

Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія»  
Українська Академія наук національного прогресу

---

# Проблеми екології та медицини

Том 20 N 1-2 2016

---

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

*Заснований в 1997 році*

---

*Виходить 1 раз на 2 місяці*

---

## Зміст

### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

ЩОДО ГЕНЕТИЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ РІВНЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ В ПЛАЗМІ КРОВІ У ЧОЛОВІКІВ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Пашкова Ю.П., Жебель В.М.*.....3

ENGLISH VERSION: ON THE GENETIC REGULATION OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE LEVEL IN PLASMA OF MEN WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

*Pashkova Iuliia P., Zhebel V.M.* .....6

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ З УРАЖЕННЯМ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

*Піддубна О.О., Литвиненко Н.В.*.....10

ENGLISH VERSION: QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH HEMOBLASTOSIS WITH IMPAIRMENT OF NERVOUS SYSTEM

*Piddubna O.O., Lytvynenko N.V.*.....13

ОБГРУНТУВАННЯ ТА МЕТОДОЛОГІЯ ОЦІНКИ РІВНЯ СТАНОВЛЕННЯ ЗДОРОВОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

*Потяженко М.М., Невоїт Г.В.*.....16

ENGLISH VERSION: SUBSTANTIATION AND METHODOLOGY FOR ASSESSMENT OF HEALTHY LIFESTYLE FORMATION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

*Potiazhenko M. M., Nevoitt G. V.* .....18

### ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

ПОКРАЩЕННЯ САНИТАРНОГО СТАНУ ҐРУНТІВ НАСЕЛЕНИХ МІСЦЬ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МЕТОДУ БІОРЕМЕДІАЦІЇ

*Кулагін О.О.*.....20

ENGLISH VERSION: IMPROVEMENT OF SANITARY STATE OF SOILS IN THE POPULATED AREAS USING BIOREMEDIATION METHOD

*Kulahin O.O.* .....23

ENGLISH VERSION: ANALYSIS OF SCHOOLCHILDREN'S HEALTH IN THE MODERN ENVIRONMENT AS EXEMPLIFIED BY POLTAVA REGION

**Sargosh O.D., Chetverikova O.P. ....26**

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ПРИ ГЛУБОКИХ МИКОЗАХ НА ФОНЕ ВИЧ/СПИД-ИНФЕКЦИИ

**Дашук А.М., Куцевляк Л.О. ....29**

ENGLISH VERSION: CLINICAL FEATURES OF SKIN LESION IN DEEP MYCOSES AGAINST THE BACKGROUND OF HIV/AIDS

**Daschuk A.M., Kutsevliak L.O. ....33**

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ РИЗИК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

**Конопкіна Л.І., Ботвінікова Л.А., Крихтіна М.А. ....37**

ENGLISH VERSION: CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**Konorkina L.I., Botvinikova L.A., Krykhtina M.A. ....39**

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ АВТОРІВ

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Пашкова Ю.П., Жебель В.М.  
УДК: 616.12 – 008.331.1; 616.151

### ЩОДО ГЕНЕТИЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ РІВНЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ В ПЛАЗМІ КРОВІ У ЧОЛОВІКІВ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ\*

Пашкова Ю.П., Жебель В.М

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця

*В работе исследовались особенности организации гена мозгового натрийуретического пептида (Т-381С) и уровни плазменной концентрации МНП, СНП у мужчин, жителей Подольского региона Украины, больных с эссенциальной гипертензией II стадии и при ее осложнении хронической сердечной недостаточностью IIIА стадии. Генотипирование гена МНП проводилось с помощью полимеразной цепной реакции. Уровни плазменной концентрации МНП и СНП определяли методом иммуноферментного анализа. Установлено, что как среди практически здоровых мужчин так и больных с эссенциальной гипертензией различной тяжести доминирует генотип Т381С и аллель С гена МНП. Носители аллели С гена МНП имеют достоверно большие уровни мозгового и сосудистого НУП в плазме крови, как среди представителей контрольной группы так и у больных с эссенциальной гипертензией, кроме того, наивысшие уровни пептидов определялись у пациентов с признаками ХСН IIIА стадии.*

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм гена мозгового натрийуретического пептида, плазменная концентрация мозгового натрийуретического пептида, плазменная концентрация сосудистого натрийуретического пептида.

#### Актуальність

Система натрійуретичних пептидів (НУП) - це група циркулюючих в крові гормонів, які є фізіологічними антагоністами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, протидіють підвищенню судинного тонуусу і гіпертрофії судинної стінки [17]. Визначено, що найбільшу специфічність та інформативність по відношенню до функції міокарда має мозковий натрійуретичний пептид (МНП). Він має важливе патофізіологічне значення в діагностиці серцевої недостатності, стратифікації ризику та контролі ефективності терапії хронічної серцевої недостатності (ХСН) [2,7]. Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова досліджено, що при есенціальній гіпертензії (ЕГ) рівень плазмової концентрації МНП прямо пропорційний розтягненню і перенавантаженню тиском лівого шлуночка (ЛШ) і чітко корелює з кінцево-діастолічним тиском в ЛШ та наявністю гіпертрофії ЛШ [4]. Подібні дослідження проводились Т. Ohtani (2012), Q. Lin (2012), N. Nair (2013) та співавторами в яких встановлено, що рівень плазмової концентрації МНП підвищується на ранніх етапах дисфункції ЛШ у хворих з ЕГ, прямо корелює з рівнем кінцевого діастолічного тиску у ЛШ, зростає у

пацієнтів з гіпертрофією ЛШ і пов'язаний із вираженістю ХСН [14,11,13].

Натрійуретичний пептид типу С (СНП) – належить до класу вазодилітаторів, має значення не тільки в регуляції артеріального тиску, тонуусу судин а і роботі серця. Згідно сучасних уявлень, у попередженні виникнення ендотеліальної дисфункції – своєрідного підґрунтя розвитку ЕГ та ХСН на її тлі, має СНП, який є антагоністом найбільш потужного вазоконстриктора ендотеліну-1 [3]. На сьогодні відкритим залишається питання ролі генетичного впливу на рівні як МНП так і СНП в плазмі крові.

Доведено, що ген МНП розташований на першій хромосомі і складається з трьох екзонів і двох інтронів. Визначено і вивчено найбільш фізіологічно значимий поліморфізм гена МНП - заміна тиміну на цитозин в 381 положенні (Т-381С) [1,8,12,15]. В українській популяції такий поліморфізм раніше не досліджувався. З огляду на сучасні досягнення у вивченні патогенезу ХСН, можна припустити про вплив поліморфізму гена МНП на розвиток і прогресування ЕГ і ХСН на її тлі. Тому метою дослідження стало: покращити прогнозування та діагностику хронічної серцевої недостатності у чоловіків, мешканців Подільського регі-

\* Цитування при атестації кадрів: Пашкова Ю.П., Жебель В.М. Щодо генетичної регуляції рівня мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові у чоловіків з есенціальною гіпертензією // Проблеми екології і медицини. – 2016. – Т. 20, № 1-2. – С. 3–6.

ону України з есенціальною гіпертензією, шляхом визначення рівнів плазмової концентрації мозкового та судинного натрійуретичних пептидів при носійстві різних варіантів гена МНП.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежено 191 чоловіків 40 - 60 років, які проживають на території Подільського регіону України. З них 62 пацієнта з ЕГ II стадії, 2-3 ступенів, СН 0-I функціональний клас (ФК) за NYHA, середній вік яких склав  $49,19 \pm 0,66$  років (1-ша основна група) і 50 чоловіків з ЕГ, що ускладнена ХСН ІІА стадії (за класифікацією Стражеско-Василенка), II-III ФК (за NYHA) у віці  $50,14 \pm 0,99$  років (2-га основна група). 79 практично здорових чоловіків, які за віковими характеристиками ( $49,01 \pm 0,73$  років) достовірно не відрізнялись від хворих з ЕГ і склали групу контролю ( $p > 0,05$ ). Діагноз ЕГ і ХСН встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження відповідно до клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) і Європейського товариства кардіологів (ESC), 2013 і керівних принципів ESC з діагностики та лікування ХСН, 2016. Усі хворі спостерігалися з грудня 2013 року по липень 2014 року.

Критеріями виключення з дослідження стали: симптоматична артеріальна гіпертензія, порушення функцій нирок і печінки, ішемічна хвороба серця, виникнення якої передувало ЕГ, ендокринні, гематологічні, пухлинні і аутоімунні порушення, хворі з ускладненнями ЕГ: інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу.

Генотипування гена МНП проведено із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції після виділення геномної ДНК з лейкоцитів венозної крові. Це дослідження проводили спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава, керівник проф. І.П. Кайдашев). Концентрації МНП і СНП в плазмі крові визначались за допомогою імуноферментного методу на стриповому імуноферментному аналізаторі «Humanreader single» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм і диференціальним фільтром 630 нм. Для визначення плазмової концентрації МНП використовували стандартний набір фірми «Peninsula laboratories Inc.» (США), для визначення рівня СНП в плазмі крові використовували реактиви фірми «BIOMEDICA» (Німеччина). Математичну обробку проводили на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 6.1. Була проведена перевірка розподілу частот поліморфних генів в популяції відповідно до закону рівноваги Харді-Вайнберга за допомогою калькулятора ген експерт для розрахунку ряду статистичних параметрів у дослідженнях "випадок-контроль", що використовують SNP (gen-exp.ru). Пороговий рівень МНП визначався способом запропонованим М.Ю. Антоновим в співавторстві з В.М. Жебелем та ін. [5,6].

### Результати та їх обговорення

У представників групи контролю частота зустрічальності генотипу Т381Т гена МНП становить 31,65% ( $n=25$ ), генотипу Т381С - 49,37% ( $n=39$ ), генотипу С381С - 18,90% ( $n=15$ ) ( $p_{CC-TT} > 0,05$ ;  $p_{TC-CC} \leq 0,05$ ;  $p_{TC-TT} > 0,05$ ). Частота розподілу алелей у пацієнтів чоловічої статі представників контрольної групи наступна - алелі Т - 43,67%, алелі С - 56,33% ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що у хворих з ЕГ II стадії і пацієнтів з ознаками ХСН ІІА стадії домінує генотип Т381С і

алель С гена МНП ( $p < 0,05$ ). При цьому, у чоловіків з ЕГ не спостерігалось достовірної відмінності в частоті носійства різних варіантів гена МНП при порівнянні з відповідними генотипами у осіб контрольної групи ( $p > 0,05$ ) (Рис.1).

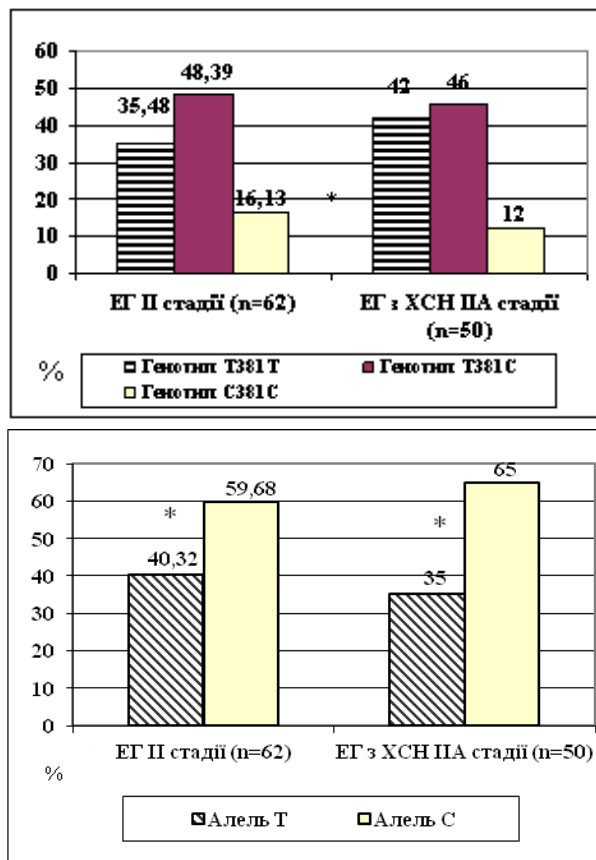


Рис. 1 Розподіл частот генотипів та алелей гена МНП серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України хворих з ЕГ II стадії та пацієнтів з ЕГ, що ускладнена ХСН ІІА стадії, (%).

Примітка: різниця показників достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з: \* - генотипом Т381С/алелю С в межах групи.

Отримані результати в цілому збігаються з даними проведених досліджень серед жителів інших популяцій населення планети. Виявилось, що серед хворих з ЕГ жителів США [8], Російської Федерації Новосибірського регіону [1] та Німеччини [9] частіше виявляються носії генотипу Т381С та алелі С гена МНП. Частоти поліморфних генотипів гена МНП у хворих з різних популяцій значимо не відрізняються.

В ході статистичного аналізу в зв'язку з малою чисельністю гомозигот С381С гена МНП - було об'єднано гетерозигот Т381С гена МНП і гомозигот С381С в спільну групу - носіїв алелі С. У відповідних групах по носійству згаданих генотипів визначено рівні МНП і СНП в плазмі крові обстежених.

Досліджено, що у чоловіків, які мешкають в Подільському регіоні України і хворіють на ЕГ II стадії і при її ускладненні ХСН ІІА стадії, плазмова концентрація МНП є вірогідно більшою у носіїв алелі С (відповідно  $93,49 \pm 0,94$  пг/мл та  $207,50 \pm 5,70$  пг/мл), ніж у носіїв генотипу Т381Т гена МНП (відповідно  $48,16 \pm 0,63$  пг/мл та  $156,00 \pm 6,99$  пг/мл) ( $p < 0,0001$ ). Встановлено також, що рівень пептиду у чоловіків з ЕГ, що ускладнена ХСН ІІА стадії достовірно вищий, ніж у пацієнтів з ЕГ II стадії і практично здорових осіб як у носіїв ге-

нотипу Т381Т так і алелі С гена МНП. Плазмова концентрація СНП у чоловіків з ЕГ II стадії та хворих з ознаками ХСН ІІА стадії у носії алелі С вірогідно більша, ніж у гомозигот Т381Т гена МНП ( $p < 0,05$ ). При порівнянні в межах кожного генотипу встановлено, що у чоловіків з ЕГ II стадії та пацієнтів з ЕГ, що ускладне-

на ХСН ІІА стадії рівні СНП в плазмі крові достовірно вищі, ніж у представників контрольної групи дослідження ( $p < 0,05$ ), однак не відрізняються у хворих з різною тяжкістю ЕГ, носіїв поліморфних генотипів гена МНП (Табл. 1).

Таблиця 1  
Рівні МНП і СНП в плазмі крові у представників контрольної групи та хворих з ЕГ різної тяжкості, носіїв поліморфних генотипів гена МНП, (пг/мл; пмоль/мл)

| Групи  | Плазмовий рівень МНП, пг/мл  | Плазмовий рівень СНП, пмоль/мл   |
|--|--|--|
| 1  | 2  | 3  |
| Практично здорові чоловіки (n=79)                      |  |  |
| Гомозиготи Т381Т                                       | 15,95±0,69 (n=25) <b>(1)</b>   | 2,26±0,56 (n=25) <b>(1)</b>  |
| Носії алелі С  | 24,41±0,48 (n=54) <b>(4)</b>   | 2,67±0,54 (n=54) <b>(4)</b>  |
| Група хворих з ЕГ II стадії (n=62)                     |  |  |
| Гомозиготи Т381Т                                       | 48,16±0,63 (n=22) <b>(2)</b>   | 4,53±0,07 (n=22) <b>(2)</b>  |
| Носії алелі С  | 93,49±0,94 (n=40) <b>(5)</b>   | 5,74±0,78 (n=40) <b>(5)</b>  |
| Група хворих з ЕГ, що ускладнена ХСН ІІА стадії (n=50) |  |  |
| Гомозиготи Т381Т                                       | 156,00±6,99 (n=21) <b>(3)</b>  | 4,81±0,94 (n=21) <b>(3)</b>  |
| Носії алелі С  | 207,50±5,70 (n=29) <b>(6)</b>  | 6,02±0,67 (n=29) <b>(6)</b>  |
| p  | $p_{4-1} < 0,05$ ; $p_{5-2} < 0,0001$ ;<br>$p_{6-3} < 0,0001$ ; $p_{2-1} < 0,0001$ ;<br>$p_{3-1} < 0,0001$ ; $p_{3-2} < 0,0001$ ;<br>$p_{5-4} < 0,0001$ ; $p_{6-4} < 0,0001$ ;<br>$p_{6-5} < 0,0001$ | $p_{4-1} < 0,05$ ; $p_{5-2} < 0,0001$ ;<br>$p_{6-3} < 0,0001$ ; $p_{2-1} < 0,0001$ ;<br>$p_{3-1} < 0,0001$ ; $p_{3-2} > 0,05$ ;<br>$p_{5-4} < 0,0001$ ; $p_{6-4} < 0,0001$ ;<br>$p_{6-5} > 0,05$ |

Отримані дані співзвучні з результатами проведених досліджень іноземними авторами. Серед американської популяції осіб чоловічої і жіночої статі, встановлений зв'язок поліморфізму гена МНП з наявністю і важкістю ЕГ та коронаростазмом. Окрім того, у носіїв генотипу С381С реєструвався достовірно вищий плазмовий рівень МНП, ніж у носіїв генотипу Т381Т [10]. Y. Takeishi та співавтори (2007) у дослідженні проведеному серед японської популяції встановили, що як у чоловіків так і у жінок з ХСН носіїв генотипу С381С гена МНП, визначався вірогідно більший рівень пептиду в плазмі крові у порівнянні з носіями генотипу Т381Т [16]. У дослідженні L.C. (2011) визначено, що успадкування генотипів гена МНП із наявністю алелі С – Т381С та С381С асоціювалося з високою концентрацією мозкового НУП в плазмі у осіб різної статі хворих з ЕГ [8]. Однак, подібних робіт із визначенням плазмових концентрацій СНП у носіїв поліморфних генотипів гена МНП в літературі не знайдено.

Результати дослідження вказують на необхідність визначення діапазонів концентрацій мозкового НУП в плазмі крові при носійстві певного варіанта генотипу гена МНП. Розраховані порогові рівні МНП для скринінгової діагностики ЕГ, що ускладнена ХСН ІІА стадії у чоловіків, мешканців Подільського регіону України 40-60 років, які можна застосовувати при обстеженні великих груп людей для виявлення осіб, яким в подальшому потрібно провести повне, в тому числі, ультразвукове дослідження серця і з'ясування причин стійкого підвищення артеріального тиску:

- рівень МНП  $\geq 98,62$  пг/мл (чутливість – 86,00 %, специфічність – 85,40%, безпомилковість - 86,10%, хибнонегативна відповідь – 12,00%, хибнопозитивна відповідь – 17,00%) дозволяє діагностувати ЕГ, що ускладнена ХСН ІІА стадії у осіб чоловічої статі. На нашу думку цей межовий рівень можна застосовувати у скринінгових обстеженнях великих груп людей.

Однак слід враховувати можливість і генетичного впливу на концентрацію МНП в плазмі крові. Як показано вище, наявність алелі С в генотипі гена МНП асоційована з більшою концентрацією пептиду в пла-

змі крові, тому було вирішено провести розрахунок порогових рівнів МНП для носіїв алелі С (гетерозигот Т381С та гомозигот С381С) і гомозигот Т381Т гена МНП:

- рівень МНП  $\geq 110,74$  пг/мл (чутливість – 96,32%, специфічність – 79,24%, безпомилковість – 82,00%, хибнонегативна відповідь – 6,40%, хибнопозитивна відповідь – 15,21%) дозволяє діагностувати ЕГ, що ускладнена ХСН ІІА стадії у осіб чоловічої статі носіїв алелі С гена МНП;

- рівень МНП  $\geq 79,68$  пг/мл (чутливість – 86,56%, специфічність – 75,20%, безпомилковість – 88,00%, хибнонегативна відповідь – 6,71%, хибнопозитивна відповідь – 4,53%) дозволяє діагностувати ЕГ, що ускладнена ХСН ІІА стадії у осіб чоловічої статі гомозигот Т381Т гена МНП.

Тобто, індивідуальну генетичну особливість у плазмовій концентрації МНП у вищезгаданих хворих слід враховувати при проведенні діагностично-експертних та наукових досліджень з використанням МНП в якості біомаркера.

### Висновки

1. Носії алелі С гена МНП мають достовірно вищі рівні мозкового і судинного НУП в плазмі крові, як серед представників контрольної групи так і у хворих з ЕГ різної тяжкості порівняно з гомозиготами Т381Т гена МНП. При цьому, найвищі плазмові концентрації МНП і СНП реєструються у хворих з ЕГ, що ускладнена ХСН ІІА стадії.

