L. N. Ispol'zovanie molekulyarno-biologicheskikh metodov v diagnostike i tipirovanii shtamov M. Tuberculosis / L. N. Nesterenko // Molekulyarnye osnovy patogeneza i diagnostiki tuberkuleza i drugoy legochnoy patologii : materialy nauchno-prakticheskoy konferenzii. – M., 1995. – S. 37–38.
12. Novye tehnologii opredeleniya lekarstvennoy chuvstvitel'nosti Mycobacterium tuberculosis / O. I. Skotnikova [i dr.] // Problemy tuberkuleza i bolezney legkich. – 2004. – № 6. – S. 40–41.
13. Novozhilova I. A. Znachimost' opredeleniya lekarstvennoy ustoychivosti mikobakteriy tuberkuleza dlya uspeshnogo lecheniya tuberkuleza legkich / I. A. Novozhilova // Problemy tuberkuleza i bolezney legkich. – 2004. – № 4. – S. 29–30.
14. Pervichnaya lekarstvennaya ustoychivost' mikobakteriy tuberkuleza u bol'nykh s vpervye vyyavlennym destruktivnym tuberkulezom legkich / I. P. Zinov'ev, N. A. Esaulova, V. G. Novikov, I. A. Kokovichina // Problemy tuberkuleza i bolezney legkich. – 2009. – № 4 – S. 37–39.
15. Cohn D. L. Drug resistance (DR) to anti-tuberculosis medications: global drug resistance rates / D. L. Cohn, F. Bustreo, M. Raviglione // The Europ. Resp. Dis. – 1995. – Vol. 8, Suppl. 19. – P. 505.
16. Dixie E. S. The global treat of Drug-Resistant Tuberculosis / E. S. Dixie, G. G. Kenneth // The New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 338, № 23. – P. 1689–1690.
17. Geerligs W. A. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands / W. A. Geerligs, R. Van Altena, W. C. M. De Lange // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2000. – Aug., Vol. 4 (8). – P. 758–764.
18. Iseman M. D. Drug-resistant tuberculosis / M. D. Iseman, L. A. Madsen // Clinics in Chest Medicine. – 1993. – Vol. 10, № 3. – P. 65–70.
19. Willcox P. A. Drug-resistant tuberculosis / P. A. Willcox // Curr Opin Pulm Med. – 2000. – May, Vol. 6 (3). – P. 198–202.
20. The threal of multidrug-resistant tuberculosis: results of 1 yr of surveillance in the Lombardy region of Italy / G. Salamina, L. Sodano, F. Mezzetti, M. L. Moro // Monaldi Arch Chest Dis. – 1999. – Aug., Vol. 54 (4). – P. 332–336.

© Цапенко Ю.П.

УДК 616.24-002.5:615.838

## ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА СТАНУ ЗДОРОВ'Я ХВОРИХ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ НА САНАТОРНОМУ ЕТАПІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ВДНЗУ «УМСА»\*

Цапенко Ю.П.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

*Изучая динамику качества жизни среди 95 больных туберкулёзом разной активности на санаторном этапе медицинской реабилитации, использовали украинскую версию опросника ВООЗЯЖ-100. Все больные туберкулёзом в исследуемых группах в начале реабилитации имеют снижение показателей качества жизни, относительно здоровых контрольной группы, наиболее выражено уменьшение качества жизни отмечено в сфере «Окружающая среда» и «Духовная сфера». Качество жизни больных с впервые выявленным туберкулёзом в начале санаторной реабилитации оказалось ниже показателей качества жизни среди особ с остаточными явлениями после перенесённого туберкулёза. Динамика улучшения качества жизни в процессе реабилитации была положительной в обеих группах, но значительно выше среди больных с впервые выявленным туберкулёзом и на момент выписки с санатория «Гадяч» соответствовала показателям здоровых контрольной группы. Таким образом, для оценки эффективности реабилитации на санаторном и других этапах у больных туберкулёзом, рядом с существующими критериями эффективности лечения, целесообразно использовать опросник качества жизни и состояния здоровья ВООЗЯЖ-100.*

Ключевые слова: туберкулёз, качество жизни, медицинская реабилитация, санаторий.

*Робота є фрагментом НДР: «Клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу захворювань респіраторної системи (туберкульозу, саркоїдозу, дисемінованих процесів та ХНЗЛ) та розробити методи корекції виявлених порушень на різних етапах лікування, реабілітації та профілактики».*

Серед ключових критеріїв оцінки ефективності ініціатив з охорони здоров'я населення експерти ВООЗ виділяють адекватність лікування, під якою розуміють необхідність досягнення сприйнятної для хворого якості життя (WHOQOL Group., 1993). Якість життя – це інтегративна характеристика фізичного, психічного, і соціального функціонування людини, що базується на її суб'єктивному сприйнятті [5].

Хронічний перебіг туберкульозу, необхідність тривалого лікування та відриву від звичайного середовища, сім'ї і, нарешті, усвідомлення контагіозності цього захворювання не можуть не вплинути на аспекти життя хворого [7].

Якість життя хворих на туберкульоз вивчали лише поодинокі автори [11, 3, 8, 13, 12, 1, 9, 10, 2, 6].

Критеріями оцінки ефективності лікування хворих туберкульозом на стаціонарному і амбулаторному етапах лікування є закриття порожнин розпаду та припинення бактеріовиділення. На санаторному етапі подібні критерії до сих пір не розроблені, і тому поряд з вищевказаними критеріями, відсутністю активності процесу та стабільним самопочуттям хворого вагомою стає динаміка якості їх життя [4]. Саме ці недосліджені питання послужать предметом цієї роботи.

Метою нашого дослідження стало вивчення динаміки якості життя хворих туберкульозом різної активності на санаторному етапі медичної реабілітації.

### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети на базі Гадяцького протитуберкульозного санаторію у 95 хворих при поступленні та на момент виписки вивчали загальну якість життя та стан здоров'я за допомогою за допомогою української версії методики оцінки якості життя і стану здоров'я ВООЗЯЖ-100 (С.В. Пхіденко). Методика досліджує 6 сфер якості життя (фізичну, психологічну сферу, рівень незалежності, соціальні відносини, навколишнє середовище, духовну сферу) і 24 специфічні субсфери. В середньому тривалість реабілітації становила 1,2-1,3 міс.