2. Розраховані порогові рівні МНП можна використовувати при скринінговому обстеженні великих контингентів людей для ранньої діагностики ЕГ, ускладненою ХСН ІІА стадії, носіїв різних варіантів гена МНП.

### Література

1. Березикова Е.Н. Полиморфизм гена мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская, Л.А. Гараева [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2013. - № 4. - С. 433-438.

2. Воронков Л.Г. Шлях пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю: якомога довший, якомога комфортніший / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2014. – № 1. – С. 7–10.
3. Сакович О.О. Плазмові концентрації натрійуретичних пептидів та ендотеліну-1 у жінок післяменопаузального віку при різному перебігу гіпертонічної хвороби / О.О. Сакович, В.М. Жебель // Сімейна медицина. – 2011. – № 4. – С. 108-113.
4. Старжинська О.Л. Генотип рецептора до ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної важкості / О.Л. Старжинська, В.М. Жебель, Ю.О. Гефтер [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 1(3). – С. 24-29.
5. Пат. 67486 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики хронічної серцевої недостатності у жінок післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу / Жебель В.М., Сакович О.О., Вільчинський Г.В., СінЕГ О.О.; заявник та власник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - №u201108789; заявл. 12.07.11; опубл. 27.02.12, Бюл. №4.
6. Antamonov M.Y. The calculation of thresholds (critical) action levels of accounting factors for different types of data obtained in hygienic Research / M.Y. Antamonov // Health of settlements. - 2004. - № 43. - P. 573-579.
7. Berezin A. Utility of Biomarkers in Contemporary Management of Chronic Heart Failure / A. Berezin // Annals of Clinical and Laboratory Research, iMedPub Journals. - 2015. - Vol. 3(2). – P. 16-28.
8. Costello-Boerrigter L.C. The Effect of the Brain-Type Natriuretic Peptide Single-Nucleotide Polymorphism rs198389 on Test Characteristics of Common Assays / L.C. Costello-Boerrigter, G. Boerrigter, S. Ameenuddin [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2011. – Vol. 86 (3). – P. 210-218.
9. Lajer M. Polymorphisms in the B-type natriuretic peptide (BNP) gene are associated with NT-proBNP levels but not with diabetic nephropathy or mortality in type 1 diabetic patients / M. Lajer, L. Tarnow, A. Jorsal [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2007. – Vol. 22(11). – P. 3235-3239.
10. Lanfear D.E. Genetic variation in the B-type natriuretic peptide pathway affects BNP levels / D.E. Lanfear, J.M. Stolker, S. Marsh [et al.] // Cardiovasc. Drugs Ther. - 2007. – Vol. 21. – P. 55– 62.
11. Lin Q. Copeptin in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema / Q. Lin, F. Fu, H. Chen [et al.] // Respir. Med. - 2012. - Vol. 106(9). – P. 1268-1277.
12. Meirhaeghe A. Association between the T-381C polymorphism of the brain natriuretic peptide gene and risk of type 2 diabetes in human populations / A. Meirhaeghe, M.S. Sandhu, M.I. Carthy // Hum Mol Genet. - 2007. - Vol. 16(11). – P. 1343-1350.
13. Nair N. Circulating miRNA as novel markers for diastolic dysfunction / N. Nair, S. Kumar, E. Gongora [et al.] // Mol Cell Biochem. – 2013. - Vol. 376(1-2). – P. 33-40.
14. Ohtani T. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodelling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction / T. Ohtani, S.F. Mohammed, K. Yamamoto [et al.] // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1742-1749.
15. Pfister R. Mendelian Randomization Study of B-Type Natriuretic Peptide and Type 2 Diabetes: Evidence of Causal Association from Population Studies / R. Pfister, S. Sharp, R. Luben [et al.] // PLoS Medicine. – 2011. – Vol. 8(10). – P. 1-11.
16. Takeishi Y. Linkage disequilibrium analyses of natriuretic peptide precursor B locus reveal risk haplotype conferring high plasma BNP levels / Y. Takeishi, S. Toriyama, N. Takabatake [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2007. - Vol. 362. – P. 480–484.
17. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease / M. Volpe // International Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 176(3). – P. 630–639.

## ENGLISH VERSION: ON THE GENETIC REGULATION OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE LEVEL IN PLASMA OF MEN WITH ESSENTIAL HYPERTENSION\*

Pashkova Iuliia P., Zhebel V.M.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

*We investigated the organization of the brain natriuretic peptide gene (BNP T-381C) and plasma levels of BNP, CNP in male citizens of Podillia region in Ukraine with essential hypertension stage II and with its complications of chronic heart failure stage IIA. Genotyping of the BNP gene was conducted using polymerase chain reaction. The levels of BNP and CNP plasma concentrations were determined by ELISA. It was established that among practically healthy men and patients with essential hypertension of varying severity, the genotype T381C and C allele of the BNP gene dominated. The carriers of the C allele of the BNP gene have significantly higher plasma levels of brain and endothelial natriuretic peptides as against the control group and patients with essential hypertension. In addition, the highest levels of natriuretic peptides were determined in patients with symptoms of chronic heart failure stage IIA.*

**Keywords:** essential hypertension, chronic heart failure, gene polymorphism of the brain natriuretic peptide, plasma concentration of brain natriuretic peptide, plasma concentration of endothelial natriuretic peptide..

### Introduction

Natriuretic peptide system (NP) is a group of circulating hormones, which are physiological antagonists of the renin-angiotensin-aldosterone system, counteracting the increase of vascular tone and vascular wall hypertrophy [17]. It was determined that brain natriuretic peptide

(BNP) possesses the greatest specificity and information capacity to myocardial function. It is significant pathophysiological importance in the diagnosis of heart failure, risk stratification and monitoring the effectiveness of treatment of chronic heart failure (CHF) [2,7]. The scientists of the Department of Internal Medicine of Medical

\* To cite this English version: Yu.P. Pashkova, V.M. Zhebelyo On the genetic regulation of brain natriuretic peptide level in plasma of men with essential hypertension // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2016. - Vol 20, № 1-2. - P. 6–9.

Faculty №2, National Pirogov Memorial Medical University, revealed that in patients with essential hypertension (EH), the level of plasma BNP concentration is directly proportional to tensile and pressure overload of the left ventricle (LV) and correlates with left ventricle end-diastolic pressure and the presence of left ventricular hypertrophy [4]. Similar studies by T. Ohtani (2012), Q. Lin (2012), N. Nair (2013) and colleagues found that the level of plasma BNP concentration increases in the early stages of LV dysfunction in patients with EH, correlates with the level of left ventricular end-diastolic pressure, increases in patients with left ventricular hypertrophy, and is associated with the severity of heart failure [14,11,13].

C-type natriuretic peptide (CNP) belongs to the class of vasodilators, participates in the regulation of blood pressure, vascular tone, and heart work. According to modern concepts, CNP is an antagonist of the most powerful vasoconstrictor endothelin-1, also plays a role in preventing the occurrence of endothelial dysfunction, which is the base of EH and CHF on its background. [3]. It is still an open question as to the role of genetic influence on the plasma concentration of both BNP and CNP natriuretic peptides.

It is proved that BNP gene is situated on the first chromosome and consists of three exons and two introns. The most physiologically significant polymorphism of the gene BNP - replacing thymine for cytosine at position 381 (T-381C) have been defined and studied [1,8,12,15]. This polymorphism has not been studied in the Ukrainian population. Considering the modern achievements in the study of the pathogenesis of CHF, we can assume the influence polymorphism of the gene BNP in the development and progression of EH and CHF on its background. *The aim of this study was to improve the prognosis and diagnosis of chronic heart failure in male citizens of Podillia region in Ukraine with essential hypertension by determining the plasma concentration levels of brain and endothelial natriuretic peptides in carriers of different BNP gene variants.*

**Methods**

During the study we examined 191 men aged 40–60 living in Podillia region in Ukraine. Among them, 62 men from the first main group were diagnosed with EH stage II with LV hypertrophy and CHF, 0-I classes according to NYHA Classification, whose average age was 49.19±0.66, and 50 men from the second main group with EH complicated by CHF stage IIA, II-III classes according to NYHA Classification, whose average age was 50.14±0.99. 79 healthy men whose age (49.01±0.73) did not differ from patients with EH and constituted the control group (p>0.05). The diagnoses of EH and CHF were established on the basis of patients' complaints, anamnesis, physical examination, laboratory and instrumental methods of investigation according to the guideline of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) in 2013 and 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. All patients were observed from December 2013 to July 2014.

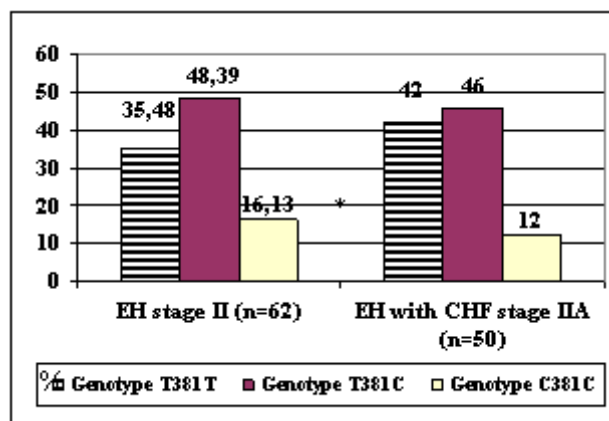
Exclusion criteria of the study were: secondary hypertension, renal and liver dysfunction, coronary heart disease the onset of which preceded EH, endocrine, hematological, neoplastic and autoimmune disorders, patients with EH complications: myocardial infarction, acute cerebrovascular accident.

Genotyping of the BNP gene was conducted using polymerase chain reaction after isolation of genomic DNA from white blood cells of venous blood. This study was carried out jointly with Research Institute for Genetic and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics "Ukrainian Medical Stomatological Academy" (Poltava, headed by prof. I.P. Kaidashev). The plasma levels of BNP and CNP were determined by using ELISA method on enzyme-linked immunosorbent analyzer "Numareader single" (Germany) at 450 nm and differential filter 630 nm. To determine the BNP plasma concentration, a standard set of «Peninsula laboratories Inc.» (USA) was used. To determine the CNP plasma concentration, a standard set of «BIOMEDICA» (Germany) was used. The mathematical processing was performed on a personal computer using a standard statistical package STATISTICA 6.1. Checking the distribution of genes polymorphisms frequencies in the population according to Hardy-Weinberg equilibrium law was conducted using a calculator gene expert for estimation of the number of statistical parameters in the "case-control" studies which use SNP (*gen-exp.ru*). Boundary BNP level determined by the method proposed by M.U. Antomonov in collaboration with V.M. Zhebel et al. [5,6].

**Results and discussion**

It was established that in the male control group the frequency of the genotype T381T of the BNP gene was 31.65% (n=25), the genotype T381C – 49.37% (n=39) and the genotype C381C – 18.90% (n=15) (p<sub>CC-TT</sub>>0.05; p<sub>TC-CC</sub>> 0.05; p<sub>TC-TT</sub>≤0.05). The frequency of the T allele in male from the control group was 43.67%, the C allele – 56.33% (p<0.05).

It was determined that in men with EH stage II and patients with symptoms of CHF stage IIA the genotype T381C and C allele of the BNP gene dominated, but there were no significant differences in frequency carriage of the genotype variants of the BNP gene as compared with those in the control group (p>0.05) (Figure 1).





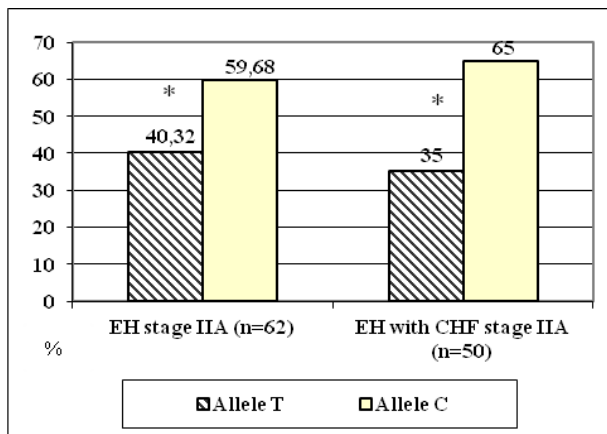


Fig. 1. The distribution of the BNP gene genotypes frequencies and alleles in male citizens of Podillia region with EH stage II and patients with EH complicated by CHF stage IIA, (%)

Note: The difference is significant ( $p < 0.05$ ) when compared to: \* - the T381C genotype/the C allele within each group.

The study results are broadly consistent with the data conducted by researchers among people from other populations. It was found that carriers of the genotype T381C and C allele of the BNP gene dominate among the residents of the US with EH [8], the inhabitants of the Novosibirsk region of Russian Federation [1] and Germany [9]. The frequencies of polymorphic genotypes

of the BNP gene did not differ significantly in patients from different populations.

During the statistical analysis due to the small number of homozygotes C381C of the BNP gene we combined heterozygotes T381C and homozygotes C381C in a joint group – carriers of C allele. In groups of carriers of different genotypes the plasma levels of BNP, CNP were determined.

It has been proved that in men who live in Podillia region in Ukraine with EH stage II and its complications of CHF stage IIA, plasma concentration of BNP is significantly higher in carriers of C allele ( $93.49 \pm 0.94$  pg/ml and  $207.50 \pm 5.70$  pg/mL respectively) than in carriers of the genotype T381T ( $48.16 \pm 0.63$  pg/ml and  $156.00 \pm 6.99$  pg/ml respectively) ( $p < 0.0001$ ). It has been established that the plasma BNP level in men with EH complicated by CHF stage IIA was significantly higher than in patients with EH stage II and healthy men as in the carriers of the genotype T381T of the BNP gene in carriers of C allele. The plasma CNP level in men with EH stage II and patients with symptoms of chronic heart failure stage IIA, which are carriers of C allele, was significantly higher than in the homozygotes T381T of the BNP gene ( $p < 0.05$ ). When compared within each genotype, it was established that in men with EH stage II and patients with symptoms of chronic heart failure stage IIA the plasma levels of CNP were significantly higher than in the control group of the study ( $p < 0.05$ ), but they not differ in patients with varying severity of EH, carriers of polymorphic genotypes of the BNP gene (Table 1).

Table 1  
Plasma levels of BNP and CNP in representatives of the control group and patients with varying severity of EH, carriers of polymorphic genotypes of the BNP gene, (pg/ml; pmol/ml)

| Groups   | Plasma concentration of BNP, pg/ml   | Plasma concentration of CNP, pmol/ml   |
|--|--|--|
| 1  | 2  | 3  |
| Control group (n=79)                                 |  |  |
| Homozygotes T381T                                    | $15.95 \pm 0.69$ (n=25) (1)  | $2.26 \pm 0.56$ (n=25) (1)   |
| Carriers of C allele                                 | $24.41 \pm 0.48$ (n=54) (4)  | $2.67 \pm 0.54$ (n=54) (4)   |
| Patients with EH stage II (n=62)                     |  |  |
| Homozygotes T381T                                    | $48.16 \pm 0.63$ (n=22) (2)  | $4.53 \pm 0.07$ (n=22) (2)   |
| Carriers of C allele                                 | $93.49 \pm 0.94$ (n=40) (5)  | $5.74 \pm 0.78$ (n=40) (5)   |
| Patients with EH complicated by CHF stage IIA (n=50) |  |  |
| Homozygotes T381T                                    | $156.00 \pm 6.99$ (n=21) (3)   | $4.81 \pm 0.94$ (n=21) (3)   |
| Carriers of C allele                                 | $207.50 \pm 5.70$ (n=29) (6)   | $6.02 \pm 0.67$ (n=29) (6)   |
| p  | $p_{4-1} < 0.05$ ; $p_{5-2} < 0.0001$ ;<br>$p_{6-3} < 0.0001$ ; $p_{2-1} < 0.0001$ ;<br>$p_{3-1} < 0.0001$ ; $p_{3-2} < 0.0001$ ;<br>$p_{5-4} < 0.0001$ ; $p_{6-4} < 0.0001$ ;<br>$p_{6-5} < 0.0001$ | $p_{4-1} < 0.05$ ; $p_{5-2} < 0.0001$ ;<br>$p_{6-3} < 0.0001$ ; $p_{2-1} < 0.0001$ ;<br>$p_{3-1} < 0.0001$ ; $p_{3-2} > 0.05$ ;<br>$p_{5-4} < 0.0001$ ; $p_{6-4} < 0.0001$ ;<br>$p_{6-5} > 0.05$ |

The data obtained are consonant with the results of studies by foreign authors. Among patients of the US population, in male and female persons the relationship between polymorphism of the BNP and presence and severity of EH and coronary arterial spasm was established. In addition, carriers of the genotypes C381C have significantly higher plasma levels of BNP than carriers of the genotypes T381T [10]. Y. Takeishi et al. (2007) conducted a study among Japanese population and found that both male and female CHF carriers of the genotypes C381C revealed significantly higher plasma levels of BNP in comparison with carriers of the genotypes T381T [16]. L.C. Costello-Boerrigter (2011) determined that the inheritance of genotypes with the presence of C allele of the BNP gene – T381C, C381C

was associated with the high plasma concentration of brain NP in persons of different sex with EH [8]. However, the studies to determine plasma concentrations of CNP in carriers of polymorphic genotypes of the BNP gene have not been found in the scientific literature.

The research results indicate the need for determining the range of plasma concentrations of brain NP in carriers of certain variant genotype of the BNP gene. BNP levels for screening diagnosis of EH with CHF stage IIA were established in male citizens of Podillia region in Ukraine, aged 40-60 years that can be applied during examining of large groups of people to identify persons who need to undergo full examination including ultrasound of the heart and determine the causes of resistant high blood pressure:



- The BNP level  $\geq$  98.62 pg/ml (sensitivity – 86.00%, specificity – 85.40% correctness – 86.10%, false negative answer – 12.00%, false positive answer – 17.00%) enables to diagnose EH with chronic heart failure stage IIA in males. We consider that this boundary level can be used in screening examination of large groups of people.

However, the BNP plasma concentration can be influenced by genetics. The results indicated that the presence of the C allele in the genotype of the BNP gene is associated with higher plasma concentrations of peptide so it was decided to calculate the BNP boundary levels for the C allele carriers (heterozygote genotype T381C and homozygote genotype C381C) and carriers of the homozygote genotype T381T:

- The BNP level  $\geq$  110.74 pg/ml (sensitivity – 96.32%, specificity – 79.24% correctness – 82.00%, false negative answer – 6.40%, false positive answer – 15.21%) enables to diagnose EH with chronic heart failure stage IIA in males the C allele carriers of the BNP gene;

- The BNP level  $\geq$  79.68 pg/ml (sensitivity – 86.56%, specificity – 75.20% correctness – 88.00%, false negative answer – 6.71%, false positive answer – 4.53%) enables to diagnose EH with chronic heart failure stage IIA in males with the homozygote genotype T381T of the BNP gene.

That is to say, the individual genetic features of BNP plasma concentration in the aforementioned patients should be considered during the medical-expert and scientific researches using BNP as a biomarker.

### Conclusions

1. The carriers of C allele of the BNP gene have significantly higher plasma levels of brain and endothelial natriuretic peptides as against the control group and patients with varying severity of essential hypertension in comparison with carriers of the homozygote genotype T381T. In addition, the highest levels of natriuretic peptides were determined in patients with symptoms of chronic heart failure stage IIA.

2. Boundary levels of MNP can be used in screening examination of large groups of people for early diagnosis of EH complicated by chronic heart failure stage IIA, carriers of different BNP gene variants.