Було сформовано 2 групи хворих з різною активністю туберкульозного процесу: з них 43 хворих (45,3%) з вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБ) склали 1 групу; 2-га група сформована ідентично першій, до неї відносилися 52 хворих (54,7%) з залишковими змінами після перенесеного туберкульозу легень (ЗЗТБ). Контрольну групу склали 30 здорових людей ідентичних основній групі по складу (вік, стать) ( $p < 0,05$ ). Співвідношення по статі чоловіків до жінок в I групі складало 3:1, середній вік  $42,71 \pm 2,17$  років; в II групі – 5:1, з середнім віком  $48,85 \pm 1,26$  років (таб. 1).

Таблиця 1

Медико-соціальна характеристика анкетованих хворих

\* Цитування при атестації кадрів: Цапенко Ю.П. оцінка якості життя та стану здоров'я хворих туберкульозом на санаторному етапі медичної реабілітації ВДНЗУ «УМСА». – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 96 –98.



Характеристика хворих	Група I n=43 (45,3%)		Група II n=52 (54,7%)	
	абс.	%	абс.	%
Стать				
Жінки	7	16,3	13	25
Чоловіки	36	83,7	39	75
Місце проживання				
Мешканці села	21	48,8	39	75
Мешканці міста	22	51,2	13	25

### Результати та їх обговорення

Показники якості життя і стану здоров'я (ЯЖ) в досліджуваних групах на початку дослідження становили: у 1-й групі ВДТБ ( $82,38 \pm 0,44$ ) балів, в 2-й групі ЗЗТБ ( $84,64 \pm 0,37$ ) балів та ( $99,28 \pm 0,18$ ) балів контрольної групи. Потрібно зазначити, що у порівнянні з контрольною групою ( $99,28 \pm 0,18$ ) балів, найбільше, а саме на 17%, страждали якість життя і стан здоров'я по всіх сферах серед хворих групи ВДТБ ( $82,38 \pm 0,44$ ) балів ( $p < 0,001$ ); в свою чергу ЯЖ в II групі серед ЗЗТБ ( $84,64 \pm 0,37$ ) балів була меншою від контрольної ( $99,28 \pm 0,18$ ) балів на 15% ( $p < 0,001$ ). При порівнянні самих груп на початку реабілітації, відмічаємо, що ЯЖ у хворих ЗЗТБ групи ( $84,64 \pm 0,37$ ) балів була більшою на 3% ніж ЯЖ у хворих ВДТБ групи ( $82,38 \pm 0,44$ ) балів ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Після проведеної реабілітації в санаторії ми відмічаємо позитивну динаміку показників ЯЖ в обох групах, але більш суттєве збільшення ЯЖ є серед хворих

ВДТБ групи ( $99,23 \pm 0,45$ ) бали, відповідно ЯЖ збільшилася на 17% від початку лікування ( $82,38 \pm 0,44$ ) ( $p < 0,001$ ), що майже не відрізнялося від показників контрольної групи ( $99,28 \pm 0,18$ ) бали; тоді як в групі ЗЗТБ ЯЖ покращилася з початку лікування ( $84,64 \pm 0,37$ ) на 10%, і становила ( $93,82 \pm 0,52$ ) бали ( $p < 0,001$ ).

В обох досліджуваних групах мало місце зниження показників якості життя та їх стану здоров'я у сфері I. «Фізична сфера». У порівнянні з контрольною групою ( $16,31 \pm 0,21$ ) бали, ми відмічаємо що у хворих ВДТБ та ЗЗТБ груп відчуття фізичного дискомфорту, стомлення, зниження життєвої активності на початку реабілітації турбувало на 10% майже однаково частіше і становило відповідно ( $14,38 \pm 0,44$  та  $14,85 \pm 0,46$ ) бали ( $p < 0,001$ ). Незважаючи на це, в динаміці у обох групах цей показник значно покращився: у групі ВДТБ на 19% ( $17,77 \pm 0,39$ ) ( $p < 0,001$ ), а в групі ЗЗТБ на 13% ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2).

Таблиця 2  
Якість життя та стан здоров'я хворих з різною активністю туберкульозного процесу на санаторному етапі медичної реабілітації, М $\pm$ т

Сфера і субсфера якості життя	Контроль На (n=30)	Група I ВДТБ		Група II ЗЗТБ	
		на початку реабілітації (n=43)	на момент ви- писки (n=43)	на початку реабілітації (n=52)	на момент ви- писки (n=52)
Сфера I. Фізична сфера	16,31 $\pm$ 0,21	14,38 $\pm$ 0,44 *	17,77 $\pm$ 0,39 **	14,85 $\pm$ 0,46 *	17,04 $\pm$ 1,04 &
Сфера II. Психологічна сфера	15,95 $\pm$ 0,20	13,55 $\pm$ 0,41 *	16,27 $\pm$ 0,41 **	14,16 $\pm$ 0,35 *	15,24 $\pm$ 0,36&
Сфера III. Рівень незалежності	17,63 $\pm$ 0,16	14,41 $\pm$ 0,52 *	17,45 $\pm$ 0,46 **	14,42 $\pm$ 0,46 *	16,75 $\pm$ 0,39&
Сфера IV. Соціальні стосунки	16,87 $\pm$ 0,17	14,26 $\pm$ 0,40 *	16,93 $\pm$ 0,51 **	15,22 $\pm$ 0,31 *	15,74 $\pm$ 0,44
Сфера V. Навколишнє середовище	16,52 $\pm$ 0,17	13,01 $\pm$ 0,42 *	15,60 $\pm$ 0,49 **	13,28 $\pm$ 0,36 *	14,74 $\pm$ 0,46&
Сфера VI. Духовна сфера	16,00 $\pm$ 0,17	12,77 $\pm$ 0,47 *	15,21 $\pm$ 0,46 **	12,71 $\pm$ 0,27 <sup>*</sup>	14,31 $\pm$ 0,42&
G. Загальна якість життя і стан здоров'я	99,28 $\pm$ 0,18	82,38 $\pm$ 0,44 <sup>*</sup>	99,23 $\pm$ 0,45 **	84,64 $\pm$ 0,37 <sup>*, ^</sup>	93,82 $\pm$ 0,52 &