### References

- Berezikova E.N. Gene polymorphism of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure / E.N. Berezikova, S.D. Mayanskaya, L.A. Garayev [et al.] // *Kazan Journal of Medicine*. – 2013. - Vol. 4. – P. 433-438.
- Voronkov L.G. The way patients with chronic heart failure as long as possible as you can comfortably / L.G. Voronkov // *Heart Failure*. - 2014. – Vol. 1. - P. 7-10.
- Sakovych O.O. Plasma concentrations of natriuretic peptides and endothelin-1 in postmenopausal women with essential hypertension of different severity / O.O. Sakovych, V.M. Zhebel // *Family Medicine*. - 2011. – Vol. 4. - P. 108-113.
- Starzhynska O.L. Polymorphism of the angiotensin II receptor gene in hypertensive patients of different stages as a factor of influence on the structure and function of the myocardium / V.M. Zhebel, O.L. Starzhynska, U.O. Hefter [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 1(3). - C. 24-29.
- Ukraine Patent 67486, the IPC G01N 33/48 (2006.01). Method of diagnosis of chronic heart failure in women of postmenopausal age with hypertension / V.M. Zhebel, O.O. Sakovych, G.V. Wilczynskyy, O.O. Singh; the applicant and the owner the Vinnitsa National Piragov Memorial Medical University. - Neu201108789; appl. 07/12/11; publ. 27.02.12, Bulletin of №4.
- Antomonov M.Y. The calculation of thresholds (critical) action levels of accounting factors for different types of data obtained in hygienic Research / M.Y. Antamonov // *Health of settlements*. - 2004. - № 43. - P. 573-579.
- Berezin A. Utility of Biomarkers in Contemporary Management of Chronic Heart Failure / A. Berezin // *Annals of Clinical and Laboratory Research, iMedPub Journals*. - 2015. - Vol. 3(2). – P. 16-28.
- Costello-Boerrigter L.C. The Effect of the Brain-Type Natriuretic Peptide Single-Nucleotide Polymorphism rs198389 on Test Characteristics of Common Assays / L.C. Costello-Boerrigter, G. Boerrigter, S. Ameenuddin [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2011. – Vol. 86 (3). – P. 210-218.
- Lajer M. Polymorphisms in the B-type natriuretic peptide (BNP) gene are associated with NT-proBNP levels but not with diabetic nephropathy or mortality in type 1 diabetic patients / M. Lajer, L. Tarnow, A. Jorsal [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2007. – Vol. 22(11). – P. 3235-3239.
- Lanfear D.E. Genetic variation in the B-type natriuretic peptide pathway affects BNP levels / D.E. Lanfear, J.M. Stolker, S. Marsh [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 2007. – Vol. 21. – P. 55– 62.
- Lin Q. Copeptin in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema / Q. Lin, F. Fu, H. Chen [et al.] // *Respir. Med.* - 2012. - Vol. 106(9). – P. 1268-1277.
- Meirhaeghe A. Association between the T-381C polymorphism of the brain natriuretic peptide gene and risk of type 2 diabetes in human populations / A. Meirhaeghe, M.S. Sandhu, M.I. Carthy // *Hum Mol Genet.* - 2007. - Vol. 16(11). – P. 1343-1350.
- Nair N. Circulating miRNA as novel markers for diastolic dysfunction / N. Nair, S. Kumar, E. Gongora [et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 2013. - Vol. 376(1-2). – P. 33-40.
- Ohtani T. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodelling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction / T. Ohtani, S.F. Mohammed, K. Yamamoto [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1742-1749.
- Pfister R. Mendelian Randomization Study of B-Type Natriuretic Peptide and Type 2 Diabetes: Evidence of Causal Association from Population Studies / R. Pfister, S. Sharp, R. Luben [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2011. – Vol. 8(10). – P. 1-11.
- Takeishi Y. Linkage disequilibrium analyses of natriuretic peptide precursor B locus reveal risk haplotype conferring high plasma BNP levels / Y. Takeishi, S. Toriyama, N. Takabatake [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2007. - Vol. 362. – P. 480-484.
- Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease / M. Volpe // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 176(3). – P. 630–639.

*Матеріал надійшов до редакції 10.08.2016*

Піддубна О.О., Литвиненко Н.В.  
УДК 612.8.04

## ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ З УРАЖЕННЯМ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ\*

Піддубна О.О., Литвиненко Н.В.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

*Неврологические нарушения при онкогематологических заболеваниях относятся к числу вторичных поражений нервной системы и объединяют разные по механизмам развития и локализации патологические состояния нервной системы, связанные с опухолевыми заболеваниями системы крови, что значительно ухудшает течение основного заболевания. Исследования качества жизни (КЖ) в медицине позволяет получить информацию о состоянии физического, эмоционального и психологического состояния пациента, изучить динамику заболевания и оценить эффективность лечения. Были исследованы уровень качества жизни и синдромологические особенности поражения нервной системы у больных гемобластозами. Для этого проведено комплексное клинично-неврологическое обследование с исследованием уровня КЖ по опроснику SF-36 у 77 больных гемобластозами. В зависимости от типа основного заболевания больные были разделены на 3 группы: больные хронический лимфолейкоз (27 человек), пациенты с множественной миеломой (24 человека) и больные хроническим миелолейкозом (26 человек). Контрольную группу составили 23 пациента соответствующего возраста и гендерного распределения. По результатам исследования выявлено достоверное снижение всех показателей опросника SF-36 у больных гемобластозами с поражением нервной системы по сравнению с контрольной группой. Поражение нервной системы у больных гемобластозами было обусловлено влиянием совокупности различных факторов, одним из которых можно считать поражения центральной и периферической нервной системы.*

**Ключевые слова:** гемобластозы, поражения нервной системы, качество жизни

### Вступ

За останній час стає все більш актуальною проблема злоякісних мієло- та лімфопроліферативних захворювань, що пов'язано з прогресуючим збільшенням їх частоти у структурі гемобластозів [1]. Гемобластози – злоякісні новоутворення кровотворних тканин, при яких первинне пухлинне ураження починається у стовбуровій, мієлоїдній чи лімфоїдній гемопоетичних клітинах кісткового мозку. До нозологічних форм гемобластозів включають гострі та хронічні лейкози (лейкемії), мієлодиспластичні синдроми (множинна мієлома) [2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я онкологічні захворювання займають друге місце серед усіх причин смертності населення у світі. Неврологічні порушення при онкогематологічних захворюваннях відносяться до числа вторинних уражень нервової системи та об'єднують різні за механізмами розвитку та локалізації патологічні стани нервової системи, пов'язані з пухлинними захворюваннями системи крові, що значно погіршує перебіг основного захворювання [11].

Дослідження якості життя (ЯЖ) у медицині дозволяє отримати інформацію про стан фізичного, емоційного та психологічного функціонування пацієнта, вивчити динаміку захворювання та оцінити ефективність лікування. У соціологічному розумінні "якість життя" може бути визначена як ступінь комфортності людини всередині себе і в рамках суспільства [3,4]. В онкогематології дослідження якості життя проводяться більше тридцяти років. Національним інститутом раку США (NCI) та Американським товариством клінічної онкології (ASCO) визначено, що ЯЖ є другим за значимістю критерієм виживання з оцінкою результатів

протипухлинної терапії [5]. Згідно з рекомендаціями Food and Drug Administration (FDA) (США, 1985, 2009), оцінку ЯЖ хворого слід включати до протоколів клінічних досліджень, пов'язаних з впровадженням нових лікарських препаратів в онкогематології. Незважаючи на те, що методи оцінки ЯЖ в зарубіжній гематології застосовують з 1986 року, єдиних критеріїв і стандартних норм даного параметру не існує, для кожного регіону і різних груп населення вони мають свою умовну норму [6]. Зміни показників ЯЖ, які виявляються опитуваннями, повинні зіставлятися з клінічним станом хворого [3,7]. Для оцінки ЯЖ хворих на гемобластози використовуються як загальні, так і спеціальні опитувальники [6]. Загальні і специфічні опитувальники, розроблені експертами провідних світових клінічних центрів відповідно до принципів доказової медицини та вимогами Good Clinical Practis (GCP), створили можливість кількісної оцінки ЯЖ, що дозволило розширити уявлення лікаря про стан хворого в цілому. В сучасній літературі відсутні дослідження якості життя у пацієнтів із патологією нервової системи на фоні гемобластозів.

Метою даного дослідження було співставлення показників якості життя у хворих на гемобластози та синдромологічними особливостями ураження нервової системи.

### Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 77 хворих на гемобластози, які перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М. В. Скліфосовського протягом 2015-2016 рр. Пацієнти були розподілені на 3 групи: першу групу склали хворі на хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ - 27

\* Цитування при атестації кадрів: Піддубна О.О., Литвиненко Н.В. Оцінка якості життя у хворих на гемобластози з ураженням нервової системи зіптертензією // Проблеми екології і медицини. – 2016. – Т. 20, № 1-2. – С. 10–12.

осіб), другу - 24 пацієнти із множинною мієломою (ММ), третю - 26 хворих на хронічний мієлолейкоз (ХМЛ). Середній вік пацієнти у першій групі сягав  $61,2 \pm 2,33$  роки, у другій групі  $57,4 \pm 1,95$  років, у третій групі -  $63,1 \pm 3,61$  років. Гендерний розподіл у групах мав такий вигляд: першу групу склали 15 чоловіків (55,5%) та 12 жінок (44,4%), другу групу - 7 осіб чоловічої статі (29,1%) та 17 осіб жіночої статі (70,9%), третю групу - 13 чоловіків (50%) та 13 жінок (50%). Медіана тривалості захворювання у першій групі становила 3 роки (діапазон від 9 міс до 8 років), у другій групі - 3 роки (діапазон від 7 місяців до 9 років), у третій групі - 4 роки (діапазон від 1 року до 22 років).

Групу порівняння за опитувальником SF-36 склали 23 пацієнти відповідного віку та гендерного розподілу (середній вік сягав  $60,9 \pm 1,7$  років), у яких була виключена гематологічна патологія. У даній групі була діагностована дисциркуляторна енцефалопатія I-II ст. у 16 пацієнтів (69,56%).

Для оцінки ЯЖ використовували опитувальник SF-36 [8,9]. Опитувальник складався з 36 питань, котрі формували 8 шкал (табл. 1).

Таблиця 1  
Шкали опитувальника SF-36

| № | Шкали опитувальника             | Скорочене найменування шкали |
|---|---------------------------------|------------------------------|
| 1 | Фізичне функціонування          | ФФ                           |
| 2 | рольове фізичне функціонування  | РФФ                          |
| 3 | Біль                            | Б                            |
| 4 | загальне здоров'я               | ОЗ                           |
| 5 | життєва активність              | ЖА                           |
| 6 | соціальне функціонування        | СФ                           |
| 7 | рольове емоційне функціонування | РЕФ                          |
| 8 | психологічне здоров'я           | ПЗ                           |

Кількість запитань у кожній зі шкал варіювала від 2 до 10. На кожне із запитань пропонувались 2-6 варіантів відповідей. Відповіді на запитання були подані у вигляді шкал Лікерта з горизонтальною або вертикально розміщеними варіантами відповідей на запитання. Респондент відповідав на запитання, обираючи один із запропонованих варіантів відповідей. Після переводу даних у бали ЯЖ результати дослідження по кожній із восьми шкал виражали у балах (від 0 до 100). Кількість балів за шкалою опитувальника SF-36 прямопропорційно було пов'язано з показником якості життя.

У всіх хворих проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження з визначенням частоти основних неврологічних синдромів. Варто зауважити, що у всіх пацієнтів наявність патології нервової системи до початку основного захворювання була ретроспективно виключена (згідно анамнестичних даних пацієнта та даних медичної документації).

Отримані в процесі обстеження пацієнтів кількісні показники обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (М) та помилок середніх значень (m) у групах обстежених пацієнтів. Вірогідність відмінностей отриманих результатів для різних груп визначалася за допомогою t-критерію надійності Ст'юдента. Відмінності вважалися статистично значимими при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки  $p \leq 0,05$  [10]. Статистична обробка матеріалу виконувалась за допомогою табличного редактору Microsoft Excel.

### Результати та їх обговорення

Проведений аналіз отриманих результатів згідно опитувальника SF-36 довів, що у хворих на гемобластози з ураженням нервової системи всі показники ЯЖ були статистично значно нижчими за показники контрольної групи. Отримані результати представлені у таблиці 2.

Таблиця 2  
Показники якості життя по SF-36 при різних видах гемобластозів

| Показники ЯЖ, бали              | Групи пацієнтів         |                     |                        |                        |
|---------------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|
|                                 | контрольна група (n=23) | I група (ХЛЛ, n=27) | II група (ММ, n=24)    | III група (ХМЛ, n=26)  |
| фізичне функціонування          | $60,43 \pm 2,41$        | $41,66 \pm 2,10^*$  | $54,37 \pm 1,93^{***}$ | $26,73 \pm 5,47^{***}$ |
| рольове фізичне функціонування  | $60,63 \pm 4,01$        | $35,18 \pm 4,06^*$  | $46,87 \pm 5,06^{**}$  | $33,65 \pm 7,71^{***}$ |
| Біль                            | $79,56 \pm 2,51$        | $50,11 \pm 3,62^*$  | $49,25 \pm 2,39^*$     | $42,92 \pm 5,89^*$     |
| загальне здоров'я               | $67,95 \pm 2,13$        | $48,59 \pm 1,99^*$  | $53,16 \pm 2,41^*$     | $48,15 \pm 2,94^*$     |
| життєва активність              | $68,47 \pm 1,21$        | $49,44 \pm 1,54^*$  | $55,0 \pm 1,16^{**}$   | $25,38 \pm 4,64^{***}$ |
| соціальне функціонування        | $83,69 \pm 1,13$        | $47,77 \pm 4,57^*$  | $65,10 \pm 4,38^{**}$  | $40,09 \pm 6,03^{***}$ |
| рольове емоційне функціонування | $92,73 \pm 2,11$        | $51,81 \pm 5,71^*$  | $56,90 \pm 6,17^*$     | $32,03 \pm 1,50^{***}$ |
| психологічне здоров'я           | $70,13 \pm 0,97$        | $46,07 \pm 2,79^*$  | $56,16 \pm 0,81^{**}$  | $42,00 \pm 3,33^{***}$ |

Примітка: \* - достовірні відмінності у порівнянні з контрольною групою ( $p_1 < 0,05$ );

\*\* - достовірні відмінності у порівнянні з першою групою ( $p_2 < 0,05$ );

\*\*\* - достовірні відмінності у порівнянні з другою групою ( $p_3 < 0,05$ ).

Порівняння показників ЯЖ за опитувальником SF-36 при всіх видах гемобластозів у хворих з ураженням нервової системи дозволило встановити зниження показників за переважною кількістю шкал порівняно з контрольною групою. Виявлені відмінності свідчили про те, що онкогематологічний процес з ураженням нервової системи призводить до погіршення загального фізичного стану хворої людини. Негативна дина-

міка показнику СФ при всіх видах гемобластозів (який ґрунтувався на задоволеності рівнем своєї соціальної активності) свідчила про те, що при гемобластозах страждав не тільки фізичний, але й психологічний стан хворих. Показники РЕФ та РФФ відбивали вплив фізичного та емоційного стану на рольове функціонування, тобто, передбачали оцінку ступеню, в якому фізичний та емоційний стан людини заважав вико-

нанню роботи або іншої повсякденної діяльності. При цьому максимальне зниження показників за шкалами ФФ, ЖА, РЕФ, встановлено при ХМЛ з ураженням нервової системи порівняно з іншими групами гемобластозів. При множинній мієломі значення показників більшості шкал (ФФ, РФФ, ЖА, СФ, ПЗ) були вірогідно вищими порівняно з іншими видами гемобластозів. Потрібно наголосити, що показники шкали фізич-

ного функціонування та рольових обмежень, що виявляли ступінь обмеження фізичного навантаження у хворих на гемобластози мали найнижчі значення у порівнянні з іншими шкалами опитувальника.

Проведене обстеження стану нервової системи у пацієнтів із гемобластомами виявило певні відмінності між групами досліджуваних пацієнтів. Отримані дані наведені у таблиці 3.

Таблиця 3  
Порівняльна характеристика синдромологічних особливостей уражень нервової системи у пацієнтів із гемобластомами

| Синдроми          | Групи пацієнтів       |      |                       |      |                         |      | Всього | % від загальної когорти |
|-------------------|-----------------------|------|-----------------------|------|-------------------------|------|--------|-------------------------|
|                   | I група (ХЛЛ, n = 27) |      | II група (ММ, n = 24) |      | III група (ХМЛ, n = 26) |      |        |                         |
|                   | n                     | %    | n                     | %    | N                       | %    |        |                         |
| енцефалопатичний  | 25                    | 92,5 | 19                    | 79,2 | 20                      | 76,9 | 64     | 83,1                    |
| мієлопатичний     | -                     | -    | 4                     | 16,6 | 2                       | 7,7  | 6      | 7,8                     |
| нейропатичний     | 20                    | 74,1 | 11                    | 45,8 | 10                      | 41,6 | 41     | 53,2                    |
| полінейропатичний | 4                     | 14,8 | 20                    | 83,3 | -                       | -    | 24     | 31,2                    |
| радикулопатичний  | 15                    | 55,5 | 9                     | 37,5 | 6                       | 25   | 30     | 38,9                    |

Отримані дані синдромологічних особливостей уражень нервової системи свідчили, що у першій групі хворих (ХЛЛ) переважали порушення церебральних функцій, ураження корінців та мононейропатії (енцефалопатичний, нейропатичний, радикулопатичний синдроми). У пацієнтів другої групи (ММ) домінувало множинне ураження периферичних нервів (полінейропатичний синдром). Клінічний перебіг ХМЛ у пацієнтів третьої групи супроводжувався досить високою частотою ураження головного мозку (енцефалопатичний синдром у 76,9% хворих), відсутністю чітких ознак полінейропатії та найнижчою частотою мононейропатії та радикулопатії порівняно з іншими видами гемобластозів.

### Висновки

1. При дослідженні рівня якості життя у хворих на гемобластози з ураженням нервової системи у порівнянні із контрольною групою було встановлено достовірне зниження всіх показників опитувальника SF-36.

2. У пацієнтів із ХМЛ виявлені найнижчі показники якості життя за шкалами фізичного функціонування, життєвої активності та рольового емоційного функціонування.

3. У хворих на ММ встановлений найбільш високий ступінь якості життя за показниками фізичного функціонування, рольового фізичного функціонування, життєвої активності, соціального функціонування та психологічного здоров'я.

4. Порівняння синдромологічних особливостей уражень нервової системи у пацієнтів з гемобластомами дозволило визначити, що у хворих на ХЛЛ переважали енцефалопатичний (92,5%), нейропатичний (74,1%) та радикулопатичний (55,5%) синдроми; у хворих на ММ – полінейропатичний синдром (83,3%); у пацієнтів із ХМЛ значно рідше виявлялись ознаки уражень периферичної нервової системи.

5. Ураження нервової системи у хворих на гемобластози було обумовлено впливом сукупності різних факторів, одним з яких можна вважати ураження центральної та периферичної нервової системи.

### Література

1. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / И.В. Поддубная– Москва: Медицина, 2007. – 724-711 с.
2. Глузман Д.Ф. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей (цитоморфология, иммуноцитохимия, алгоритмы диагностики) / Д.Ф. Глузман, Л.М. Складенко, В.А. Надгорная.- Киев: ДИА, 2008.- 196 с.
3. Новик А.А. Концепция исследования качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова, П. Кайнд.- Санкт-Петербург, 2006.- 140 с.
4. Anderson R.T. Critical review of the international assessment of health-related quality of life / R.T. Anderson, N.K. Aaronson, D. Wilkin. – New York: Qual. Life Res, 2003. – 369-395 p.
5. ASCO. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines: Journ. in 14 v. V. 3 / J. Clin. Oncol., 2006. - 671-679 p.
6. Новик А.А. Оценка качества жизни больного в медицине / А.А. Новик, С.А. Матвеев, Т.И. Ионова. – Санкт-Петербург: Клин. мед., 2000. - 10 с.
7. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине: [науч. обзор] / под ред. Орлова В.А. и др. – Москва: Серия: Медицина и здравоохранение, 2002. - 66 с.
8. Efficace F. GIMEMA and EORTC Quality of Life Group. Time for a new era in the evaluation of targeted therapies for patients with chronic myeloid leukemia: Inclusion of quality of life and other patient-reported outcomes / F.Efficace, K. Cocks, M. Breccia et al. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2012.- №2. – p. 123-35.
9. Bevans M.F. Function, Adjustment, Quality of Life and Symptoms (FAQS) in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Survivors: A Study Protocol / M.F. Bevans, S.A. Mitchell, A.J. Barrett et al. // Health and Quality of Life Outcomes. - 2011. - №9, - p.176.
10. Біостатистика : [підруч. для студ.] / В.Ф. Москаленко, О.П. Гульчій, М.В. Голубчиков, Б.О. Ледошук. – Київ : Книга плюс, 2009. – 184 с.
11. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues / E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, Y.W. Vardiman. - Lyon: IARC Press, 2001. - 351 p.

## ENGLISH VERSION: QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH HEMOBLASTOSIS WITH IMPAIRMENT OF NERVOUS SYSTEM\*

Piddubna O.O., Lytvynenko N.V.

HSEEU «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava, Ukraine

*Neurological disorders in oncohematologic diseases are among the secondary impairment of the nervous system and combine pathological conditions of the nervous system with different mechanisms of development and localization associated with neoplastic diseases of the blood system, which significantly exacerbates the course of the basic disease. The study of quality of life (QOL) in medicine provides information about the state of physical, emotional and psychological functioning of patient, allows to examine the dynamics of the disease and to evaluate the effectiveness of treatment. We investigated quality of life in patients with hemoblastosis and syndromologic features of the nervous system impairment. To accomplish this aim we conducted a complex of clinical and neurological examination with research of QOL by the questionnaire SF-36 in 77 patients with hemoblastosis. Depending on the type of underlying disease, patients were divided into 3 groups: patients with chronic lymphocytic leukemia (27 persons), patients with multiple myeloma (24 people) and patients with chronic myeloid leukemia (26 people). Control group consisted of 23 patients with appropriate age and gender allocation. According to the results of research, a significant decrease in all indicators of questionnaire SF-36 has been revealed in patients with hemoblastosis and impairment of the nervous system as compared to the control group. Impairment of the nervous system in patients with hemoblastosis was due to the influence of various aggregate factors, one of which can be regarded as lesion of the central and peripheral nervous system.*

**Key words:** hemoblastosis, quality of life, Impairment of the nervous system

### Introduction

Recently, the problem of malignant myeloid-lymphoproliferative diseases is becoming increasingly important, due to the progressive increase in the frequency of the structure of hemoblastoses [1]. Hemoblastosis is a malignant neoplasm of hematopoietic tissue, in which the primary tumor lesions begin in the stem, myeloid or lymphoid hematopoietic cells of bone marrow. To the nosological forms of hemoblastoses, acute and chronic leukemia (leukemia), myelodysplastic syndromes (multiple myeloma) are included [2]. According to World Health Organization, oncological diseases rank the second among all causes of mortality in the world. Neurological disorders in oncohematologic diseases are among the secondary lesions of the nervous system and combine pathological conditions of the nervous system with different mechanisms of development and localization associated with neoplastic diseases of the blood system, which significantly exacerbates the course of the basic disease [11].

The study of quality of life (QOL) in medicine provides information about the state of physical, emotional and psychological functioning of patient, allows to examine the dynamics of the disease and to evaluate the effectiveness of treatment. In the sociological sense, "quality of life" can be defined as a comfort grade of a person within himself/herself and the community [3,4]. The quality of life studies have been conducted in oncohematology over thirty years. National Cancer Institute (NCI) and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) determined that QOL is the second most important criterion for survival with the evaluation of results of anticancer therapy [5]. According to the recommendations of the Food and Drug Administration (FDA) (USA, 1985, 2009), a patient's QOL evaluation should be included to the clinical research protocols related to the launch of new drugs in oncohematology [6]. Even though the evaluation methods of QOL in foreign hematology are being used since 1986, unified criteria and standard norms of this

parameter do not exist; for each region and different population groups they have their conventional rate [6]. Changes in QOL parameters, which are detected within surveys should be compared with the clinical condition of the patient [3,7]. To evaluate the QOL of patients with hemoblastosis both general and specific questionnaires are used [6]. General and specific questionnaires developed by experts from leading clinical centers in accordance with the principles of evidence-based medicine and the requirements of Good Clinical Practice (GCP), created the possibility of quantitative assessment of this subjective concept, allowed to extend the idea of medical condition of the patient as a whole. In the modern literature there are no studies on the quality of life in patients with disorders of the nervous system against the background of hemoblastoses.

The aim of this study was the comparison of quality of life in patients with hemoblastosis and syndromologic features of the nervous system impairment.

### Materials and methods

We examined 77 patients with hemoblastosis who were hospitalized in the Hematology Department of the M.V. Sklifosovskiyi Poltava Regional Clinical Hospital in 2015-2016. Patients were divided into 3 groups: the first group consisted of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL – 27 people), the second group included 24 patients with multiple myeloma (MM), 26 patients with chronic myeloid leukemia (CML) made up the third group. The average age of the first group reached  $61.2 \pm 2.33$ , in the second group –  $57.4 \pm 1.95$ , in the third group –  $63.1 \pm 3.61$ . Gender allocation in the groups was as follows: the first group included 15 men (55.5%) and 12 women (44.4%), the second group consisted of 7 males (29.1%) and 17 females (70, 9%), the third group – 13 men (50%) and 13 women (50%). Median of disease duration in the first group was 3 years (range from 9 months up to 8 years), in the second group – 3 years (range from

\* To cite this English version: O.O. Piddubna, N.V. Lytvynenko. Quality of life assessment in patients with hemoblastosis with impairment of nervous system // *Problemy ekologii ta medytsyny*. - 2016. - Vol 20, № 1-2. - P. 13-15.

7 months up to 9 years), in the third group – 4 years (range from 1 year up to 22 years) .

Comparison group for the SF-36 questionnaire was group of 23 patients with appropriate age and gender allocation, average age reached  $60.9 \pm 1.7$ . In this group discirculatory encephalopathy of I-II stage was diagnosed in 16 patients.

To evaluate the QOL, the SF-36 questionnaire has been used [8-9]. The questionnaire consisted of 36 questions that formed 8 scales (Table 1).

*Table 1  
The scales of the SF-36 questionnaire*

| No | Scale of the questionnaire | Scale's short name / Max points |
|----|----------------------------|---------------------------------|
| 1  | physical functioning       | PF / 100                        |
| 2  | role-physical functioning  | RPF / 100                       |
| 3  | pain                       | P / 100                         |
| 4  | overall health             | OH / 100                        |
| 5  | active way of life         | AWL / 100                       |
| 6  | social functioning         | SF / 100                        |
| 7  | role-emotional functioning | REF / 100                       |
| 8  | psychological health       | PH / 100                        |

The number of questions in each of the scales ranged from 2 to 10. Each of questions offered 2-6 answers. Answers to the questions were submitted in the form of Likert's scales (with horizontally or vertically located answers to questions). Respondent answered the questions, choosing one of these options. After transferring

obtained data to the marks of QOL, survey results for each of the eight scales were expressed in points (0 to 100). The number of points on a scale in SF-36 questionnaire was directly proportional to the quality of life indicator.

All patients underwent comprehensive clinical and neurological examination with determination of the frequency of basic neurological syndromes. It should be noted that in all patients the pathology of the nervous system before the onset of basic disease was excluded retrospectively (according to patient's anamnesis and medical records data).

Quantitative indicators received during the evaluation of patients have been processed with methods of mathematical statistics with calculation of average sample values (M) and errors of average values (m) in the groups of examined patients. Probability of differences for the results obtained in different groups was determined using Student's reliability t-criteria. Differences were considered statistically significant at error  $p < 0.05$ , conventional in biomedical research of probability [10]. Statistical analysis of the material was performed using the spreadsheet software Microsoft Excel.

**Results and Discussions**

The analysis of obtained results according to the SF-36 questionnaire showed that among patients with hemoblastosis with the nervous system impairment, all of QOL parameters were statistically significantly lower than the control group performance. The results are presented in Table 2.

*Table 2  
Quality of life according to the SF-36 among different types of hemoblastoses.*

| Indicators the QOL, points | Groups of Patients   |                     |                     |                       |
|----------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
|                            | Control group (n=23) | I group (CLL, n=27) | II group (MM, n=24) | III group (CML, n=26) |
| physical functioning       | 60.43±2.41           | 41.66±2.10*         | 54.37±1.93 **       | 26.73±5.47* ** **     |
| role-physical functioning  | 60.63±4.01           | 35.18±4.06 *        | 46.87±5.06**        | 33.65±7.71* ** **     |
| pain                       | 79.56±2.51           | 50.11±3.62*         | 49.25±2.39*         | 42.92±5.89*           |
| overall health             | 67.95±2.13           | 48.59±1.99*         | 53.16±2.41*         | 48.15±2.94*           |
| active way of life         | 68.47±1.21           | 49.44±1.54*         | 55.0±1.16* **       | 25.38±4.64* ** **     |
| social functioning         | 83.69±1.13           | 47.77±4.57*         | 65.10±4.38**        | 40.09±6.03* ** **     |
| role-emotional functioning | 92.73±2.11           | 51.81±5.71*         | 56.90±6.17*         | 32.03±1.50* ** **     |
| psychological health       | 70.13±0.97           | 46.07±2.79*         | 56.16±0.81* **      | 42.00±3.33* ** **     |

Note: \* - Significant differences in comparison with the control group ( $P1 < 0.05$ );

\*\* - Significant differences in comparison with the first group ( $p2 < 0.05$ );

\*\*\* - Significant differences in comparison with the second group ( $p3 < 0.05$ ).

Comparison of the QOL by the SF-36 questionnaire in different types of hemoblastoses among patients with the nervous system impairment revealed decline of the foremost indicators in the number of scales as compared to the control group. Identified differences indicated that the process of impairment of oncohematological nervous system led to the deterioration of the overall physical condition of the patient. The negative dynamics of SF indicator (which is based on the satisfaction level of social activity) testified that during hemoblastoses not only physical, but also psychological states of patients have suffered. REF and RPF indicators reflected the impact of physical and emotional state on role-functioning, i.e. the predicted assessment of the degree to which physical and emotional state interfered with work performance or

other daily activities. The maximum decline in the PF, AWL, REF scales is established at CML with damage to the nervous system. Multiple myeloma value most scales (PFP, AWL, REF, PH) were significantly higher as compared to the hemoblastoses of other types. It has also been discovered that the scale of physical functioning and role limitations, that reflected the grade corresponding to which health limited exercise (routine work) among patients with hemoblastosis, had the lowest numbers as compared to other scales of questionnaire.

The conducted condition examination of the nervous system in patients with hemoblastosis has revealed certain differences between groups of patients surveyed. The data are presented in Table 3.

Table 3

Comparative characteristics of syndromologic features of the nervous system impairment in patients with hemoblastosis

| Syndroms        | Groups of patients    |      |                       |      |                         |      | total | % of the total cohort |
|-----------------|-----------------------|------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------|-----------------------|
|                 | I group (CLL, n = 27) |      | II group (MM, n = 24) |      | III group (CML, n = 26) |      |       |                       |
|                 | n                     | %    | N                     | %    | N                       | %    |       |                       |
| encephalopathic | 25                    | 92.5 | 19                    | 79.2 | 20                      | 76.9 | 64    | 83.1                  |
| myelopathic     | -                     | -    | 4                     | 16.6 | 2                       | 7.7  | 6     | 7.8                   |
| neuropathic     | 20                    | 74.1 | 11                    | 45.8 | 10                      | 41.6 | 41    | 53.2                  |
| polyneuropathic | 4                     | 14.8 | 20                    | 83.3 | -                       | -    | 24    | 31.2                  |
| radiculopathic  | 15                    | 55.5 | 9                     | 37.5 | 6                       | 25   | 30    | 38.9                  |

The obtained data about syndromologic features of the nervous system impairment showed that in the first group of patients (CLL) disrupted cerebral functions, root lesions and mononeuropathy (encephalopathic, neuropathic, radiculopathic syndromes) prevailed. In the second group of patients (MM) multiple lesions of peripheral nerves (polyneuropathic syndrome) dominated. The clinical course of CML in patients of the third group was accompanied by a relatively high incidence of brain damage (encephalopathic syndrome in 76.9% of patients), lack of clear signs of polyneuropathy and lowest frequency of mononeuropathy and radiculopathy as compared with other types of hemoblastoses.

**Conclusions**

1. In the quality of life study of patients with hemoblastosis with nervous system impairment as compared to the control group, the decrease of SF-36 questionnaire's indicators was found as compared to all indicators within the control group.

2. Among patients with CML the lowest rates quality of life scales of physical functioning, vitality and role emotional functioning were revealed.

3. Among patients with MM is found the highest level of quality of life by the indexes of physical functioning, role-physical functioning, vitality, social functioning and mental health.

4. Comparison of the syndromologic features of the nervous system impairment in patients with hemoblastosis reported that the patients with CLL encephalopathic (92.5%), neuropathic (74.1%) and radiculopathic (55.5%) syndromes predominated; for patients with MM – polyneuropathic syndrome (83.3%); for patients with CML much less signs of lesions of the peripheral nervous system were identified.

5. Impairment of the nervous system in patients with hemoblastosis were due to the influence of various aggregate factors, one of which can be regarded as lesion of the central and peripheral nervous system.

**References**

1. Poddubnaya I.V. Nehodzhkinskie limfomyi. Klinicheskaya onkogematologiya: rukovodstvo dlya vrachey / I.V. Poddubnaya– Moskva: Meditsina, 2007. – 724-711 s.
2. Gluzman D.F. Opuholi krovetvornoy i limfoidnoy tkaney (tsitomorfologiya, immunotsitohimiya, algoritmy diagnostiki) / D.F. Gluzman, L.M. Sklyarenko, V.A. Nadgornaya.- Kiev: DIA, 2008.- 196 c.
3. Novik A.A. Kontsepsiya issledovaniya kachestva zhizni v meditsine / A.A. Novik, T.I. Ionova, P. Kaynd.- Sankt-Peterburg, 2006.- 140 c.
4. Anderson R.T. Critical review of the international assessment of health-related quality of life / R.T. Anderson, N.K. Aaronson, D. Wilkin. – New York: Qual. Life Res, 2003. – 369-395 p.
5. ASCO. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines: journ. in 14 v. V. 3 / J. Clin. Oncol., 2006. - 671-679 p.
6. Novik A.A. Otsenka kachestva zhizni bolnogo v meditsine / A.A. Novik, S.A. Matveev, T.I. Ionova. – Sankt-Peterburg: Klin. med., 2000. - 10 c.
7. Problemy izucheniya kachestva zhizni v sovremennoy meditsine: [nauch. obzor] / pod red. Orlova V.A. i dr. – Moskva: Seriya: Meditsina i zdravoohraneniye, 2002. - 66 s.
8. Efficace F. GIMEMA and EORTC Quality of Life Group. Time for a new era in the evaluation of targeted therapies for patients with chronic myeloid leukemia: Inclusion of quality of life and other patient-reported outcomes / F.Efficace, K. Cocks, M. Breccia et al. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2012.- №2. – p. 123-35.
9. Bevans M.F. Function, Adjustment, Quality of Life and Symptoms (FAQS) in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Survivors: A Study Protocol / M.F. Bevans, S.A. Mitchell, A.J. Barrett et al. // Health and Quality of Life Outcomes. - 2011. - №9, - p.176.
10. Biostatistika : [pidruch. dlya stud.] / V.F. Moskalenko, O.P. Gulchly, M.V. Golubchikov, B.O. LEDoschuk. – KiYiv : Kniga plyus, 2009. – 184 s.
11. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues / E.S. Jaffe, N.L. Haris, H. Stein, Y.W. Vardiman. - Lyon: IARC Press, 2001. - 351 p.

Матеріал надійшов до редакції 30.09.2016



© Потяженко М.М., Невойт Г.В.  
УДК: 616.127-005.4:613:616-056.22

## ОБГРУНТУВАННЯ ТА МЕТОДОЛОГІЯ ОЦІНКИ РІВНЯ СТАНОВЛЕННЯ ЗДОРОВОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ\*

Потяженко М.М., Невойт Г.В.

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

*Популяризація здорового способу життя (ЗСЖ) дозволила в развитих країнах зменшити показники смертності. Всесвітньою організацією здравоохранення (ВОЗ) розроблено «Глобальний план дій ВОЗ по профілактиці неінфекційних захворювань і боротьби з ними на 2013-2020 роки». Її квінтесенція – актуалізація заходів ЗСЖ в кожній країні з метою зменшення захворюваності і смертності.*

**Ключевые слова:** метод оцінки, здоровий спосіб життя, ішемічна хвороба серця.

### Вступ

*«Світ досяг критичної точки в історії боротьби з неінфекційними захворюваннями і зараз має безпрецедентну можливість змінити її розвиток. Держави члени ВООЗ узгодили дев'ять добровільних глобальних цілей, які повинні бути досягнуті до 2025 року»*

*Генеральний директор ВООЗ Д-р Маргарет Чен, 2014 [1].*

Не дивлячись на значні наукові досягнення фундаментальної і клінічної медицини ХХ сторіччя, сьогодні можна розглядати як кризовий час для систем охорони здоров'я чисельних країн світу. За статистичними даними серцево-судинні захворювання продовжують залишатись «бивцею №1», захворюваність і розповсюдженість ожиріння, цукрового діабету, метаболічного синдрому сягають рівня епідемій у світі. Натомість наукові дані ХХІ сторіччя ще раз доводять, що модифікація образу життя і зниження факторів ризику може уповільнювати розвиток захворювань, як до, так і після появи клінічних проявів. Розвинуті країни досягли певних успіхів в цьому напрямку: 80% смертей від серцево-судинних захворювань припадає тепер на країни із середнім та низьким рівнем доходів. Саме для закріплення позитивних зсувів в усьому світі Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) був розроблений «Глобальний план дій ВООЗ по профілактиці неінфекційних захворювань і боротьби із ними на 2013-2020 роки». Він включає дев'ять добровільних глобальних цілей: 1) відносне скорочення на 25% загальної смертності від серцево-судинних захворювань, онкологічних захворювань, діабету, хронічних респіраторних хвороб; 2) відносне скорочення шкідливого вживання алкоголю, мінімум на 10%, у відповідних випадках, враховуючі національні умови; 3) відносне скорочення на 10% розповсюдженості недостатнього фізичної активності; 4) відносне скорочення на 30% середнього вживання солі натрію хлориду серед населення; 5) відносне скорочення на 30% поточної розповсюдженості вживання тютюну; 6) відносне скорочення на 25% розповсюдженості підвищеного артеріального тиску або стримування розповсюдженості підвищеного артеріального тиску відповідно до національних обставин; 7) припинення зростання числа випадків діабету і ожиріння; 8) забезпечення

щонайменше 50% людей із відповідними показниками медикаментозною терапією і консультаціями (включаючи глікемічний контроль) для профілактики інфаркту та інсульту; 9) досягнення, як у державних, так і в приватних закладах охорони здоров'я, 80% рівня наявності базисних технологій і основних лікарських засобів, включаючи ліки-генерики, необхідні для лікування [1, 2, 4, 5]. Тобто квінтесенцією «Глобального плану дій ВООЗ по профілактиці неінфекційних захворювань і боротьби із ними на 2013-2020 роки» можна вважати актуалізацію питань здорового способу життя (ЗСЖ), як основного шляху боротьби з неінфекційними захворюваннями, у тому числі і з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Викладення основного матеріалу. ЗСЖ – це комплексне поняття, яке включає всі сфери життєдіяльності людини, її соціально-культурний простір розвитку і залежить від генетичних та епігенетичних факторів. На наш погляд це багатомірний цілісний динамічний показник – сумарна похідна ментального вибору людини у відбитті її активних щоденних дій, наслідком чого є виникнення у часі фізичної, психологічної, поведінкової складових її здоров'я. ЗСЖ являється однією з головних передумов лікування і профілактики ІХС. Однак науково обґрунтовані методики його оцінки у хворих на ІХС не застосовувалися. Орієнтуючись на добровільні глобальні цілі «Глобального плану дій ВООЗ по профілактиці неінфекційних захворювань і боротьби із ними на 2013-2020 роки», задля оптимізації лікування і профілактики хворих на ІХС в Україні завданням було розробити/адаптувати методологічні підходи до оцінки рівня становлення ЗСЖ у зазначеній категорії хворих.

Для визначення рівня становлення ЗСЖ за основу була взята методика Носова А.Г. (кафедра методології освіти «Саратовського державного університету ім. Н.Г. Чернишевського», Росія, 2014) [3]. В основі розробленої Носовим А.Г. опитувальник «Сформованість компонентів здорового способу життя». Опитувальник розподілено на три блоки: 1) ціннісно-змістовний (визначення потреби в ЗСЖ); 2) інформаційно-змістовний (визначення рівня знань про ЗСЖ); 3) індивідуально-діяльний (визначення реалізації вмінь та навиків здоров'язберігаючої діяльності). Пи-

\* Цитування при атестації кадрів: Потяженко М.М., Невойт Г.В. Обґрунтування та методологія оцінки рівня становлення здорового способу життя у хворих на ішемічну хворобу серця // Проблеми екології і медицини. – 2016. – Т. 20, № 1-2. – С. 16–18.