1. \* - різниця показників між групою здорових і хворих ( $p < 0,05$ -  $p < 0,001$ );

2. ^ - різниця показників між групами на початку лікування ( $p < 0,05$ - $p < 0,001$ );

3. \*\* - різниця показників в середині I-ої (ВДТБ) групи в динаміці ( $p < 0,05$ -  $p < 0,001$ );

&- різниця показників в середині II-ої (ЗЗТБ) групи в динаміці ( $p < 0,05$ -  $p < 0,001$ )

Аналіз показників сфери II «Психологічна сфера» показує, що на період поступлення в санаторій, у порівнянні з контрольною групою ( $15,95 \pm 0,20$ ) бали, у хворих ВДТБ ( $13,55 \pm 0,41$ ) на 15% та хворих ЗЗТБ ( $16,27 \pm 0,41$ ) на 11% є нестача позитивних та надли-

шок негативних емоцій, проблеми з мисленням, здатністю до навчання, пам'яттю, зниженням самооцінки ( $p < 0,001$ ). В результаті проведеної реабілітації психологічна сфера покращилася в групі хворих ВДТБ на 17% ( $16,27 \pm 0,41$ ) та на 7% в групі ЗЗТБ ( $15,24 \pm 0,36$ ) ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ).

В рамках сфери «Рівень незалежності» відмічаємо, що в досліджуваних групах, на початку дослідження, можливість хворих автономно існувати, забезпечувати і самостійно себе обслуговувати у порівнянні з контрольною групою (17,63±0,16) бали була знижена на 18%: у хворих з ВДТБ (14,41±0,52) бали та (14,42±0,46) бали серед хворих II-ої групи ( $p<0,001$ ). В процесі проведеної медичної реабілітації, у хворих покращилися здатність до пересування та можливість справлятися з повсякденними справами і роботою, зменшилася залежність від прийому ліків та інших видів лікування на 17% у групі хворих ВДТБ (17,45±0,46) та на 14% серед хворих з ЗЗТБ (16,75±0,39) бали ( $p<0,001$ ).

В рамках сфери «Соціальні стосунки» близькі особисті стосунки індивіда, можливості надавати підтримку іншим людям та отримувати підтримку від них, а також можливість задовольняти сексуальні потреби, у досліджуваних групах була знижена: у ВДТБ групі на 15% (14,26±0,40) балів; у ЗЗТБ групі дещо менше, на 10% (15,22±0,31) балів, у порівнянні з (16,87±0,17) контрольною групою ( $p<0,001$ ). Після проведеної реабілітації показники даної сфери в групі ВДТБ збільшилися на 16% (16,93±0,51) бали, що навіть незначно, але перевищило показник контрольною групою (16,87±0,17) бали ( $p<0,001$ ); тоді як в групі ЗЗТБ покращення в рамках даної сфери відбулося лише на 3% (15,74±0,44) ( $p>0,1$ ).

Розглядаючи результати анкетування в середині сфери «Навколишнє середовище» при поступленні, у порівнянні з контрольною групою (15,70±0,16) бали, відмічаємо значне погіршення зовнішніх (матеріальні та інші) умов життя індивіда: у групі ВДТБ на 21% (13,01±0,42) бали, серед групи ЗЗТБ на 20% (13,28±0,36) бали ( $p<0,001$ ). В динаміці цей показник покращився в обох групах і становив: в ВДТБ групі на 17% (15,60±0,49) бали; в ЗЗТБ групі лише на 10% (14,74±0,46) бали ( $p<0,001$ ).

При аналізі показників всіх сфер опитувальника ЯЖ пов'язаного зі станом здоров'я, відмічаємо що на початку санаторно-курортної реабілітації найбільше страждала у анкетованих сфера VI «Духовна сфера», яка досліджує особисті переконання, що надають людині зміст, цінність, перспективу і те як вони впливають на якість життя. Показники даної сфери в 1,3 рази були зниженими у порівнянні з контрольною групою (16,00±0,17) балів: в ВДТБ та ЗЗТБ групах (12,77±0,47 та 12,71±0,27) балів ( $p<0,001$ ). В динаміці цей показник зріс на 16% в групі ВДТБ (15,21±0,46) бали та на 11% в групі анкетованих з ЗЗТБ (14,31±0,42) бали ( $p<0,001$ ).

### Висновки

1. Хворі туберкульозом у досліджуваних групах на початку реабілітації мають нижчі загальні значення якості життя і стану здоров'я: в ВДТБ групі (82,38±0,44) бали та (84,64±0,52) бали серед ЗЗТБ групи відносно здорових контрольною групи (99,28±0,18) бали ( $p<0,001$ ).

2. ЯЖ вперше діагностованих хворих у групі хворих направлених на медичну реабілітацію в санаторій м. Гадяч на початку лікування є нищою (82,38±0,44) бали проти показників ЯЖ у анкетованих ЗЗТБ групи (84,64±0,37) бали ( $p<0,001$ ).

3. Динаміка покращення ЯЖ в процесі медичної реабілітації на санаторному етапі задовільна в обох

групах, але значно вища у хворих з вперше діагностованим туберкульозом, з (82,38±0,44) до (99,23±0,45) балів ( $p<0,001$ ), що майже відповідало показникам ЯЖ здорових осіб контрольною групи (99,28±0,18) бали, в групі ЗЗТБ цей показник становив з (84,64±0,37) до (93,82±0,52) балів ( $p<0,001$ ).

4. Найбільш виражене зменшення якості життя і стану здоров'я у анкетованих осіб на початку реабілітації було відмічено в сфері V «Навколишнє середовище» та в сфері VI «Духовна сфера» ( $p<0,001$ ), що свідчить про те, що найбільше у них страждала особиста свобода, фізична безпека, почуття захищеності, які забезпечуються місцем де хворі проживають, та неможливістю задовольнити свої потреби за відсутності достатнього фінансового забезпечення та особисті переконання, що надають людині зміст, цінність, перспективу.