тання опитувальника відповідають внутрішній узгодженості і мають задовільну надійність: значення коефіцієнту  $\alpha$  – Кронбаха у блоках: 0,71; 0,76; 0,71 (необхідний рівень 0,7 і вище) відповідно. Оцінка загального рівня сформованості компонентів становлення здорового способу життя здійснюється підрахунком кількості набраних респондентами балів. В кожному по дев'ять питань. Кожне питання анкети дає можливість диференційованого відповіді і оцінювався від 0 до 2 балів, де відповідь «так» відповідав 2 балам, «не знаю, не впевнений» - 1 балу і «ні» - 0 балів. В кожному з блоків максимально можливу кількість набраних балів однаково і становить 18 балів (в сумі за всіма компонентами 54), то можна використовувати наступну формулу для розрахунку рівня сформованості одного з компонентів становлення здорового способу життя:  $n \% = x \cdot 100 / 18$ , де  $n \%$  це шуканий відсоток сформованості компонента,  $x$  - отримане кількість балів при додаванні, помножене на 100 %, і розділене на 18 (максимально можлива кількість балів у блоці). Для спрощення розрахунків, результати по всіх відповідях опитувальника -  $N$  (загальне) можна порахувати за формулою:  $N \% = X \cdot 100 / 54$ , де  $X$  – це набране число балів по всіх блоках анкети, помножене на 100 % і розділене на 54 (максимально можлива кількість набраних балів). За результатами можливі три рівня становлення ЗСЖ: об'єктно-пасивний (низький), об'єктно-активний (середній), суб'єктний (високий). Якщо хворим набрано 0-27 (0-50 %) балів – це *об'єктно-пасивний рівень* з критеріями: (1) – у нього здоров'я в ієрархії цінностей на низькому рівні - після матеріальних благ; його ставлення до свого здоров'я носить споживчий характер, не спостерігається турбота про збереження; - здоровий спосіб життя ним відкидається - не усвідомлюється його необхідність; у нього відсутній інтерес до вивчення і реалізації засобів збереження здоров'я; (2) – у хворого слабкі уявлення про роботу людського організму і про фактори, що впливають на здоров'я, фрагментарні знання про елементи, складових здорового способу життя і про потреби людини; - він не знає своїх антропометричних даних і особливостей нервової системи, не розуміє впливу індивідуальних особливостей організму на спосіб життя і стан здоров'я; (3) - ним не ведеться розробка індивідуальної траєкторії становлення здорового способу життя; у пацієнта наявні безліч шкідливих звичок та відсутні навички планування в питаннях здорового способу життя, бажання змінити свій спосіб життя; - у нього немає довгострокових і короткострокових життєвих цілей, його життєдіяльність не організована; у нього слабка фізична підготовка (1-2 бали за 5 - бальною шкалою) - спостерігається регрес. Якщо хворим набрано 28-45 (52-74 %) балів - це *об'єктно-активний рівень* з критеріями: (1) - здоров'я в ієрархії цінностей хворого не на вищому рівні, а лише після матеріальних благ; його ставлення до свого здоров'я носить нейтральний характер, у нього спостерігається епізодична турбота про збереження здоров'я; - здоровий спосіб життя сприймається ним як «стихийне» явище, ним не усвідомлюється його необхідність і систематичність; у хворого спостерігається байдуже ставлення до вивчення та реалізації засобів збереження здоров'я; (2) – у хворого мають місце неповні уявлення про роботу людського організму і про фактори, що впливають на здоров'я і наявні лише часткові знання елементів здорового способу життя і потреб людини, ним не усвідомлена логіка здорового способу

життя; - у хворого наявне часткове знання своїх антропометричних даних і особливостей нервової системи; у нього мають місце неповне розуміння впливу індивідуальних особливостей організму на спосіб життя і стан здоров'я; (3) – хворим не ведеться розробка індивідуальної траєкторії становлення здорового способу життя або вона фрагментарна, у нього наявні шкідливі звички; у хворого не розвинені навички планування в питаннях здоров'язберігаючих діяльності і має місце слабе бажання змінити свій спосіб життя; - життєві цілі хворого не враховують важливість збереження здоров'я, його життєдіяльність організована недостатньо; у нього має місце середня фізична підготовка (3-4 балів) - не спостерігається прогрес. Якщо хворим набрано 45- 54 (76-100 %) балів – це *суб'єктний (високий) рівень*: (1) – у пацієнта здоров'я в ієрархії цінностей на вищому рівні; у нього ставлення до свого здоров'я носить відповідальний характер, спостерігається турбота про його збереження; - здоровий спосіб життя сприймається ним як потреба, ним усвідомлюється його важливість; у хворого спостерігається активне ставлення до вивчення та реалізації засобів збереження здоров'я; (2) – хворим ведеться розробка індивідуальної траєкторії становлення здорового способу життя, шкідливі звички у нього відсутні або ним ведеться боротьба з ними; (3) – у нього розвинені навички планування в питаннях здоров'язберігаючих діяльності, спостерігається бажання оптимізувати свій спосіб життя; - життєві цілі пацієнта враховують важливість збереження здоров'я, життєдіяльність його чітко організована; він має хорошу фізичну підготовку (4-5 балів) - спостерігається прогрес.

Отримані дані віддзеркалюють стадію еволюційно-процесу особистісного росту у хворих на ІХС, як підґрунтя для подальшої індивідуальної роботи із ними задля модифікації факторів ризику [2] серцево-судинних захворювань. При цьому має місце чітка науково обґрунтована градація стану відношення до ЗСЖ, що надає критерії, показники і рівні – повний критеріальний апарат даного явища у хворих на ІХС.

### Висновки

Використання зазначеної методики в адаптації до хворих на ІХС дозволить:

- 1) об'єктивувати категорії пацієнтів для створення індивідуальних цільових груп в процесі лікування;
- 2) екстраполірувати результати на об'єктивні показники психосоматичного стану хворих;
- 3) виробляти індивідуальну стратегію комплексного лікування хворого.
- 4) Впровадження методу буде сприяти досягненню цілі «Глобального плану дій ВООЗ по профілактиці неінфекційних захворювань і боротьбі із ними на 2013-2020 роки».

### Література

1. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире 2014 "Достижение девяти глобальных целей по НИЗ, общая ответственность" / Всемирная организация здравоохранения – 2014. - [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/6/WHO\\_NMH\\_NVI\\_15.1\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/6/WHO_NMH_NVI_15.1_rus.pdf)
2. Коваленко В. М. Сучасні пріоритети і результати розвитку кардіології в Україні / В. М. Коваленко // Український кардіол. журнал. Додаток. – 2012. – №1. – С. 4–8.
3. Носов А.Г. Диагностика уровня становления здорового образа жизни у обучающихся / А.Г. Носов // Фундаментальные исследования. – 2014. – №12. – С. 2644-2648.

4. Профилактика неинфекционных болезней и борьба с ними: осуществление глобальной стратегии (WHA61.14). Женева / Всемирная организация здравоохранения. - 2008. - (http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\_files/A61/A61\_8-en.pdf).
5. Artinian N. T. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association / N. T. Artinian, G. F. Fletcher, D. Mozaffarian [et al.] // *Circulation*. - 2010. - Jul. 27; vol. 122 (4). - P. 406-441.

## ENGLISH VERSION: SUBSTANTIATION AND METHODOLOGY FOR ASSESSMENT OF HEALTHY LIFESTYLE FORMATION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE\*

Potiazhenko M. M., Nevoitt G. V.

HSEEU «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava, Ukraine

*Promoting healthy lifestyle (HLS) allowed the developed countries to reduce mortality. World Health Organization (WHO) has developed the "Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020". Its quintessence consists in actualization of the healthy lifestyle issue in each country in order to reduce morbidity and mortality.*

**Key words:** method of assessment, healthy lifestyle, coronary heart disease.

*«The world has reached a decisive point in the history of noncommunicable diseases (NCDs) and has an unprecedented opportunity to alter its course. WHO Member States have agreed on a time-bound set of nine voluntary global targets to be attained by 2025»*

*WHO Director-General Dr Margaret Chan, 2014 [1].*

Despite significant scientific achievements of fundamental and clinical medicine of the XXth century, nowadays can be observed as the crisis time for healthcare systems of numerous countries. According to statistics, cardiovascular diseases continue to be the "killer No.1". The incidence and prevalence of obesity, diabetes, metabolic syndrome reach the epidemic levels worldwide. Instead, the scientific data of the XXIst century show once again that modification of lifestyle and reducing risk factors may slow the development of disease, both before and after the onset of clinical symptoms. Developed countries have made progress in this direction: 80 % of deaths from cardiovascular diseases now account for countries with medium and low income. The World Health Organization (WHO) has developed "Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020" to consolidate the positive shifts in the world. It includes nine voluntary global targets: 1) A 25% relative reduction in the risk of premature mortality from cardiovascular diseases, cancer, diabetes, or chronic respiratory diseases; 2) At least 10% relative reduction in the harmful use of alcohol, as appropriate, within the national context; 3) A 10% relative reduction in prevalence of insufficient physical activity; 4) A 30% relative reduction in average population intake of salt/sodium; 5) A 30% relative reduction in current prevalence of tobacco use; 6) A 25% relative reduction in the prevalence of raised blood pressure or contain the prevalence of raised blood pressure, according to national circumstances; 7) To halt the rise in diabetes and obesity; 8) At least 50% of people with relevant indications should receive drug therapy and counseling (including glycaemic control) to prevent heart attacks and strokes; 9) An 80% availability of the affordable basic technologies and essential medicines, including generics, required to treat

major noncommunicable diseases in both public and private facilities [1, 2, 4, 5]. The quintessence of "Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020" is to consider the actualization of the healthy lifestyle (HLS) as the main way to combat non-communicable diseases, including Coronary heart disease (CHD).

### Presentation of basic material

The HLS is a comprehensive concept that includes all areas of human life, its socio-cultural space of development and it depends on the genetic and epigenetic factors. In our view, it can be a holistic multidimensional dynamic parameter, the total derivative of man's choice in reflection of daily activities, resulting in the appearance of physical, psychological, and behavioral components of one's health. HLS is one of the main preconditions for the treatment and prevention of CHD. However, scientifically substantiated methodology for its assessment in patients with CHD has not yet been applied. The aim of the research is to develop/adapt methodological approaches to assessing the level of healthy lifestyle formation in these category patients to optimize the treatment and prevention of CHD in patients of Ukraine considering global voluntary targets of "Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020".

We used the method by A.G. Nosov (Department of Education methodology of "Saratov State University named after N.G. Chernyshevsky", Russia, 2014) in order to determine the level of HLS formation [3]. Nosov's Questionnaire «Formation of healthy lifestyle components» underlies this method. The questionnaire is divided into three blocks: 1) block of values and content for determining the need for healthy lifestyle; 2) block of meaningful information for determining the level of knowledge about healthy lifestyle; 3) block of individual activity for determining the implementation abilities and skills of healthy activities. The questions in questionnaire meet internal consistency and have satisfactory reliability: value of the coefficient  $\alpha$  - Cronbach in blocks is 0.71;

\* To cite this English version: Potiazhenko M. M., Nevoitt G. V. Substantiation and methodology for assessment of healthy lifestyle formation in patients with coronary heart disease // *Problemy ekologii ta medytsyny*. - 2016. - Vol 20, № 1-2. - P. 18-19.

0.76; 0.71 respectively (the required level of 0.7 or above). Evaluation of the overall level of formed healthy lifestyle components were performed by counting the number of respondents' scored points. There are nine questions in each block. Each question in the questionnaire enables differentiated responses and is evaluated from 0 to 2 points. The answer is "yes" is 2 points, "do not know, not sure" is 1 point and "no" is 0 points. The maximum number of points is identical in each block and the same is 18 points. Sum of all components is 54 points. You can use the following formula to calculate the level of formation of a healthy lifestyle component:  $n\% = x \cdot 100 / 18$ ,  $n\%$  is the desired percentage of formed components;  $x$  is received while adding, multiplied by 100% and divided by 18. It is the maximum possible number of points in the block. To simplify the calculation, results in all questionnaire responses,  $N$  (general) can be calculated by the formula  $N\% = X \cdot 100 / 54$ ,  $X$  is typed number of points in all the blocks of the questionnaire multiplied by 100% and divided by 54. It is the maximum possible number of points. Three levels of HLS formation are possible according to the results: objectal and passive (low), objectal and active (medium), and subjective (high). If the patient scored 0-27 (0-50 %) points, this is objectal and passive level with the following criteria: (1) - in the hierarchy of values, health is low after material wealth; the patient's attitude towards their health is of consumer nature, there is no concern for its preservation; healthy lifestyle is rejected, its necessity is not understood; there is no interest in the study and implementation of health containment; (2) - the patient has little understanding of the work of the human body and the factors that affect health; he/she has fragmentary knowledge of the elements that make up a healthy lifestyle and the needs of people; the patients don't know their anthropometric data and characteristics of the nervous system; do not understand the impact on the individual characteristics of the life and health; (3) - the patient does not develop an individual trajectory of developing the healthy lifestyle; - he/she has many bad habits; - he/she does not have planning skills of healthy lifestyle; - he/she has no desire to change their way of life; there are not long-term and short-term goals in life; - he/she has unorganized and poor physical training (1-2 points on a 5 - point scale ) - there is regression. If the patient scored 28-45 (52-74 %) points this is the objectal and active level. The criteria are as follows: (1) - health is not at the highest level after wealth; - the patient has a neutral attitude to health; - the patient is occasionally worried about keeping health; - the patient is not aware of the need and systematic development of HLS; - the patient has an indifferent attitude to the study and implementation of health containment; (2) - the patient has a partial understanding of the work of the human body and the factors affecting health; - he/she has partial knowledge of the healthy lifestyle elements and human needs; - he/she does not realize the logic of healthy lifestyle; - he/she has partial knowledge of anthropometric data and characteristics of the nervous system; - he/she has a partial understanding of the impact on the individual characteristics of the life and health; (3) - the patient does not develop an individual trajectory of developing healthy lifestyle; - he/she has bad habits and not developed skills of planning in terms of healthy activities; - he/she has a weak desire to change their way of life; - the patient does not take into account the importance of

maintaining vital health purposes; - he/she has no organized secondary physical training (3-4 points) - there is no progress.

If the patient scored 45- 54 (76-100 %) points this is the subjective (high) level. The criteria are as follows: (1) - the patient's health is in first place in the hierarchy of values; - he/she has a responsible attitude towards their health, he/she cares about maintaining health; - he/she understands the need for a healthy lifestyle, realizes the importance of the study and implementation of health containment; (2) - the patient develops an individual trajectory of becoming healthy lifestyle; - he/she has no bad habits or he/she fights with them; (3) - the patient has developed skills of planning the healthy activities; - he/she desires to optimize their lifestyle; - he/she recognizes the importance of maintaining healthy goals in life; - he/she has clearly organized physical preparation (4-5 points) - there is progress.

The obtained data reflect the stage of the evolutionary process of personal growth in patients with coronary heart disease. It will be the basis for further individual work with them to modify risk factors [2] of cardiovascular diseases. The result is a clear and scientifically sound gradation of condition related to the patient's healthy lifestyle. It is a complete criterion unit of this phenomenon. It includes criteria and indicators of the formation level of healthy lifestyle in patient with CHD.

### Conclusions

Use of this technique adapted to patients with coronary artery disease will allow to: 1) objectify the category of patients to create customized target groups during treatment; 2) extrapolate the results of the objective indicators of patients' psychosomatic condition; 3) develop an individual strategy for comprehensive treatment. 4) Implementation of the method will help to achieve the goals of "Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020".

### References

1. Doklad o situatsii v oblasti neinfektsionnykh zabolevaniy v mire 2014 "Dostizheniye devyati global'nykh tseley po NIZ, obshchaya otvetstvennost'" / Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya – 2014. – [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/6/WHO\\_NMH\\_NVI\\_15.1\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/6/WHO_NMH_NVI_15.1_rus.pdf)
2. Kovalenko V. M. Suchasni priorytety i rezul'taty rozvytku kardiologii v Ukraini / V. M. Kovalenko // Ukrayins'kyy kardiolog. zhurnal. Dodatok. – 2012. – №12. – S. 4–8.
3. Nosov A.G. Diagnostika urovnya stanovleniya zdorovogo obraza zhizni u obuchayushchikhsya/ A.G. Nosov // Fundamental'nyye issledovaniya. – 2014. – №12. – S. 2644-2648.
4. Profilaktika neinfektsionnykh bolezney i bor'ba s nimi: osushchestvleniye global'noy strategii (WHA61.14). Zheneva / Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. – 2008. – ([http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/A61/A61\\_8-en.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A61/A61_8-en.pdf)).
5. Artinian N. T. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association / N. T. Artinian, G. F. Fletcher, D. Mozaffarian [et al.] // Circulation. – 2010. – Jul. 27; vol. 122 (4). – P. 406–441.

*Матеріал надійшов до редакції 16.04.2016*

## ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

© Кулагін О.О.

УДК 614.77:504.5:543.275.2:614.78/79

### ПОКРАЩЕННЯ САНІТАРНОГО СТАНУ ҐРУНТІВ НАСЕЛЕНИХ МІСЦЬ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МЕТОДУ БІОРЕМЕДІАЦІЇ\*

Кулагін О.О.

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

*Цель исследований. Оценка в лабораторном эксперименте и натуральных условиях эффективности разных типов биопрепаратов для очистки почвы, загрязненной нефтепродуктами (НП). Материалы и методы исследований. Для достижения поставленной задачи эксперимент проводили в лабораторных и натуральных условиях с использованием двух разных типов биопрепаратов – в виде твердой смеси (№ 1) и в виде водного раствора для орошения (№ 2). В натурном эксперименте деструктивную активность препарата изучали на промышленных площадках силовых электроподстанций в г. Днепропетровск, которые были загрязнены трансформаторным маслом (ТМ). В лабораторном эксперименте использовали 3 варианта загрязнения почвы дизельным топливом (ДТ) с добавлением разных концентраций сорбента. Результаты исследований. В процессе проведения исследований установлено, что на площадках силовых электроподстанций содержание ТМ во всех исследуемых образцах, отобранных с поверхностных (0-30 см) и более глубоких (30-60 см) слоев почвы значительно уменьшился и составлял 895,52-3988,03 мг/кг, в сравнении с результатами анализа проб осени 2015 года 10 978,04-94 мг/кг соответственно. В процессе проведения лабораторного эксперимента установлено, что чем больше концентрация сорбента тем эффективнее его деструктивная активность в результате которой на 60 сутки эксперимента остаточная концентрация ДТ составляла 11,66-53,29 % от исходной. Вывод. Учитывая закономерности процессов фильтрации жидкости в почвах, применение биопрепаратов в жидкой форме является целесообразным при загрязнении поверхностных слоев (0-30 см) при невысоких – до 12 000 мг/кг, концентрациях НП. При значительных количествах НП (до 94,7 г/кг) и загрязненных более глубоких слоев почвы наиболее эффективным является применение деструкторов на твердой матрице. Внесение биопрепаратов № 1 и № 2 в загрязненную почву в экспозиции 2-9 месяцев обеспечивает его очищение с эффективностью от 95,8 до 46,3 %.*

**Ключевые слова:** почва, дизельное топливо, трансформаторное масло, биоремедиация.

#### Актуальність

За останнє десятиліття нафта та нафтопродукти (НП) поряд з пестицидами стали одними з найпоширеніших забруднювачів довкілля. Враховуючи дуже стрімкий розвиток промисловості, збільшення транспортного навантаження, світовий видобуток нафти кожного року в середньому зростає майже на 2 %. Разом з цим в процесі видобування, транспортування та зберігання НП, велика кількість їх потрапляє у навколишнє середовище [1, 2].

Майже 50 % нафти та НП від усіх втрат потрапляє у ґрунт. Забруднення НП ґрунтів впливає на всі складові екосистеми: ґрунтову мікрофлору, рослинний та тваринний світ [3]. Нафта та НП надзвичайно важко піддаються біологічному окисненню в ґрунтовому середовищі [4]. Важливо, що в сучасних містах це є додатковим фактором деградації нестійких штучних еко-

систем та збільшення ризиків виникнення екологічно зумовлених захворювань серед населення [5].

Природне відновлення ґрунтових екосистем, забруднених нафтою та НП, є довготривалим і складним процесом [6]. Ґрунти під впливом забруднення нафтопродуктами відновлюються набагато гірше, ніж водне і повітряне середовище, оскільки вони здатні акумулювати і закріплювати токсичні речовини [7]. Досліджено, що природна трансформація нафтопродуктів у ґрунті в результаті аварійних виливів, доволі тривала у часі і становить 45 і більше років [8].

На сьогоднішній день існує декілька методів очищення ґрунту забрудненого нафтою та НП, а саме: механічні, фізичні, хімічні, біологічні та комплексні методи [9, 10]. З них найбільш перспективним є біологічний метод, суть якого полягає у застосуванні мікроорганізмів-деструкторів (нафтоокислювальних бактерій). Використовуються також поверхнево-активні речовини мікробного походження (біоПАР, біосурфактанти) –

\* Цитування при атестації кадрів: Кулагін О.О. Покращення санітарного стану ґрунтів населених місць із застосуванням методу біоремедіації // Проблеми екології і медицини. – 2016. – Т. 20, № 1-2. – С. 20–22.

продукти синтезу нафтоокиснювальних бактерій, механізм дії яких полягає в десорбції та солюбілізації вуглеводнів, а також – у стимуляції активності деструкторів нафти [11]. Ефективність біологічного методу ремедіації ґрунтів залежить від багатьох чинників – ступеню вихідного забруднення ґрунту, типу бактерій-деструкторів, способу їх внесення, часу експозиції, зовнішніх кліматичних факторів тощо. Отже, дослідження оптимальних умов застосування біологічних методів очищення ґрунтів від НП в натурних і експериментальних умовах є актуальним еколого-гігієнічним завданням.

### **Мета досліджень**

Оцінка в лабораторному експерименті та натурних умовах ефективності різних типів біопрепаратів для очищення ґрунту, забрудненого НП.

### **Матеріали та методи досліджень**

Для досягнення поставленої мети експеримент проводили в лабораторних та натурних умовах із застосуванням двох різних типів біопрепаратів – у вигляді твердої суміші (№ 1) та у вигляді водного розчину для зрошування (№ 2).

В натурному експерименті використовували препарат № 1, який включає іммобілізовані на нафтопоглинальному сорбенті (подрібнене деревне вугілля, фракція 1-5 мм) активні штами вуглеводнеокислювальних актинобактерій, що належать до видів *Dietzia maris*, *Gordonia rubripertincta*, *Rhodococcus erythropolis*. Деструктивну активність препарату вивчали на промислових майданчиках силових електропідстанцій у м. Дніпропетровську, які були забруднені трансформаторною оливою (ТО) в результаті зливно-наливальної операції та витоків ТО через шпарини у місцях з'єднання окремих частин агрегатів. До внесення біопрепарату було відібрано 9 проб для визначення концентрації НП у забруднених землях промислових майданчиків. В середині вересня 2015 року розпочато експеримент по очищенню забрудненої ділянки ТО, в ході якого було скопано (спушено) забруднені ділянки на голубину 40 см і зволожено. В процесі скопування було внесено біопрепарат № 1 в розрахунок 2-4 кілограми на 1 м<sup>2</sup>. Через дев'ять місяців – у середині травня 2016 року, було відібрано повторно 9 проб ґрунту для встановлення концентрації НП. Визначення вмісту НП проводили за допомогою МВВ № 081/12-0116-03 [12].

Для проведення лабораторного експерименту було обрано препарат № 2, який створено на базі авірулентних нафтоокислюючих бактерій роду *Pseudomonas fluorescens*. В ході проведення дослідження використовували 3 варіанти забруднення ґрунтів дизельним паливом (ДП) у кількостях 6000, 12000 та 22000 мг/кг. Кожен із варіантів був розміщений у окремому ящику, який, в свою чергу, розподіляли на чотири комірки розміром 20\*15\*15 см куди засипалося по 3,0 кг ґрунту. Експеримент проводили з використанням чорнозему малогумосного типового, відібраного у віддаленому місці від автодоріг та будь-яких джерел з використанням нафти та НП. Після розподілення у ящику забрудненого ґрунту ДП на комірки одну залишали без додавання препарату (контроль), а в інші вносили рідкий препарат бактерій-деструкторів у кількості 30, 60 та 90 мл (10, 20, 30 мг/кг) з додаванням 10 г торфу. Надалі ґрунт, препарат та нафтопродукти ще раз ретельно перемішували і зволожували до 60 % відносної вологості. Контроль вмісту НП проводили на 1, 15, 30 та 60 добу за допомогою згаданого вище методу.

Статистична обробка матеріалів проводилась з використанням пакету програм Microsoft Excel 2010 та STATISTICA v.6.1©.

### **Результати та їх обговорення**

В ході проведення досліджень встановлено, що на майданчиках силових електропідстанції вміст ТО у всіх досліджених зразках, відібраних з поверхневих (0-30 см) та більш глибоких (30-60 см) шарів ґрунту значно зменшився у порівнянні з результатами аналізу проб восени 2015 року. Так, навесні 2016 року концентрація НП у пробах № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 та 8 становила 1984,12 мг/кг; 895,52 мг/кг; 3984,06 мг/кг; 2994,01 мг/кг; 3988,03 мг/кг; 2985,07 мг/кг; 1988,07 мг/кг та 996,01 мг/кг відповідно, що в свою чергу не перевищувало залишкову кількість НП від початкової концентрації більш ніж на 16,6 % (табл. 1).

В ході проведення лабораторного експерименту встановлено, що з першої по п'ятнадцяту добу вміст ДП у всіх досліджуваних зразках значно зменшився і становив не більше 60 % від внесеної на початку експерименту концентрації. Це явище ми пов'язуємо з тим, що летка частина ДП при поверхневому забрудненні ґрунту активно випаровується у атмосферне повітря.

*Таблиця 1  
Динаміка вмісту нафтопродуктів у ґрунті в натурному експерименті.*

| № проби | Глибина відбору, см | Концентрація нафтопродуктів, мг/кг (до проведення ремедіації ґрунту) | Концентрація нафтопродуктів, мг/кг (після проведення ремедіації ґрунту) | Залишкова кількість від початкової концентрації, % |
|---------|---------------------|--|---|--|
| 1       | 30-60               | 11 928,42  | 1984,12   | 16,6   |
| 2       | 30-60               | 10 978,04  | 895,52  | 8,1  |
| 3       | 30-60               | 94 715,85  | 3984,06   | 4,2  |
| 4       | 0-30                | 21 934,19  | 2994,01   | 13,6   |
| 5       | 0-30                | 83 000   | 3988,03   | 4,8  |
| 6       | 0-30                | 29 880,47  | 2985,07   | 9,9  |
| 7       | 0-30                | 33 932,13  | 1988,07   | 5,8  |
| 8       | 0-30                | 24 950,09  | 996,01  | 3,99   |
| 9 (фон) | 0-30                | 4990,01  | 3980,09   | 79,6   |

Слід зауважити, що на 60 добу проведення експерименту вміст ДП у всіх контрольних зразках коливався в межах 54,11-49,07 % від початкової концентрації.

Найвідчутніший ефект деструктивної дії сорбенту встановлено при забрудненні ґрунту найменшою з досліджуваних концентрацій ДП (6000 мг/кг), де залиш-

кові кількості НП порівняно з початковими становили 31,64; 18,33 та 11,66 % при концентраціях сорбенту 30, 60 та 90 мл відповідно. Також слід відмітити варіант з 90 мл сорбенту де, вміст ДП зменшився до 26,65 % відносно початкової концентрації при забрудненні

ґрунту у кількості 12000 мг/кг. При відносно більшому забрудненні ґрунту ДП (22000 мг/кг) деструктивна дія сорбенту була менш ефективна і становила 50,87; 44,52 та 36,79 % від початкової концентрації при вмісті сорбенту 30, 60 та 90 мл відповідно (табл. 2).

Таблиця 2  
Динаміка вмісту нафтопродуктів у ґрунті в лабораторному експерименті, мг/кг.

| №  | Варіанти         | Доба     |          |          |          | Залишок,<br>% |
|----|------------------|----------|----------|----------|----------|---------------|
|    |                  | 1        | 15       | 30       | 60       |               |
| 1  | Контроль (6000)  | 5198,44  | 3598,92  | 3398,64  | 3098,76  | 51,64         |
| 2  | Сорбент 30 мл    | 4997,00  | 3399,32  | 2499,25  | 1898,48  | 31,64         |
| 3  | Сорбент 60 мл    | 5099,49  | 2997,60  | 1898,48  | 1099,89  | 18,33         |
| 4  | Сорбент 90 мл    | 4898,04  | 2899,42  | 1598,88  | 699,79   | 11,66         |
| 5  | Контроль (12000) | 10794,60 | 7395,56  | 6997,20  | 6494,15  | 54,11         |
| 6  | Сорбент 30 мл    | 10292,79 | 6896,55  | 5195,84  | 4497,30  | 37,47         |
| 7  | Сорбент 60 мл    | 10995,60 | 7497,00  | 6695,98  | 6394,88  | 53,29         |
| 8  | Сорбент 90 мл    | 10891,28 | 6298,11  | 4798,56  | 3198,40  | 26,65         |
| 9  | Контроль (22000) | 24992,50 | 12593,70 | 11392,02 | 10795,68 | 49,07         |
| 10 | Сорбент 30 мл    | 20997,90 | 11289,83 | 11995,20 | 11193,28 | 50,87         |
| 11 | Сорбент 60 мл    | 22986,20 | 10994,50 | 10292,79 | 9795,10  | 44,52         |
| 12 | Сорбент 90 мл    | 19984,01 | 10393,76 | 9392,48  | 8095,14  | 36,79         |

### Висновки

1. Дослідження процесів очищення ґрунту від нафтопродуктів в лабораторному експерименті показали, що при відносно невеликих їх кількостях (до 12 000 мг/кг) первинне очищення верхніх шарів 0-30 см на початковому етапі до 15 діб відбувається значною мірою за рахунок аборигенної мікрофлори та процесів випаровування летких фракцій НП і може сягати 50 % від початкової концентрації. Застосування рідкого біопрепарату (№ 2) сприяє ініціюванню процесів деструкції НП, залишкова концентрація яких на 60 добу експерименту становить 11,66-53,29 % від початкової. Кращу ефективність при всіх вивчених діапазонах забруднення проявляє найбільша (30 мл/кг) доза препарату. Застосування біопрепаратів в рідкій формі, з огляду на закономірності процесів фільтрації рідин у ґрунтах, є доцільним до при забрудненні НП поверхневих шарів (0-30 см).

2. При забрудненні НП глибших шарів ґрунту (30-60 см та більше) найбільш ефективним є застосування мікроорганізмів-деструкторів, іммобілізованих на нафтопоглинальному сорбенті, що дає змогу «адресно» розмістити препарат на потрібній глибині та більш точно розрахувати його необхідну кількість. Дослідження деструктивної дії біопрепарату № 1 у натурному експерименті показали, що він є ефективним при більш значних кількостях НП (до 94,7 г/кг), а кінцева концентрація ТО через 9 місяців після внесення сорбенту становить 4,2-16,6 % відносно початкової.

### Література

1. Тюленева В.А. К вопросу исследования фильтрации нефти в почвах / В.А. Тюленева, В.А. Соляник, И.В.

- Васькина, В.С. Шалугин // Вісник КДПУ. Випуск 2. Частина 2. 2006. – С. 110-112.
2. Королев В.А. Очистка грунтов от загрязнений / А.В. Королев // М., 2001. – 365 с.
3. Звягинцева Д.Г. Микроорганизмы и плодородие почвы / Д.Г. Звягинцева // М.: Изд-во Московского ун-та. 1989. – С. 206.
4. Білоненко Г.М. Зміни родючості ґрунту при вуглеводневому забрудненні / Г.М. Білоненко // Вісник аграрної науки. 2002. – №10. – С. 52-54.
5. Профілактична токсикологія та медична екологія: за загальною редакцією академіка НАМН України І.М. Трахтенберга. – К.: ВД «АВІЦЕНА», 2011. – 320 с.
6. Пиковский Ю.И. Проблема диагностики и нормирования загрязнения почв нефтью и нефтепродуктами / Ю.И. Пиковский, А.Н. Геннадиев, С.С. Чернянский, Г.Н. Сахаров // Почвоведение. 2003. – №9. – С.1132-1140.
7. Солнцева Н.П. Принципы и методы экспериментального моделирования миграции и закрепления нефти и нефтепродуктов в почвах. Геохимия ландшафтов и география почв / Н.П. Солнцева // Ойкумена. 2002. – С. 65-90.
8. Солнцева Н.П. Добыча нефти и геохимия природных ландшафтов / Н.П. Солнцева // М., МТУ. 1998. – 405 с.
9. Воробьев Ю.А. Предупреждение и ликвидация аварийных разливов нефти и нефтепродуктов / Ю.А. Воробьев, В.А. Екимов, Ю.И. Соколов // М.: Инокт-во. 2005. – С. 368.
10. 10. Середина, В. П. Нефтезагрязненные почвы: свойства и рекультивация / В. П. Середина, Т. А. Андреева, Т. П. Алексеева, Т. И. Бурмистрова, Н. Н. Терещенко // Томск : Изд-во ТПУ. 2006. – С. 270.
11. Wei Q.F. Oil removal from used sorbents using a biosurfactant / Q.F. Wei, R.R. Mather, A.F. Fotheringham // Bioresource Technol. 2005. – P. 331-334.
12. МВВ. № 081/12-0116-03. Ґрунти. Методика виконання вимірювань масової частки нафтопродуктів гравіметричним методом. Міністерство охорони навколишнього середовища України. – К., 2003.



## ENGLISH VERSION: IMPROVEMENT OF SANITARY STATE OF SOILS IN THE POPULATED AREAS USING BIOREMEDIATION METHOD\*

Kulahin O.O.

SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry Public Health of Ukraine", Dnepropetrovsk

*The aim of the research. Evaluation of the effectiveness of different types of biological products for purification of the soil, contaminated by oil products (OP) in the laboratory experiment and field conditions. Materials and methods. To achieve this aim, the experiment was performed in laboratory and field conditions, using two different types of biological preparations – a solid mix (No.1) and an aqueous solution for irrigation (No.2). In the field experiments, the destructive activity of the preparation was studied on the industrial sites of power electric substations in Dnepropetrovsk, polluted with booster oil (BO). In the laboratory experiment 3 variants of soil pollution with diesel fuel (DF) with adding of different concentrations of the sorbent were used. Research results. During the research it was found that on the sites of power substations, BO contents in all investigated samples taken from the surface (0-30 cm) and from deeper (30-60 cm) soil layers significantly decreased and made up 895.52-3988.03 mg/kg, as compared with the analysis of samples taken in autumn of 2015 – 10 978.04-94 715.85 mg/kg, respectively. During the laboratory experiment, it was found that the greater the concentration of the sorbent, the more effective is its destructive activity, as a result of which on the 60<sup>th</sup> day of the experiment, the residual concentration of DF was 11.66-53.29% of the initial one. Conclusions. The use of biological products in the liquid form, considering regularities of processes of fluid filtration in soils is appropriate in the contamination of surface layers (0-30 cm), in low – up to 12 000 mg/kg, concentrations of OP. In significant amounts of OP (up to 94.7 g/kg) and contamination of deeper soil layers, the most effective is the use of destructors on a solid matrix. Application of preparations No.1 and No.2 into the soil, contaminated with OP, in exposure of 2-9 months ensures its purification with the efficiency from 95.8 to 46.3%.*

**Keywords:** soil, diesel fuel, booster oil, bioremediation.

### Relevance of the research

Over the recent decade, oil and oil products (OP), along with pesticides became one of the most common environmental pollutants. Considering the very rapid development of industry, increase of transport loads, global oil production on average increases by almost 2% yearly. At the same time, in the process of production, transportation and storage of OP, a great number of them penetrates into the environment [1, 2].

Almost 50% of oil and OP from all losses penetrate into the ground. Pollution of soil with OP affects all the components of ecosystem: soil microflora, fauna and flora [3]. Oil and OP are severely subjected to biological oxidation in soil environment [4]. It is highly important that in modern cities it is an additional factor of degradation of unstable artificial ecosystems and growth of risks in the development of ecologically-caused diseases among the population [5].

Natural recovery of soil ecosystems, contaminated with oil and OP, is a long and difficult process [6]. Soils, under the influence of contamination with OP recover much worse than water and air environment, because they can accumulate and consolidate toxic substances [7]. It has been studied that natural transformation of OP in the soil as a result of accidental spills is a quite prolonged process, and amounts to 45 years or more [8].

For today, there is a number of methods for purification of soil, contaminated with oil and OP, namely: mechanical, physical, chemical, biological and integrated methods [9, 10]. Among them, biological method is the most promising, the essence of which is the use of microorganism-destructors (oil-oxidating bacteria). Surface-active substances of microbial origin (bio-SAS, biosurfactants) are also used – products of synthesis of oil-oxidating bacteria, mechanism of action of the latter is in the desorption and solubilization of hydrocarbons, as well as in stimulation of oil destructors activity [11]. The effectiveness of biological soil remediation method depends on many factors – the initial level of soil

contamination, type of bacteria-destructors, method of their application, time of exposure, external climatic factors and so on. Thus, the study of optimal conditions for the application of biological methods of soil purification from OP in the field and experimental conditions is an important ecological and hygienic task.

The aim of the research. Evaluation of the effectiveness of different types of biological products for purification of soil, contaminated with OP in laboratory experiments and field conditions.

### Materials and methods of the research

To achieve this aim, the experiment was performed in laboratory and field conditions, using two different types of biological preparations – a solid mixture (No.1) and an aqueous solution for irrigation (No.2).

In the field experiment preparation No.1 was used, which includes active strains of carbohydrate-oxidative actinobacteria belonging to the species *Dietzia maris*, *Gordonia rubripertincta*, *Rhodococcus erythropolis* immobilized on oil-absorption sorbents (crushed charcoal, fraction of 1-5 mm). Destructive activity of the preparation was studied on the industrial sites of power electric substations in Dnepropetrovsk, contaminated with booster oil (BO) resulting from discharging-filling operations and leakage of BO through the cracks in the junction points of the separate gas point units. For the application of the biological product we selected 9 samples to determine the concentration of OP in the contaminated soils of the industrial sites. In mid-September of 2015, the experiment on purification of the contaminated with OP areas was launched. During this experiment, contaminated areas were dug up at the depth of 40 cm and hydrated. In the process of digging up, biological preparation No.1 of 2-4 kg per 1m<sup>2</sup> was applied. Nine months later – in the middle of May 2016, 9 soil samples to establish the concentration of OP were selected again. Defining OP content was carried out by means of MBB 081 / 12-0116-03 [12].

\* To cite this English version: O.O. Kulahin Improvement of sanitary state of soils in the populated areas using bioremediation method // *Problemy ekologiy ta medytsyny*. - 2016. - Vol 20, № 1-2. - P. 23–25.

To carry out the laboratory experiment, preparation No.2 was selected, the latter was made on the basis of avirulent oil-oxidizing bacteria of the genus *Pseudomonas fluorescens*. In the course of the study, 3 variants of soil contamination with diesel fuel (DF) in quantities of 6.000, 12.000 and 22.000 mg / kg were used. Each of the variants was placed in a separate box, the latter in its turn was divided into four cells measuring 20\*15\*15 cm, in each of which 3.0 kg of soil were put. The experiment was performed using low-humus model, selected from places, remote from the roads, and from any other sources with the use of oil and OP. After distribution in a box of soil contaminated with DF into the cells, one was left without addition of the preparation (control), and into the other parts liquid preparation of bacteria-destroyers in the amount of 30, 60 and 90 ml (10, 20, 30 mg/kg) with 10 g of turf was applied. Later, soil, preparation and OP were thoroughly mixed and hydrated to 60% of relative humidity. Control of OP content was performed on the 1st, 15th, 30th and 60th days by means of the method described above.

Statistical analysis was performed using software package Microsoft Excel 2010 and STATISTICA v.6.1®.

### Results

During the research it was found that on the sites of electric power plants, BO contents in all investigated samples taken from the surface (0-30 cm) and deeper (30-60 cm) soil layers decreased significantly as compared with the analysis results of samples made in autumn 2015. Since spring 2016 the concentration of OP in the samples number 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8 was 1984.12 mg/kg; 895.52 mg/kg; 3984.06 mg/kg; 2994.01 mg/kg; 3988.03 mg/kg; 2985.07 mg/kg; 1988.07 mg/kg and 996.01 mg/kg, respectively, this in its turn did not exceed the residual amount of OP from initial concentration of more than 16.6% (Table 1).

During the laboratory experiment, it was found that from the first to the fifteenth day, OP content in all investigated samples decreased significantly and made up not more than 60% of the concentration applied at the beginning of the experiment. We associate this phenomenon with the fact that volatile part of DF in surface contamination of soil evaporates actively into the atmospheric air.