5. Таким чином для якісної оцінки ефективності медичної реабілітації на санаторному та інших етапах реабілітації у хворих на туберкульоз, поряд з існуючими критеріями ефективності лікування, доцільно застосовувати питальник якості життя та стану здоров'я ВООЗЯЖ-100.

### Література

1. Бобро М. Г. Корекція психічних розладів хворих з вперше виявленим туберкульозом легень / М. Г. Бобро // Медичні перспективи. – 2005. – № 3. – С. 62-65.
2. Валецький Ю. М. Особливості психіки та її розлади у хворих на туберкульоз легень / Ю. М. Валецький // Врacheбная практика. – 2006. – № 1. – С. 43-46.
3. Горбач Л. А. Качество жизни больных туберкулеза органов дыхания / Л. А. Горбач // Белорусский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 45-51.
4. Гурылёва М. Э. Характеристика качества жизни больных туберкулезом органов дыхания при амбулаторном режиме лечения / М. Э. Гурылёва, О. И. Герасимова // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 8. – С. 10-12.
5. Лехан В. М. Якість життя як критерій якості медичної допомоги / В. М. Лехан, О. Л. Зюков, А. В. Іпатів // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2006. – № 3. – С. 95-99.
6. Мотрич І. В. характеристика якості життя студентів хворих на вперше виявлений туберкульоз легень / І. В. Мотрич // Актуальні питання фтизіатрії. – 2008. – № 2. – С. 68-70.
7. Савула М. М. Оцінка хворих на туберкульоз легень соціальних і психологічних аспектів якості життя / М. М. Савула, Н. І. Зінчук // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 1. – С. 52-54.
8. Сухов В. М. Некоторые особенности качества жизни больных туберкулезом лёгких / В. М. Сухов, Е. В. Сухова // Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. – 2003. – № 4. – С. 29-30.
9. Сухова Е. В. Особенности отношения к болезни больных туберкулезом лёгких / Е. В. Сухова, В. М. Сухов, А. В. Корнев // Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. – 2006. – № 5. – С. 20-23.
10. Шалаева О. Е. Сравнительный анализ показателей качества жизни у больных туберкулезом лёгких после консервативного и хирургического лечения : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / О. Е. Шалаева. – М., 2007. – 24 с.
11. Шмелев Е. И. Изучение качества жизни больных туберкулезом лёгких / Е. И. Шмелев, Г. М. Кулина // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 8. – С. 34-37.
12. Chang B. Quality of Life in Tuberculosis: A Review of the English Language Literature / B. Chang // Quality of Life in Research. – 2004. – Vol. 13, № 10. – P. 1633-1642.
13. Yong D. B. Ten years of research progress and what 's to come / D. B. Yong // Tuberculosis. – 2003. – Vol. 83, № 1-3. – P. 77-81.

# English version: THE ESTIMATION OF LIFE QUALITY AND HEALTH STATE IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS DURING THE SANATORIUM PERIOD OF MEDICAL REHABILITATION\*

**Tsapenko Y.P.**

Higher State educational if Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava

*The Ukrainian version of WHOQOL-100 has been used to study the dynamics of life quality among 95 patients with tuberculosis of different activity during sanatorium period of medical rehabilitation. It has been established that at the beginning of rehabilitation period all the patients with tuberculosis in the investigated groups have lower general values of life quality compared with the healthy persons from the control group and the most expressed reduction of life quality has been marked in spheres "Environment" and "Spiritual sphere". Life quality of patients with firstly diagnosed tuberculosis at the beginning of sanatorium rehabilitation was lower compared with the persons with residual changes after lungs tuberculosis. The dynamics of life quality improvement during the process of rehabilitation was positive in both groups but considerably higher among patients with the firstly diagnosed tuberculosis and corresponded to the life quality indices of healthy persons from the control group on discharge from sanatorium "Hadyach". Thus it is reasonable to apply the questionnaire of life quality and health state WHOQOL-100 along with the present criteria of treatment efficiency to provide the quality estimation of medical rehabilitation efficiency during sanatorium and other stages of rehabilitation for the patients with tuberculosis.*

Key words: tuberculosis, life quality, medical rehabilitation, sanatorium.

WHO experts distinguish adequacy of treatment among the key criteria of initiatives effectiveness estimation concerning population health care and interpret it as the necessity to achieve the quality of life perceived for a patient (WHOQOL Group., 1993). Quality of life is the integrating characteristic of person's physical, mental and social functioning based on subjective perception [5].

The chronic course of tuberculosis, the need of prolonged treatment and isolation from the usual environment as well as the family and eventually the awareness of this disease contagiousness cannot but affect the aspects of patient's life [7].

The life quality of patients with tuberculosis has been studied by single authors only [11, 3, 8, 13, 12, 1, 9, 10, 2, 6].

The criteria of treatment efficiency assessment of patients with tuberculosis during hospital and out-patient stages of treatment are to close the cavities of disintegration and stop bacteria producing. There are no similar criteria during sanatorium stage so far and therefore the dynamics of patient's life quality along with the criteria mentioned above as well as the lack of process activity and stable patient's health have become influential [4]. It is these uninvestigated questions that will be the subject of the present work.

The objective of our research is to study the dynamics of life quality of the patients with tuberculosis of different activity on the sanatorium stage of medical rehabilitation.

## Materials and methods

To achieve the assigned objective the general quality of life and health state of 95 patients of Hadyach town anti-tubercular sanatorium on admission and discharge have been studied by using the Ukrainian version of life quality and health state estimation methodology WHOQOL-100 (S.V. Pkhidenko). This methodology investigates 6 spheres of life quality (physical, psychological spheres, level of independence, social relations, environment, spiritual sphere) and 24 specific

subspheres. The rehabilitation period lasted on average for 1,2-1,3 months.

There were 2 groups of patients formed with different tubercular process activity: among them 43 patients (45,3%) with firstly diagnosed tuberculosis (FDTB) were included into the 1 group; the 2nd group was similarly formed with 52 patients (54,7%) with residual changes after lungs tuberculosis (RCTB). There were 30 healthy people included into the control group with the composition similar to the basic group (age, sex) ( $p < 0,05$ ). Male-female sex correlation was 3:1 into the first group and average age  $42,71 \pm 2,17$ ; the 2nd group comprised 5:1 with average age  $48,85 \pm 1,26$  (table 1).

Table 1  
Medical and social characteristics of respondents

Respondents characteristic	Group I n=43 (45,3%)		Group II n=52 (54,7%)	
	абс.	%	абс.	%
Sex				
Females	7	16,3	13	25
Males	36	83,7	39	75
Habitat				
Rural population	21	48,8	39	75
Urban population	22	51,2	13	25

## Results and discussion

The indices of life quality and health state (LQ) in the investigated groups were the following at the beginning of the research:  $82,38 \pm 0,44$  points in the 1st group FDTB,  $84,64 \pm 0,37$  points in the 2nd group RCTB and  $99,28 \pm 0,18$  points in the control group. It should be noted that life quality and health state in all spheres among FDTB group patients were 17% down ( $82,38 \pm 0,44$  points) ( $p < 0,001$ ) compared with the control group ( $99,28 \pm 0,18$  points); in turn LQ in the II group among RCTB patients ( $84,64 \pm 0,37$  points) was 15% up compared with the control group ( $99,28 \pm 0,18$  points) ( $p < 0,001$ ). While comparing the groups themselves at the beginning of rehabilitation it should be marked that LQ among the patients of RCTB group ( $84,64 \pm 0,37$  points)

\* To cite this English version: Tsapenko Y.P. The estimation of life quality and health state in patients with tuberculosis during the sanatorium period of medical rehabilitation // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2013. - Vol 17, № 1-2. - P. 100 -102.

was 3% up on LQ among the patients of FDTB group (82,38±0,44 points) ( $p<0,001$ ) (tabl. 2).

The positive dynamics of LQ indices has been marked in both groups after the provided rehabilitation in sanatorium, but more substantial increase of LQ has been revealed among the patients of FDTB group (99,23±0,45 points), accordingly LQ has become 17% up since the beginning of treatment (82,38±0,44) ( $p<0,001$ ) that did not almost differ from the indices of the control group (99,28±0,18 points); while the LQ among the patients of RCTB group has improved up on 10% (93,82±0,52 points) ( $p<0,001$ ) since the beginning of treatment (84,64±0,37).

There was the decline of life quality and health state indices in the 1st sphere "Physical sphere" in both investigated groups. It can be noted that the patients of FDTB and RCTB groups suffered from the feeling of physical discomfort, fatigue, reduction of vital activity at the beginning of rehabilitation 10% more often in comparison with the control group (16,31±0,21 points) and presented 14,38±0,44 and 14,85±0,46 points ( $p<0,001$ ) accordingly. Despite this fact the index has improved considerably in a dynamics in both groups: 19% up in FDTB group (17,77±0,39) ( $p<0,001$ ) and 13% up in RCTB group ( $p<0,05$ ) (tabl. 2).

Table 2  
Quality of life and health state in patients with different tuberculosis process activity during sanatorium period of medical rehabilitation,  $M\pm m$

Sphere and subsphere of life quality	Control group (n=30)	Group I FDTB		Group II RCTB	
		Beginning of rehabilitation (n=43)	Discharge (n=43)	Beginning of rehabilitation (n=52)	Discharge (n=52)
Sphere I. Physical sphere	16,31± 0,21	14,38±0,44 *	17,77±0,39 **	14,85±0,46 *	17,04±1,04 &
Sphere II. Psychological sphere	15,95± 0,20	13,55±0,41 *	16,27±0,41 **	14,16±0,35 *	15,24±0,36&
Sphere III. Level of independence	17,63± 0,16	14,41±0,52 *	17,45±0,46 **	14,42±0,46 *	16,75±0,39&
Sphere IV. Social relations	16,87± 0,17	14,26±0,40 *	16,93±0,51 **	15,22±0,31 *	15,74±0,44
Sphere V. Environment	16,52± 0,17	13,01±0,42 *	15,60±0,49 **	13,28±0,36 *	14,74±0,46&
Sphere VI. Spiritual sphere	16,00± 0,17	12,77±0,47 *	15,21±0,46 **	12,71±0,27 *	14,31±0,42&
G. General quality of life and health state	99,28± 0,18	82,38±0,44 *	99,23±0,45 **	84,64±0,37 *, ^	93,82±0,52 &

\* - indices difference between the group of healthy and afflicted persons ( $p<0,05$ -  $p<0,001$ );

^ - indices difference between the groups at the beginning of treatment ( $p<0,05$ - $p<0,001$ );

\*\* - indices difference within the 1st group (FDTB) in dynamics ( $p<0,05$ -  $p<0,001$ );

&- indices difference within the 2nd group (RCTB) in dynamics ( $p<0,05$ -  $p<0,001$ )

The analysis of indices in the 2nd sphere "Psychological sphere" has shown that on the moment of admission to the sanatorium there were the lack of positive and excess of negative emotions, problems with thinking, capacity for learning, memory, decline of self-rating in patients of FDTB group (13,55±0,41) by 15% and in patients of RCTB group (16,27±0,41) by 11% compared with the control group (15,95±0,20) ( $p<0,001$ ). As a result of the provided rehabilitation the psychological sphere has improved in patients of FDTB group (16,27±0,41) by 17% and in patients of RCTB group (15,24±0,36) ( $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ).

Regarding the sphere "Level of independence" it can be noted that at the beginning of research in the investigated groups patients' possibility to exist independently as well as to provide and serve themselves was 18% down compared with the control group (17,63±0,16): 14,41±0,52 points for the patients of FDTB group and 14,42±0,46 points for the patients of the 2nd group ( $p<0,001$ ). During the process of the provided medical rehabilitation patients' ability to move and possibility to cope with day-to-day activity has improved and the dependence on medicines taking and other kinds of therapy has diminished by 17% among the pa-

tients of FDTB group (17,45±0,46) and by 14% among the patients of RCTB group (16,75±0,39) ( $p<0,001$ ).