Table 1  
Dynamics of OP content in the soil in the field experiment.

| No. of sample  | Depth of taking, cm | Concentration of oil products, mg/kg (before bioremediation of soil) | Concentration of oil products, mg/kg (after bioremediation of soil) | Residual quantity from initial concentration, % |
|----------------|---------------------|--|---|---|
| 1              | 30-60               | 11 928.42  | 1984.12   | 16.6  |
| 2              | 30-60               | 10 978.04  | 895.52  | 8.1   |
| 3              | 30-60               | 94 715.85  | 3984.06   | 4.2   |
| 4              | 0-30                | 21 934.19  | 2994.01   | 13.6  |
| 5              | 0-30                | 83 000   | 3988.03   | 4.8   |
| 6              | 0-30                | 29 880.47  | 2985.07   | 9.9   |
| 7              | 0-30                | 33 932.13  | 1988.07   | 5.8   |
| 8              | 0-30                | 24 950.09  | 996.01  | 3.99  |
| 9 (background) | 0-30                | 4990.01  | 3980.09   | 79.6  |

It should be noted that on the 60<sup>th</sup> day after the experiment, DF content in all control samples ranged from 54.11 to 49.07% of the initial concentration. The most notable effect of the destructive action of the sorbent was noted in the contamination of soil with the least studied concentrations of DF (6000 mg/kg), where the remaining amounts of OP as compared with the baseline were 31.64; 18.33 and 11.66% in concentrations of the sorbent of 30, 60 and 90 ml respectively. Variant

with 90 ml of sorbent also should be noted, where DF content decreased to 26.65% as compared with the initial concentration in soil contamination of 12000 mg/kg. In the relatively higher soil contamination with DF (22.000 mg/kg), destructive action of the sorbent was less effective and made up 50.87; 44.52 and 36.79% of the initial concentration in the content of sorbent of 30, 60 and 90 mL, respectively (Table 2).

Table 2  
Dynamics of OP content in the soil in the laboratory experiment, mg/kg.

| №  | Variants       | Day      |          |          |          | Residue, % |
|----|----------------|----------|----------|----------|----------|------------|
|    |                | 1        | 15       | 30       | 60       |            |
| 1  | Control (6000) | 5198.44  | 3598.92  | 3398.64  | 3098.76  | 51.64      |
| 2  | Sorbent 30 ml  | 4997.00  | 3399.32  | 2499.25  | 1898.48  | 31.64      |
| 3  | Sorbent 60 ml  | 5099.49  | 2997.60  | 1898.48  | 1099.89  | 18.33      |
| 4  | Sorbent 90 ml  | 4898.04  | 2899.42  | 1598.88  | 699.79   | 11.66      |
| 5  | Control(12000) | 10794.60 | 7395.56  | 6997.20  | 6494.15  | 54.11      |
| 6  | Sorbent 30 ml  | 10292.79 | 6896.55  | 5195.84  | 4497.30  | 37.47      |
| 7  | Sorbent 60 ml  | 10995.60 | 7497.00  | 6695.98  | 6394.88  | 53.29      |
| 8  | Sorbent 90 ml  | 10891.28 | 6298.11  | 4798.56  | 3198.40  | 26.65      |
| 9  | Control(22000) | 24992.50 | 12593.70 | 11392.02 | 10795.68 | 49.07      |
| 10 | Sorbent 30 ml  | 20997.90 | 11289.83 | 11995.20 | 11193.28 | 50.87      |
| 11 | Sorbent 60 ml  | 22986.20 | 10994.50 | 10292.79 | 9795.10  | 44.52      |
| 12 | Sorbent 90 ml  | 19984.01 | 10393.76 | 9392.48  | 8095.14  | 36.79      |

### Conclusions.

1. Investigation of soil purification from oil products in the laboratory experiment showed, that in their relatively small amounts (up to 12 000 mg/kg) primary purification of the upper layers of 0-30 cm in the initial phase of 15 days occurs largely at the expense of native flora and processes of evaporation of volatile fractions of OP and can reach 50% of the initial concentration. The use of biological liquid (№ 2) helps initiation of the process of OP destruction, the residual concentration of which on the 60<sup>th</sup> day of the experiment made up 11.66-53.29% of the initial one. The largest dose (30 ml/kg) manifests better efficiency in all studied ranges of contamination. The use of biological products in liquid form, considering regularities of processes of fluid filtration in soils is appropriate in the contamination of surface layers (0-30 cm) by OP.

2. In contamination of deeper soil layers (30-60 cm or more) with OP, the most effective is the use of microorganism-destroyers immobilized on the oil-absorption sorbent, which allows "targetly" to place the preparation at the required depth and more accurately to calculate its required amount. Research of destructive action of the preparation No.1 in the field experiment has shown, that it is more effective in larger quantities of OP (up to 94.7 g/kg), and the final concentration of BO in 9 months after application of the sorbent makes up 4.2-16.6% as compared with the initial one.

### References:

1. Tyuleneva V.A. K voprosy filtratsii nefiti v pochvah / V.A. Tuleneva, V.A. Solyanik, I.V. Vaskyna, V.S. Shaluhyn // Bulletin KDPU. Vypusk 2. Chast 2. 2006. - S. 110-112.
2. Korolyov V.A. Ochistka gruntov ot zagryazneniy / A.V. Korolyov // M., 2001. – 365 s
3. Zvyahyntseva D.G. Mykroorhanyzmy I plodorodiyе pochvy / D.G. Zvyahyntseva // M.: Publishing House of the Moscow University Press. 1989. - S. 206.
4. Bilonenko G.M. Zminy rodyuchosti gruntu pry zabrudnenni / G.M. Bilonenko // Visnyk ahrarnoi nauky. 2002. - №10. - S. 52-54.
5. Profilaktychna toksikologiya ta medychna ekologiya: za zagalnoyu redakciyeyu akademica NAMN Ukrainy I. Trakhtenberg. - K.: Publishing House "Avicenna", 2011. - 320 s.
6. Pykovskyy Y.I. Problema diagnostiki I normirovaniya zagryazneniya pochv neftyu i nefteproduktami / Y.I. Pykovskyy, A.N. Hennadyev, S.S. Chernyansky, G.N. Saharov // Pochvovedenye. 2003. - №9. - S.1132-1140.
7. Solntseva N.P. Principy i metody eksperimentalnogo modelirovaniya migratsii I zakrepleniya nefiti I nefteproduktov v pochvah. Geohimiya landshaftov I geografiya pochv / N.P. Solntseva // Oykumena. 2002. - S. 65-90.
8. Solntseva N.P. Dobycha nefiti i geohimiya prirodnyh landshaftov / N.P. Solntseva // M. MTU. 1998. - 405 s.
9. Vorobyov Y.A. Preduprezhdenye i likvidatsia aviarynyh razlivov nefiti i nefteproduktov / Y.A. Vorobyov, V.A. Ekimov, Y.I. Sokolov // M.: Ynoktavo. 2005. - S. 368.
10. Seredina V.P. Neftezahryaznennyye pochvy: svoystva irekultivatsiya/ V.P. Seredina, T.A. Andreyeva, T.P. Alekseyeva, T.I. Burmistrova, N.N. Tereshchenko // Tomsk: Izdatelstvo TPU. 2006. - S. 270.
11. Wei Q.F. Oil removal from used sorbents using a biosurfactant / Q.F. Wei, R.R. Mather, A.F. Fotheringham // Bioresource Technol. 2005. - P. 331-334.
12. MVV. Nomer 081/12-0116-03. Grunty. Metodika vykonannya vymiryuvan masovoi chastky naftoproduktiv gravimetrychnym metodom. Ministry of Environmental Protection of Ukraine. - K., 2003.

*Матеріал надійшов до редакції 19.09.2016*

© Sargosh O.D., Chetverikova O.P.  
UDC 613+616-053.3/5 (477.53)

## ENGLISH VERSION: ANALYSIS OF SCHOOLCHILDREN'S HEALTH IN THE MODERN ENVIRONMENT AS EXEMPLIFIED BY POLTAVA REGION\*

Sargosh O.D., Chetverikova O.P.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

*The article provides the analysis of data on incidence and prevalence of diseases among children in Poltava region as compared to those of Ukraine for the period 2011-2015. The analysis found that destabilization of children's health has been held for the last 5 years - morbidity and prevalence of diseases remain high, despite the positive trend. It is noted that the incidence decreases with age, and the prevalence increases, due to the increase in chronic diseases over the years. The incidence among rural child population is 1000.8 per 1000 children that is below the average indicator (1200.4) and significantly lower than the incidence among urban child population (1304.7).*

**Keywords:** child population, disease, prevalence of diseases.

It is commonly known that health of the nation depends on the level of children's health. The level of development of younger generation, their physical and mental potential, is a prerequisite for the state to come out of social and economic recession. Indicators of health of women and children as well as mortality rates, are considered as the most important indicators of social well-being of the population. Due to the social and economic problems of recent years, the dynamics of children's health in our country has become a negative trend. Numbers of children with chronic disorders are growing constantly and so is children's disability.

The cause of this situation is associated by researchers not only with economic instability, but also with worsening environmental conditions of life, the spread of harmful habits among children, neglecting the basic rules of healthy lifestyle and so on. Scientists warn that these factors affect not only the health, but also life expectancy and mortality rate of future generations. [1, 2].

The aim of the study is to analyze the health of children as exemplified by Poltava region in 2011 – 2015.

### Materials and Methods

The study was carried out within the research project "Scientific substantiation for prevention of negative influence of certain environmental factors on quality of life and health of children in geochemical province" (state registration number of 0111U8522). The work uses data from the state statistics on the incidence and prevalence of diseases among children in Ukraine. The work contains analysis of the incidence and prevalence of disease among children in Ukraine and in Poltava region, the main classes of diseases and age for 2011-2015.

### Results and Discussion

Children's health is the future of the nation and the most important resource of any society. [8] Children's health acquires particular importance during the unfavorable demographic situation. And in Ukraine there has been registered a permanent decrease of reproduction over the past decades, when the amount of each new born generation is less than generation of their parents

and incapable to make up for the loss of population due to death [9].

According to the State Statistics Service, by the end of 2015 the population of Ukraine totaled 42.760.5 thousand people (without Crimea annexed by Russia - 2.3 mln. people), including 29.556.4 thousand people lived in urban areas, and 13204, 1 thousand people - in rural areas. For the past 22 years, the population of Ukraine has reduced. Reduction in the population of Ukraine has been due mostly to steady natural decrease, i.e. excess of deaths over the number of births. For the first time it was registered in 1991, and by early 2016 it exceeded the total value of 6 million people, or about 12.4% of the total population of Ukraine as of early 1991. Over the past years of the 21 century, our population has continued to decline, albeit with a noticeable slowdown, causing the decrease by 673.7 thousands people in the period from 2011 to 2016, and by 168.8 thousands for the past year [11]. The largest rate of natural population decline during 2011-2015 was held by Chernihiv, Sumy, Poltava, Kirovohrad region and ranged from 10 to 5% [11].

In Poltava region, the steady natural decrease in population (especially rural population) has been registered. Natural movement of population is negative and is getting steadily worse. In 2011, it has resulted in 6.9, and in 2015 - in 7.6 per 1000 people. The lowest population growth has been in Globinskiy, Chornuhynskomu, Khorol, Semenov and Kozelshchina areas. The highest population growth has been in Komsomolsk, Poltava, Kremenchug [3,4,5,6,7].

From 2007 to 2014, there was a slight growth in the birth rate in Poltava region (8.7 in 2007, 9.5 in 2011, 10.0 in 2014), but in 2015 this figure decreased and amounted to 9.3 per 1.000 people. The mortality rate was 16.4 per 1.000 people in 2011 and 16.9 per 1.000 people in 2015.

The lowest birth rates have been in Khorol, Lokhvytsky and Hadiach areas, the highest mortality rates have been in Chornuhynskomu, Globinskiy and Kozelshchina areas.

Since 1992, the number of children has decreased by almost one third over the past 5 years to 5614 children (2.4%) (Figure 1). The share of the child population has

\* To cite this English version: O.D. Sargosh, O.P. Chetverikova Analysis of schoolchildren's health in the modern environment as exemplified by Poltava region // Problemy ekologiji ta medytsyny. - 2016. - Vol 20, Ne 1-2. - P. 26-28.

been within 16.1-16.3% of the total population over the past 5 years.

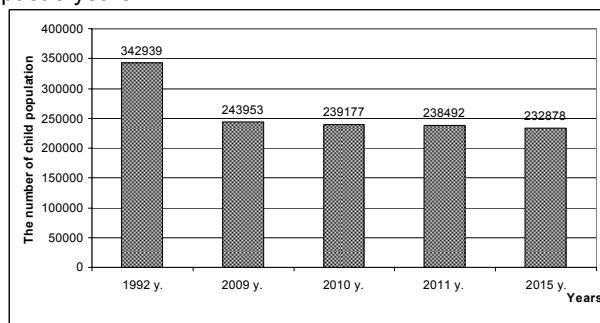


Fig. 1. The number of child population dynamics in the Poltava region for 1992 – 2015

Analysis of the health of children in the country and in the regions shows that destabilization of children's health has been held for the last 5 years - morbidity and prevalence of diseases, despite the positive trend, remain high. In 2015, the incidence among child population was 1.200.4 per 1.000 children (1274.76 per 1000 children for Ukraine), prevalence of diseases 1780.8 per 1000 children (1742.3 per 1000 children for Ukraine). In 2010, the incidence was 1361.0 (1393.99 per 1000 children for Ukraine), prevalence of diseases 1944.6 per 1000 children. With age, incidence decreases and prevalence increases, due to the increase in chronic diseases over the years. The decline in incidence was almost in all nosology.

The structure of morbidity of children in the Poltava region in 2015: first place is occupied by respiratory diseases - 67% (1st place in Ukraine - 67.11%), second - diseases of the skin and subcutaneous tissue - 5.7% (2nd place in Ukraine - 5.14%) III - infectious and parasitic diseases - 4.3% (4<sup>th</sup> place in Ukraine - 3.58%) IV - diseases of the eye and adnexa - 3.5% (7th place in Ukraine - 3.39%) V - diseases of the digestive system - 3.4% (6th place in Ukraine - 3.6%), VI - injury and poisoning - 3.2% (5th place in Ukraine - 3.87%).

This incidence rate among children of rural areas is 1000.8 per 1000 children, that is below average indicator (1200.4) and significantly lower than the incidence among the children of urban residents (1304.7). Respiratory diseases occupy the first place in the structure of morbidity for rural residents, I - diseases of the skin and subcutaneous tissue, II - injuries and poisonings, III - diseases of the digestive system, V - infectious and parasitic diseases. The incidence among children of urban areas is 1304.7 per 1000 children. The structure of morbidity for urban residents: 1<sup>st</sup> place - respiratory diseases, II - diseases of the skin and subcutaneous tissue, III - infectious and parasitic diseases, V - diseases of the eye and adnexa, V - diseases of the digestive system. There has been a growing incidence of tumors among children - 4.6 per 1.000 children, especially amount of children from urban areas - 6.0 per 1000 as compared to 2.1 per 1.000 children in rural areas.

It takes considerable time in the life of a child to stay at educational institutions, which are virtually indispensable and the only (after the family) factor that affects the health of children. In recent years, the innovations and reforms in the educational sector were carried out without regard to their impact on the health of children, that was the cause of significant increase in the incidence and growth of so-called "school pathology." Information overload, stressful situations, upgrade in the educational

process requires great exertion of a child's body, and along with other factors (limitation of physical activity, the use of computer technology, the lack of natural lighting and artificial lighting, forced working posture along with the wrong selection of school furniture and absence of rational nutrition) leads first to a functional impairment, and subsequently to the formation of organ pathology. Educational activities are not adapted to the development peculiarities and state of health of modern students, teachers have insufficient expertise in the preservation and strengthening of health, and parents and children themselves are passive on their health. According to research, children of school age have poor functional adaptation to physical activity being in low fitness level and having low functional reserve of the heart [11]. Accordingly, it is observed that in this age group, the highest prevalence of diseases and chronic pathology begins to accumulate, as evidenced by the results of preventive medical checkups.

In 2015, mandatory preventive medical examinations covered 99.9% of children aged 0-18 in Poltava region (97.6% in Ukraine) [7, 11]. Against the decrease in overall morbidity among children population in the region, there is a significant concern about the rapid increase in the frequency of detection of scoliosis, posture disorders and decreased visual acuity during preventive medical examinations, especially among primary school children. With the beginning of children's education at school, a sharp increase in the incidence is observed, as compared with children of preschool age - by 3.8 times increased number of children with reduced visual acuity - 51.2, by 6.4 times increased number of children with impaired posture - 60.9 and by 7.8 times increased detection of scoliosis - 13.4. Not suitable learning environment for children from 2 to 8 leads to further deterioration in the health of children: reduced visual acuity (figure rises to 6 times), posture disorder (an increase of 8 times) and the rapidly growing number of children who have scoliosis were found.

In general, over the past 25 years the frequency of disorders of posture among the children increased by 2.5 times (45.7 in 2015 to 18.2 in 1992) in Poltava region, and the incidence of scoliosis - by 3.3 times (22.8 in 2015. vs. 6.9 in 1992).

The highest numbers of disorders of posture and reduced visual acuity of the child population are observed in Poltava, Kremenchug, Komsomolsk that may be due to low motor activity of urban children, significant workload in schools, especially in secondary schools, lyceums, huge number of lessons, focus of teachers on children to obtain high level of knowledge neglecting breaks with physical activities, especially among children of primary school, abnormal time spending by children with modern means of communication and information (computers, tablets, smart phones, etc.) without proper lighting and working postures. Significant detection of this pathology may indicate the effectiveness of preventive health examinations. At the same time the detection of scoliosis (compared with the detection of posture disorders) is lower below in the cities, indicating the timeliness and effectiveness of the preventive measures at detection premonitory condition phase.

At the same time, the rate of detection of decreased visual acuity, disorders of posture and scoliosis among rural child population is almost at the same level, and in some areas the level of detection of scoliosis is higher than the revealed disorders of posture, indicating poor

implementation of preventive medical examinations due to lack of specialized professionals, lack of early detection of disorders of posture and formation of severe scoliosis disease (Kotelevsky, Dicanskiy, Kozelshchina, Globinskiy, V.Bahachansky areas). The level of detecting scoliosis is significantly above the average in Khorol, N.Sanzhary, Mashivka, Hadiach, Kobeliatsky, Hrebinka areas.

### Conclusions

1. In Poltava region, there is a steady natural decrease in population (especially rural) due to reduced fertility and increased mortality.

2. Analysis of the health of children in the Poltava region and in Ukraine shows that for the last 5 years there has been destabilization of children's health - morbidity and prevalence of diseases remain at high level, despite the positive trend.

3. With age, the incidence decreases and the prevalence increases, due to the increase in chronic diseases over the years.

4. The incidence among rural child population is 1000.8 per 1000 children that is below the average indicator (1200.4) and significantly lower than the incidence among urban child population (1304.7).

### References

1. Dudina O.O. Dinamika zdorov'ya dityachogo naselennya Ukraini / O.O. Dudina, G.Ya. Parhomenko // *Sovremennaya pediatriya*. - 2011. - №5(39). - S. 37 - 39.
2. Dudina O.O. Situacijnij analiz stanu zdorov'ya dityachogo naselennya / O.O. Dudina, A.V. Tereschenko // *Visnik social'noi gigieni ta organizacii ohoroni zdorov'ya Ukraini*. - 2014. - №2 (60). - S. 49 - 58.
3. Zbirnik "Pokazniki diyalnosti likuvalno-profilaktichnih zakladiv Poltavskoї oblasti po medichnomu obslugovuvannyu dityachogo naselennya za 2010-2011 roki". - Poltava, -2012. -144 s.
4. Zbirnik "Pokazniki diyalnosti likuvalno-profilaktichnih zakladiv Poltavskoї oblasti po medichnomu obslugovuvannyu dityachogo naselennya za 2011-2012 roki". - Poltava, -2013. -144 s.
5. Zbirnik "Pokazniki diyalnosti likuvalno-profilaktichnih zakladiv Poltavskoї oblasti po medichnomu obslugovuvannyu dityachogo naselennya za 2012-2013 roki". - Poltava, -2014. -144 s.
6. Zbirnik "Pokazniki diyalnosti likuvalno-profilaktichnih zakladiv Poltavskoї oblasti po medichnomu obslugovuvannyu dityachogo naselennya za 2013-2014 roki". - Poltava, -2015. -144 s.
7. Zbirnik "Pokazniki diyalnosti likuvalno-profilaktichnih zakladiv Poltavskoї oblasti po medichnomu obslugovuvannyu dityachogo naselennya za 2014-2015 roki". - Poltava, -2016. -144 s.
8. Zdorovye deti - luchshaya investiciya v budushee [Elektronnyj resurs]. - Rezhim dostupa : <http://www.100spravok.ru/100Spravok/Article.aspx?ID=332>. - Nazvanie s ekrana.
9. Lyudskij rozvitok v Ukraini: transformaciya rivnya zhit-tya ta regionalni disproporcii (kolektivna monografiya) / vidpov. za vipusk L. M. Cherenko, O. V. 10. Makarova; za red. E. M. Libanovoi. - U 2-h tomah. -K.: In-t demografii ta soc. doslidzhen im. M. V. Ptuhi; NAN Ukraini, 2012.- 436 s.
10. Polka N. S. Suchasni naukovi doslidzhennya z gigieni ditinstva i ih znachennya dlya praktiki /N.S. Polka // *Naukovij visnik nacionalnogo medichnogo universitetu imeni O.O. Bogomolcya*. -2010. -№27. -S. 143-145.
11. Schorichna dopovid pro stan zdorov'ya naselennya, sanitarno-epidemichni situaciyu ta rezultati diyalnosti sistemi ohoroni zdorov'ya Ukraini. 2015 rik / za red. Shafranskogo V. V.; MOZ Ukraini, DU «UISD MOZ Ukraini». - Kiiv, 2016. - 452 s.