Regarding the sphere "Social relations" there was a reduction in the investigated groups of patient's personal close relations, possibility to support other people and derive encouragement from them as well as possibility to satisfy sexual necessities: by 15% among patients of FDTB group (14,26±0,40); and by 10 % in patients of RCTB group (15,22±0,31) compared with the control group (16,87±0,17) ( $p<0,001$ ). After the provided rehabilitation the indices of this sphere among patients of FDTB group have increased by 16% (16,93±0,51) that even insignificantly but exceeded the index of the control group (16,87±0,17) ( $p<0,001$ ); while the improvement concerning this sphere among the patients of RCTB group was only by 3% (15,74±0,44) ( $p>0,1$ ).

Analyzing the results of questionnaire within the sphere "Environment" on admission the considerable worsening of external (economic etc.) conditions of patient's life compared with the control group (15,70±0,16) can be noted : by 21% among patients of FDTB group (01±0,42) and by 20% among the patients of RCTB group (13,28±0,36) ( $p<0,001$ ). In a dynamics this index has improved in both groups: by 17% among patients of



FDTB group ( $15,60 \pm 0,49$ ) and only by 10% in patients of RCTB group ( $14,74 \pm 0,46$ ) ( $p < 0,001$ ).

Analyzing the indices of all spheres of LQ questionnaire concerning the health state it can be noted that the VI sphere "Spiritual sphere" of the responders at the beginning of sanatorium rehabilitation has been affected particularly, i.e the personal persuasions that give the person the contents, value, prospect and their influence on quality of life. The indices of this sphere were 1,3 times down compared with the control group ( $16,00 \pm 0,17$ ):  $12,77 \pm 0,47$  and  $12,71 \pm 0,27$  among patients of FDTB and RCTB groups accordingly ( $p < 0,001$ ). In a dynamics this index has improved by 16% among patients of FDTB group ( $15,21 \pm 0,46$ ) and by 11% in patients of RCTB group ( $14,31 \pm 0,42$ ) ( $p < 0,001$ ).

### Conclusions

1. At the beginning of rehabilitation period the patients with tuberculosis in the investigated groups have lower general values of life quality and health state:  $82,38 \pm 0,44$  in patients of FDTB group and  $84,64 \pm 0,52$  in patients of RCTB group compared with the healthy persons of the control group ( $99,28 \pm 0,18$ ) ( $p < 0,001$ ).

2. At the beginning of treatment LQ among patients with firstly diagnosed tuberculosis group referred to the medical rehabilitation in sanatorium of Hadyach town was lower ( $82,38 \pm 0,44$ ) compared with the indices of LQ among the responders of RCTB group ( $84,64 \pm 0,37$ ) ( $p < 0,001$ ).

3. The dynamics of LQ improvement during the process of medical rehabilitation on the sanatorium stage was satisfactory in both groups, but considerably higher for patients with the firstly diagnosed tuberculosis from  $82,38 \pm 0,4$  to  $99,23 \pm 0,45$  ( $p < 0,001$ ) and almost corresponded to the indices of LQ of healthy persons from the control group ( $99,28 \pm 0,18$ ); this index was from  $84,64 \pm 0,37$  to  $93,82 \pm 0,52$  for the patients of RCTB group ( $p < 0,001$ ).

4. The most expressed reduction of life quality and health state of the responders at the beginning of rehabilitation has been marked in the V sphere "Environment" and in the VI sphere "Spiritual sphere" ( $p < 0,001$ ); it testifies that the personal freedom, physical safety, the feelings of security provided by patients habitat as well as impossibility to satisfy the necessities in the absence of the sufficient financial provision and personal persuasions that give the person the contents, value, prospect have been affected particularly.

5. Thus it is reasonable to apply the questionnaire of life quality and health state WHOQOL- 100 along with the

present criteria of treatment efficiency to provide the quality estimation of medical rehabilitation efficiency during sanatorium and other stages of rehabilitation for the patients with tuberculosis.

### References

1. Bobro M. G. Korekziya psichichnich rozladiu chvorich z vpershe viyavlenim tuberkul'ozom legeniv / M. G. Bobro // Medichni perspektivi. – 2005. – № 3. – S. 62-65.
2. Valez'kiy Yu. M. Osoblivosti psichiki ta ii rozladi u chvorich na tuberkul'oz legeniv / Yu. M. Valez'kiy // Vrachebnaya praktika. – 2006. – № 1. – S. 43-46.
3. Gorbach L. A. Kachestvo zhizni bol'nykh tuberkuleza organov dyhaniya / L. A. Gorbach // Belorusskiy meditsinskiy zhurnal. – 2002. – № 1. – S. 45-51.
4. Gurylyeva M. E. Charakteristika kachestva zhizni bol'nykh tuberkulezom organov dyhaniya pri ambulatornom rezhime lecheniya / M. E. Gurylyeva, O. I. Gerasimova // Problemy tuberkuleza. – 2002. – № 8. – S. 10-12.
5. Lechan V. M. Yakist' zhittya yak kriteriy yakosti medichnoi dopomogi / V. M. Lechan, O. L. Zyukov, A. V. Ipatov // Visnik sozial'noi gigieni ta organizazii ochoroni zdorov'ya Ukraini. – 2006. – № 3. – S. 95-99.
6. Motrich I. V. charakteristika yakosti zhittya studentiv chvorich na vpershe viyavleniy tuberkul'oz legeniv / I. V. Motrich // Aktual'ni pitannya fiziatriti. – 2008. – № 2. – S. 68-70.
7. Savula M. M. Ozinka chvorich na tuberkul'oz legen' sozial'nich i psichologichnich aspektiv yakosti zhittya / M. M. Savula, N. I. Zinchuk // Infekziyni chvorobi. – 2008. – № 1. – S. 52-54.
8. Suchov V. M. Nekotorye osobennosti kachestva zhizni bol'nykh tuberkulezom lyegkich / V. M. Suchov, E. V. Suchova // Problemy tuberkuleza i bolezney organov dyhaniya. – 2003. – № 4. – S. 29-30.
9. Suchova E. V. Osobennosti otnosheniya k bolezni bol'nykh tuberkulezom lyegkich / E. V. Suchova, V. M. Suchov, A. V. Kornev // Problemy tuberkuleza i bolezney organov dyhaniya. – 2006. – № 5. – S. 20-23.
10. Shalaeva O. E. Sravnitel'nyy analiz pokazateley kachestva zhizni u bol'nykh tuberkulezom lyegkich posle konservativnogo i kirurgicheskogo lecheniya : avtoref. dis. na soiskanie uchen. stepeni kand. med. nauk : spez. 14.00.26 «Fiziatriya» / O. E. Shalaeva. – M., 2007. – 24 s.
11. Shmelev E. I. Izuchenie kachestva zhizni bol'nykh tuberkul'ozom lyegkich / E. I. Shmelev, G. M. Kulina // Problemy tuberkuleza. – 2001. – № 8. – S. 34-37.
12. Chang B. Quality of Life in Tuberculosis: A Review of the English Language Literature / B. Chang // Quality of Life in Research. – 2004. – Vol. 13, № 10. – P. 1633-1642.
13. Yong D. V. Ten years of research progress and what 's to come / D. B. Yong // Tuberculosis. – 2003. – Vol. 83, № 1-3. – P. 77-81.

Матеріал надійшов до редакції 03.04.2013 р

## Інформація для авторів

З метою дотримання міжнародних правил оформлення, авторам рекомендується ознайомитися з "Єдиними Вимогами до Рукописів для Біомедичних Журналів" на [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

У якості невід'ємної частини процесу публікації, автори, рецензенти і редактори повинні повідомити про будь-які конфлікти інтересів і надати детальну інформацію, підписавши форму Заяви про Службову Етику та надіславши її на адресу редакції журналу. Автори рукописів зобов'язані поважати право приватності пацієнта. Перед початком дослідження пацієнт повинен заповнити і розписатися у формі Заяви про Інформовану Згоду. До статті додається акт експертної комісії про відсутність конфіденційної інформації та направлення установи. В направленні засвідчується, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

Статті публікуються українською, російською або англійською мовами. Авторський оригінал подається у двох примірниках, що складаються із основного тексту (стаття – 15 сторінок, огляд – 20 сторінок, коротке повідомлення – 7 сторінок); списку літератури (статті – до 20, огляди – до 50, короткі повідомлення – до 15 джерел); таблиць; ілюстрацій (не більше 4); назв рисунків; анотацій українською, російською та англійською мовами (орієнтовно 250 слів), що повинні містити обґрунтування мети, матеріалів та методів, результати дослідження.

На першій сторінці зазначаються: шифр УДК; прізвища авторів, ініціали, наукові ступені та звання; назва статті; установи, де працюють автори, місто; ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті. Назва статті російською, українською та англійською мовами повинна бути стислою і не перевищувати 120 символів. Підзаголовок є прийнятним. Текст статті повинен бути структурований наступним чином: вступ, мета, матеріал і методи, результати та висновок. На останній сторінці тексту власноручні підписи всіх авторів: прізвище, ім'я та по-батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, домашній), за якими редакція буде контактувати із авторами. Подаючи статтю до редакції, автори тим самим підтверджують оригінальність роботи. Це означає, що авторські права або будь-які інші права власності третіх осіб не порушуються. Підписами автори засвідчують, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями. Текст друкується шрифтом не менше 2,8 мм на білому папері через два інтервали, на аркушах формату A4 (210×297 мм), поля з усіх боків по 20 мм. Крім двох роздрукованих копій, матеріал потрібно надати на компакт-диск, текст статті повинен бути у форматі Microsoft Word. Латинські терміни, іншомовні слова повинні бути надруковані курсивом. Тільки загальноновживані скорочення можуть подаватися без пояснення. Скорочення у назві статті не є прийнятними. Всі величини приводяться в одиницях SI, однак допустимими є й інші загальноновживані позначення та одиниці вимірювання (l, min., h, C, Da, cal). Ілюстрації (рисунки, фотографії) повинні бути пронумеровані. Назви рисунків повинні бути надруковані на окремій сторінці. Малюнки повинні бути виконані з використанням інструментів, доступних у текстових редакторах або в Excel. Фотографії повинні бути високоякісними. Таблиці розміщуються на окремих аркушах, нумеруються послідовно, кожна сторінка супроводжується коротким заголовком. Рисунки є доповненням до тексту статті і не повинні повторювати інформації, поданої у рукописі. На звороті рисунків олівцем ставлять їхні порядкові номери, зазначають прізвище першого автора, скорочену назву статті. Список літератури оформлюється на окремих сторінках без скорочень. Автори подаються за абеткою, спочатку джерела кирилицею, потім латиницею. Посилання у тексті позначаються цифрами у [квадратних] дужках. Порядок оформлення списку літератури: для монографій – Прізвище, ініціали. Назва книги. Місце видання: видавництво, рік видання. Кількість сторінок; для журналів – Прізвище, ініціали. Назва статті. Назва журналу. Том, номер. Рік: сторінки, на яких вміщено статтю.

Одночасно, автори надають повний переклад тексту, підписуночних підписів і табличних матеріалів англійською мовою. У переліку використаної літератури посилання, наведені кирилицею, транслітеруються із застосуванням програми "Trans 1.02" або подібних програм.

Усі рукописи журналу рецензовані незалежними експертами. Процедура рецензування включає перевірку статті протягом двох тижнів двома спеціалістами, призначеними редакційною радою. Рукопис із рецензією надсилається автору для внесення коректив перед остаточним поданням статті до редакції журналу.

Після публікації статті автори передають авторські права редакції журналу. Редакція залишає за собою право змінювати і виправляти рукопис, однак внесені корективи не повинні змінювати загального змісту та наукового значення статті.

Залучаючи до дослідження пацієнтів, автори несуть відповідальність за виконання етичних стандартів Гельсінкської декларації 1975 із поправками 2005 року. Рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що під час дослідження права пацієнтів були враховані у відповідності до вимог Гельсінкської конвенції". При виникненні сумнівів щодо відповідності рукопису до вимог Гельсінкської декларації, автори будуть зобов'язані відзвітуватися про сумнівні аспекти дослідження і обґрунтувати підстави свого підходу.

Якщо дослідження виконується без залучення лабораторних тварин, рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що ми не проводимо досліджень на тваринах". Дослідження, які проводяться на тваринах, повинні відбуватися у відповідності із встановленими інституціональними нормами використання лабораторних тварин. Науковці повинні керуватися принципами гуманного ставлення до тварин, що використовуються в дослідках. Необхідно подати наступну інформацію: вид тварин, генетичний статус: лінія (згідно правил стандартного позначення ліній лабораторних тварин); категорія лабораторних тварин або їх мікробіологічний статус; маса та вік тварин на початку експерименту; карантин або тривалість періоду акліматизації під час перевезення тварин на великі відстані; утримання тварин під час експерименту (параметри мікроклімату, температура, вологість, об'єм повітря, світловий режим, тип клітки, тип підстилки). Автори повинні підтвердити відповідність нормативам утримання та годування тварин (Європейська конвенція по захисту хребтових тварин, що використовуються з експериментальною або іншою метою. – Страсбург, 1986), наявність сертифікату якості, а також повідомити джерело набуття тварин. Необхідно описати всі процедури, які виконуються на тварині, дози препаратів, що вводилися, хірургічні втручання та інші дії, а також відмітити використання при цьому методів анестезії (див. інформацію про Права Людини і Тварини).

Ці правила поширюються на всі види рукописів, у тому числі статті, короткі доповіді, коментарі до клінічних випробувань. Рукописи, які не відповідають цим вимогам, будуть повернені авторам для корекції.

## Information for authors

In order to comply with the international regulations, the authors are strongly encouraged to consult the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

As an integral part of the publication process, the authors, reviewers and editors are required to confirm whether they have any conflicts of interest to declare, and to provide details of these in the following Conflict of Interest Statement Form. The authors of the articles will respect the patients' right to privacy. Upon the familiarization with the abovementioned details, the patient must complete the Standard Statement of Informed Consent Form. The lack of confidential data must be certified by the act of expert committee attached to the article. The referral from the corresponding establishment with the statement that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals must be sent with it as well.

Articles in Ukrainian, Russian or English are accepted for publication in *The Medical and Ecological Problems*. The article is submitted to journal in two copies. The article comprises the text of the research (15 pages for articles, 20 pages for reviews, 7 pages for brief reports); the list of cited literature (20 positions at most for articles; 50 positions at most for reviews; 15 positions at most for brief reports); tables, figures (no more than 4); legends and captions; summaries in Ukrainian, Russian and English (approximately 250 words) providing the arguments in support of the aim of the research, explanation of materials and methods, the results and conclusions.

The first page contains UDC code, author's record (name, initials, scholar degrees, title, the title of the article, institution, city) and keywords – from 5 to 10 words or phrases revealing the content of the article. Title of the paper in Russian, Ukrainian and English should be concise, it must not exceed 120 characters. A subtitle is acceptable. The text of original papers must be divided into paragraphs, including introduction, the aim of the research, materials and methods, results and conclusions. The last page must be manually signed by author(s) of the article, featuring first name, last name and patronymic, address, telephone numbers (office, home) for Editorial office to keep contact with. By submitting a paper to the editor, authors thereby confirm the original form of the articles, which means that the copyright or any other property rights of the third parties are not violated. The author(s) sign the article thereby certifying that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals. The text of the manuscript must be in printing type no less than 2,8 mm, double-spaced, on A4-size sheets (210×297 mm); margins from each side – 20 mm. Along with 2 printed copies, the manuscript is provided in Microsoft Word format on electronic media. Latin notions and foreign words must be typed in italics. Only common abbreviations may be left unexplained. No abbreviations are acceptable in the title. All values are set in SI units; however, other generally used abbreviations and units (l, min., h, C, Da, cal) are also accepted. Figures (drawings, photographs) must be numbered. Figure captions are to be printed on a separate page. Drawings should be prepared using tools available in Word processors or in Excel. Photographs must be of high quality. Tables should be on separate sheets, numbered consecutively and headed by a concise title. Figures are adjuncts to the text and should not repeat material presented therein. On the reverse side of the figures it is necessary to write with a pencil their sequence numbers, name of the first author and the short title of the article. The list of cited literature is provided on a separate page without abbreviations. The authors are stated in alphabetical order, at first the sources in Cyrillic alphabet, then in Roman alphabet. The references in the text are indicated in [square] brackets. The cited works are to be compiled in the following way: for monographies – Name, initials. Book name. Place of publication. Publishing house, year. Total number of pages; for journals – Name, initials. Article name. Abbreviated name of journal. Volume, number: pages containing the article.

At the same time the authors provide full translation of the article's text, picture captions and table materials into English. In the list of references, the Cyrillic positions must be transliterated with the use of "Trans 1.02" or similar programs.

The original papers are peer-reviewed. Usually editorial staff chooses two readers who review papers during two weeks. The manuscript with review is sent to authors and after being corrected is delivered to editorial office for final acceptance.

Upon publication of the paper, the authors transfer the copyright to the Editorial office of the journal. The Editorial office reserves the right to alter and correct the manuscript considered for publication in the way that will not change its overall content and value.

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures were performed in accordance with the ethical standards of Helsinki Declaration of 1975 as revised in 2005. Therefore the manuscript must include the following clause: "We declare that during research the rights of patients were taken into consideration according to Helsinki Convention". If doubts for that matter arise, the authors must account for the doubtful aspects of the study and explain the reasons for their approach.

If the research does not presuppose experiments on laboratory animals, the article must include the following statement: "We declare that we do not perform research on animals". When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guides for care and use of laboratory animals were respected. The authors must follow the principles of humane attitude to animals used in experiments. They must submit the following information: type of animals, genetic status: the line (according to standard rules of defining the lines of laboratory animals); the category of laboratory animals or their microbiological status; weight and age of animals at the beginning of the experiment; quarantine or acclimatization period during transportation over long distances; maintenance conditions during the experiment (microclimate parameters, temperature, humidity, air volume, light conditions, cage type, type of bedding material). The authors must prove the compliance with normative standards on animals maintenance and foddering (European Convention for the Protection of vertebral animals used in experiments or other purposes. – Strasbourg, 1986) and provide the information as to the acquisition source of animals, as well as the quality certificate. It is necessary to describe all procedures performed on animals, introduced doses of medications, surgical interventions and other actions, the use of anesthesia methods (See Statement of Human and Animal Rights).

The abovementioned requirements must apply to all original papers, including original research, brief reports, case reports and also for comments on clinical trials. Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to authors for correction.