*Матеріал надійшов до редакції 3.10.2016*

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Дащук А.М., Куцевляк Л.О.  
УДК:616.5-002.828-036:616.98:578.828

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ПРИ ГЛУБОКИХ МИКОЗАХ НА ФОНЕ ВИЧ/СПИД-ИНФЕКЦИИ\*

Дащук А.М., Куцевляк Л.О.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков

*Захворюваність на ВІЛ/СНІД-інфекцією в Україні досягла значних масштабів. Одним з перших маркерів ВІЛ/СНІД-інфекції є ураження шкіри викликане грибами. Глибокі мікози розвиваються при поширенні інфекції з шкіри на підлегли тканини або в результаті гематогенної дисемінації. У зв'язку з тим, що ВІЛ/СНІД-інфекція вийшла за рамки уразливих груп (працівники комерційного сексу, ін'єкційні наркомани і т.д.) знання і настороженість лікарів при незвичайних клінічних проявах дерматозів може бути одним з факторів ранньої діагностики ВІЛ/СНІД-інфекції. Своєчасна діагностика, лікування та проведення протиепідемічних заходів призведе до зниження захворюваності на ВІЛ/СНІД-інфекцією в Україні. Лікування супутніх ВІЛ-асоційованих грибкових уражень шкіри може сприяти підвищенню ефективності проведеної антиретровірусної терапії. Вивчення клініки, діагностики та лікування глибоких мікозів у ВІЛ/СНІД-інфікованих хворих. Методи. Проведено аналіз літератури по етіології, патогенезу, клініки, діагностики і лікування глибоких мікозів на тлі ВІЛ/СНІД-інфекції. Лікування глибоких мікозів на тлі ВІЛ/СНІД-інфекції, є досить важким завданням і вимагає постійного прийому протигрибкових препаратів.*

Ключові слова: ВІЛ/СНІД-інфекція, глибокі мікози, діагностика, лікування.

Пандемия инфекции, вызванная вирусом иммунодефицита человека, является в истории человечества крупнейшим событием XX века. Она разворачивается на фоне увеличения количества людей, которые ведут беспорядочную половую жизнь с частой сменой партнеров [1,2,3]. В основном это лица молодого, репродуктивного и трудоспособного возраста. Одним из первых маркеров ВИЧ/СПИД-инфекции является поражение кожи вызванное грибами. Глубокие микозы развиваются при распространении инфекции с кожи на подлежащие ткани или в результате гематогенной диссеминации.

#### КОКЦИДИОИДОЗ

Кокцидиоидоз - это глубокий микоз, протекающий с первичным поражением легких. Во многих случаях заболевание проходит самостоятельно, но у ряда больных инфекция распространяется гематогенным путем в кожу, кости, мозговые оболочки, легкие. При этом возникают множественные очаги хронического гранулематозного воспаления. Изредка возбудитель (*Coccidioides immitis*) проникает в организм через поврежденную кожу. Распространен в засушливых зонах западного полушария [5].

Согласно классификации различают следующие формы кокцидиоидоза [4]:

- Бессимптомная инфекция

- Острый легочный кокцидиоидоз (долиная лихорадка)
- Диссеминированный кокцидиоидоз (кожный, костно-суставной, менингит)

При остром легочном кокцидиоидозе на коже наблюдаются распространенная эритема, кореподобная сыпь. Может быть крапивница, узловатая эритема, полиморфная экссудативная эритема.

Диссеминированный кокцидиоидоз характеризуют папулы, пустулы, бляшки, узлы, абсцессы, флегмона, множественные свищи, язвы, бородавчатые разрастания, гранулемы, рубцы. Развивается, как правило, когда уровень CD4 лимфоцитов находится ниже 200 мкл<sup>-1</sup>.

Первичное поражение кожи встречается крайне редко. В месте внедрения возбудителя образуется узел, который впоследствии изъязвляется. Иногда развивается лимфангит и регионарный лимфаденит.

Высыпания на коже обычно локализуются в центральной части лица, особенно в области носогубных складок, конечностей. Слизистые поражаются обычно при остром легочном кокцидиоидозе.

Дифференциальный диагноз проводят с ограниченным нейродермитом, узловатой почесухой, кератоакантомой, криптококкозом, туберкулезом кожи, ретичным сифилисом, пиодермией.

\* Цитування при атестації кадрів: Дащук А.М., д.мед.н., професор, Куцевляк Л.О. Клинические особенности поражения кожи при глубоких микозах на фоне вич/спид-инфекции // Проблемы экологии и медицины. – 2016. – Т. 20, № 1-2. – С. 29–33



Дополнительными методами исследования являются патоморфологическое исследование кожи, а также бакпосев.

При патоморфологическом исследовании биоптатов кожи определяется гранулематозное воспаление. В тканях находят сферулы - крупные круглые спорангии гриба, заполненные спорами.

Для посева на среду Сабуро используют гной или биопсийный материал. Диагноз подтверждается обнаружением сферул в мокроте или гное; идентификацией колоний *Coccidioides immitis* при посеве; результатами биопсии кожи.

Лечение проводится противогрибковыми средствами: флюконазолом (200-400 мг/сут внутрь) или интраконазолом. При угрожающих жизни состояниях назначают амфотерицин В внутривенно [4].

При ВИЧ-инфекции требуется пожизненное профилактическое лечение противогрибковыми препаратами.

#### ГИСТОПЛАЗМОЗ

Гистоплазмоз - это глубокий микоз, который начинается с поражения легких. Диссеминированный гистоплазмоз встречается нечасто, при этом возбудитель гематогенным путем попадает в слизистые, кожу, печень, селезенку и костный мозг.

Гистоплазмоз - эндемическое заболевание с четко ограниченным географическим распространением. Своеобразием гистоплазмоза при СПИДе является возможность его развития, как в эндемических, так и в неэндемических зонах. Возбудитель *Histoplasma capsulatum*

Заболевание широко распространено среди ВИЧ-инфицированных. Гистоплазмоз при СПИДе приобретает форму генерализованной инфекции с поражением многих органов, в том числе и кожи.

Классификация гистоплазмоза [4]

##### 1. Легочной гистоплазмоз

а) Острый легочный гистоплазмоз (часто протекает бессимптомно)

б) Хронический кавернозный легочный гистоплазмоз

в) Другие формы легочного гистоплазмоза

##### 2. Диссеминированный гистоплазмоз

а) Острый диссеминированный гистоплазмоз

б) Хронический диссеминированный гистоплазмоз

У ВИЧ-инфицированных диссеминированный гистоплазмоз возникает при значительном снижении числа CD<sub>4</sub>-лимфоцитов. Высыпания на коже могут наблюдаться при остром легочном и при диссеминированном гистоплазмозе. Кожные проявления неспецифичны.

При остром легочном гистоплазмозе высыпания на коже являются результатом аллергической реакции на антигены возбудителя. Высыпания обычно напоминают узловатую и полиморфную экссудативную эритему.

При диссеминированном гистоплазмозе высыпания - результат поражения кожи возбудителем. Наблюдается обычно у 10% ВИЧ-инфицированных пациентов. Это могут быть гиперемизированные пятна, красного цвета папулы и узлы, ороговевающие или некротизирующиеся пустулы, бляшки, покрытые вегетациями; эритродермия, панникулит. Чаще всего это множественные красные шелушащиеся папулы на туловище и руках, напоминающие каплевидный парасориаз. При поражении надпочечников - диффуз-

ная гиперпигментация вследствие надпочечниковой недостаточности.

Независимо от формы гистоплазмоза высыпания обычно располагаются на лице, туловище, конечностях. Особенно часто в процесс вовлекаются слизистые рта, надгортанника, предверия носа.

Дифференциальный диагноз обычно проводят с лейшманиозом, кокцидиоидозом, криптококкозом, лимфомами.

Для диагностики гистоплазмоза проводят следующие дополнительные исследования. Патоморфология кожи. Окраска срезов по Гомори-Грохотту позволяет выявить *Histoplasma capsulatum* и отличить их от *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii*.

Микроскопия. Возбудителя можно обнаружить в окрашенных по Гимзе мазках-отпечатках с биопсийного материала, в мазках мокроты и костного мозга.

Посев. Для посева используют кровь, мочу, костный мозг, биоптаты кожи, слизистой, печени, лимфоузлов, легкого.

Определение антигенов *Histoplasma capsulatum*. Определение титра полисахаридного антигена *Histoplasma capsulatum* в сыворотке больных используют для постановки диагноза, оценки результатов лечения и предсказания рецидивов.

Определение антител к *Histoplasma capsulatum*. Для выявления антител к *Histoplasma capsulatum* в сыворотке больных используют метод иммунодиффузии и реакцию связывания комплемента. Результат считается положительным: если при иммунодиффузии образуются линии преципитации с антигенами М и Н, а в реакции связывания комплемента титр антител превышает 1:32.

Для лечения используют интраконазол по 200 мг 2 раза в сутки внутрь или флюконазол по 800 мг/сут внутрь в течение 2 недель.

Вторичная профилактика гистоплазмоза ВИЧ-инфицированным проводится пожизненным назначением интраконазола (200 мг/сут внутрь) или флюконазола (400 мг/сут внутрь).

#### КРИПТОКОККОЗ

Криптококкоз - это диссеминированная грибковая инфекция, которая начинается с поражения легких. Оттуда возбудитель гематогенным путем попадает в мозговые оболочки, а у ряда больных - в кожу и слизистые. По данным литературы у 10-15% ВИЧ-инфицированных больных криптококкозом, наблюдается поражение кожи [5].

Высыпания носят полиморфный характер, чаще всего поражается лицо и волосистая часть головы. Менее чем у 5% больных в процесс вовлекается слизистая полости рта.

На коже появляются папулы и узлы, окруженные эритемой. Иногда они вскрываются с выделением жидкой слизи. Высыпания у ВИЧ-инфицированных напоминают контагиозный моллюск, угревидные, герпетиформные высыпания в виде панникулита, васкулита, подкожного абсцесса, фолликулитов, вегетирующих папул, язв. На ягодицах, бедрах, нижних конечностях появляются узлы в подкожной жировой клетчатке, которые постепенно увеличиваются в размерах. Сливаясь, образуют обширные конгломераты плотно-эластической консистенции с четкими границами. Местами появляются размягчение ткани и появляются свищевые ходы с необильными серозно-

гноїним отделяемым. При более глубокой деструкции тканей появляются язвы с вялыми грануляциями, гноїными корками легкой кровоточивостью при прикосновении. Края язв инфильтрованы и подрыты.

Для больных с ВИЧ-инфекцией обычно характерен диссеминированный криптококкоз с фунгемией, поражением мозговых оболочек, легких, костного мозга, кожи, слизистых мочевых путей и половых органов, включая предстательную железу. Наблюдается гепато- и спленомегалия [4].

Дифференциальный диагноз проводят с пиодермией, контактным моллюском, бластомикозом, гистоплазмозом.

Клиническая картина криптококкоза подтверждается результатами биопсии кожи и посева. В мазках-отпечатках с биопсийного материала или в соскобах с очагов поражения, обработанных гидроксидом калия, видны *Cryptococcus neoformans*.

Для посева обычно берут биоптат кожи или СМЖ. Если возбудитель выделен из биоптата кожи, для оценки тяжести заболевания необходимо исследовать СМЖ, костный мозг, мокроту, мочу, секрет предстательной железы. У ВИЧ-инфицированных возбудитель высевается из крови, мокроты, костного мозга, мочи.

В результате патоморфологического исследования кожи возможны две различные гистологические картины. В первом случае обнаруживают большие скопления возбудителей, окруженных слизистой, желатиноподобной капсулой. Воспалительная реакция незначительная. Во втором случае выявляют гранулематозное воспаление: гистиоциты, гигантские и лимфоидные клетки, фибробласты, иногда очаги некроза. Число возбудителей в очаге значительно меньше. Муцикармин связывается с гликозаминогликанами и окрашивает капсулу гриба в красный цвет, что позволяет отличить *Cryptococcus neoformans* от *Blastomyces dermatidis*.

Лечение поражений кожи при криптококкозе проводится флуконазолом по 200-400 мг/сут внутрь и интраканазолом по 400 мг/сут внутрь. Вторичная профилактика криптококкоза при ВИЧ-инфекции сводится к пожизненному назначению флуконазола (200-400 мг/сут внутрь) или интраканазола (200-400 мг/сут внутрь).

Споротрихоз (Синоним - болезнь Шенка)

Возбудителем заболевания является диморфный гриб *Sporothrix schenckii*, в природе обитающий в почве, на листьях растений и в органических отходах. В тканях существует в виде овальных или сигарообразных дрожжевых клеток, которые называют членами [1,4].

Мужчины болеют чаще, особенно диссеминированным споротрихозом. Чаще всего заражение происходит при повреждении кожи колючками, шипами, занозами - достаточно глубоко, чтобы возбудитель попал в подкожную клетчатку. Попадая в подкожную клетчатку, *Sporothrix schenckii* размножается и постепенно распространяется по дренирующему лимфатическому сосуду. Вдоль этого сосуда возникают вторичные очаги поражения. Более редким механизмом заражения является вдыхание, аспирация и проглатывание инфицированного материала, ведущие к висцеральному споротрихозу. Возможна гематогенная диссеминация возбудителя из кожных или легочных очагов.

Инкубационный период составляет в среднем 3 недели после травмы, но может быть от 3 сут до 12 недель. Характерным для заболевания является поражение кожи. В месте внедрения возбудителя появляется изъязвленный узел, затем присоединяется лимфангит и регионарный лимфаденит. У больных СПИДом инфекция распространяется гематогенным путем из первичного очага (кожного или легочного) и возникает диссеминированный споротрихоз. Кожные проявления споротрихоза могут иметь следующие проявления [3].

В 40% случаев через несколько недель в месте травмы появляется папула, пустула или узел, которые спаиваются с окружающими тканями и изъязвляются. Окружающая кожа приобретает розовый или лиловый цвет. Формируется споротрихозный шанкр, представляющий собой безболезненную язву на плотном основании с неровными подрытыми краями. Чаще всего споротрихозный шанкр локализуется на тыльной поверхности кисти или на пальце. В 60% случаев у больных происходит распространение инфекции из первичного очага (шанкра) по лимфатическим сосудам. Развивается лимфангит: плотный толстый тяж с множественными узлами по ходу дренирующего лимфатического сосуда (лимфатический споротрихоз). Увеличиваются и воспаляются регионарные лимфоузлы.

При кожном споротрихозе у детей обычно, на лице, а у взрослых на руках развиваются язвы, покрытые корками; бляшки с бородавчатой поверхностью; очаги, похожие на эктиму и гангренозную пиодермию; папулы и бляшки на инфильтрированном основании. При диссеминированном споротрихозе развивается генерализованная сыпь за исключением ладоней и подошв.

Из других органов чаще всего поражаются легкие и суставы. Лучезапястные, локтевые, голеностопные, коленные суставы увеличиваются в объеме и становятся болезненными, часто даже еще до появления высыпаний.

Дифференциальный диагноз споротрихозного шанкра проводят с туберкулезом кожи, инфекциями, вызванными атипичными микобактериями, туляремией, первичным сифилисом.

Кожный споротрихоз необходимо дифференцировать с пиодермиями, гранулемой инородного тела, дерматофитиями, северо-американским бластомикозом, хромомикозом, лейшманиозом.

Для постановки диагноза используют микроскопическое, культуральное и гистологическое исследования. Дополнительным методом исследования являются мазки-отпечатки. После биопсии узла (язвы) прикладывают предметное стекло к внутренней поверхности биоптата. Затем препарат обрабатывают гидроксидом калия. Материал для мазка берут из открытого корки очага поражений. Затем мазок окрашивают по Граму. При диссеминированном споротрихозе у больных СПИДом в мазке обнаруживаются сигарообразные клетки.

При гистологическом исследовании биоптатов определяется гранулематозное воспаление, гигантские клетки Ланганса, микроабсцессы. Как правило, выявить возбудителя (сигарообразные клетки диаметром 1-3 мкм и длиной 3-10 мкм) удается только у больных с иммунодефицитом.

Биопсийный материал также используют для посева. Рост колоний гриба начинается уже через несколько суток.

Серологические реакции, как правило, неинформативны.

Таким образом, диагноз споротрихоза подтверждается клинической картиной и данными посева.

Лечение.

Самостоятельное излечение споротрихоза нехарактерно. Назначают интраконазол по 200-600 мг/сут. Особенно эффективен препарат при поражении кожи и лимфатических сосудов. Менее эффективен - при поражении костей, суставов, легких. Препаратами резерва являются флюконазол по 200-400 мг/сут, или кетоконазол по 400-800 мг/сутки. При диссеминированном споротрихозе, при поражении легких применяют внутривенно амфотерицин.

После завершения курса лечения часто наступают рецидивы. Диссеминированный споротрихоз у ВИЧ-инфицированных почти не поддается лечению, что требует пожизненного назначения препаратов.

#### СЕВЕРОАМЕРИКАНСКИЙ БЛАСТОМИКОЗ.

Североамериканский бластомикоз - это глубокий микоз, который начинается с поражения легких. Гематогенная диссеминация инфекции ведет к поражению кожи и других органов.

Возбудитель - *Blastomyces dermatitidis*.

Заражение обычно происходит воздушно-капельным путем, изредка контактным, при повреждении кожи. Факторами риска является ВИЧ-инфекция при уровне лимфоцитов CD<sub>4</sub> ниже 200 мкл.

Первичная легочная инфекция обычно протекает бессимптомно, реже напоминает грипп или пневмонию. А на коже она проявляется в виде полиморфной экссудативной и узловатой эритемы, как следствие аллергической реакции организма на внедрение *Blastomyces dermatitidis*. Чаще проникновение возбудителя в организм через легкие приводит в короткие сроки к генерализации микоза. При генерализованной форме часто отмечаются высыпания на коже, которые возникают одновременно с поражением висцеральных органов и глубоких тканей. При диссеминированной форме заболевание представлено узлами, залегающими в глубине кожи. В зависимости от эволюционных изменений этих узлов заболевание может иметь сходство с волчанкой (псевдолюпус) или, реже, с новообразованиями (псевдоэпителиома). При сходстве с последними на коже появляются болезненные язвы, образующиеся при вскрытии воспаленных узлов. Края язвы отечны, гиперемизированные и плотные [1,4,5].

Форма, напоминающая туберкулезную волчанку, характеризуется образованием подкожных узлов, над которыми возникает много мелких пустул. В дальнейшем появляются бляшки с бородавчатой поверхностью, покрытые корками с четкими извилистыми границами. Если корку приподнять, из-под нее, в зоне выраженной вегетации по периферии очага, проступают мелкие капли гноя. Периферический рост в одном направлении приводит к тому, что очаг напоминает половинку или три черверти луны. Заживление начинается из центра. В результате образуется атрофический рубец, напоминающий географическую карту. Форма высыпаний бывает причудливой. Локализация обычно симметричная на туловище, реже - лице, кистях, предплечьях. У половины больных очаги множественные.

Заражение бластомикозом возможно и непосредственно через кожу. При контактном заражении очаг локализуется в месте внедрения возбудителя. Первичная кожная форма обычно наблюдается на открытых участках кожи лица, рук, ног. Начинается заболевание с появления маленькой, немного заостренной красной папулы, безболезненной и слегка зудящей. В течение первых дней папула превращается в пустулу. В дальнейшем на коже развиваются высыпания, аналогичные высыпаниям при диссеминированной инфекции. Вследствие аутоинокуляции вокруг основного очага в местах расчесов нередко возникают новые высыпания в виде ареола из красновато-сиреневых вегетации. У 25% больных поражается слизистая рта и носа. Возможно поражение гортани.

Только для первичной кожной инфекции характерно увеличение регионарных лимфоузлов.

Дифференциальный диагноз проводят с грибвидным микозом (опухоловой стадией), бородавчатым туберкулезом кожи, актиномикозом, нокардиозом, мицетомой, третичным сифилисом, проказой [4].

Для подтверждения диагноза проводится микроскопия препаратов, культуральное и патоморфологическое исследование. Материалом для лабораторного исследования служат гной, мокрота, соскобы из под края язв, пунктат размягченных лимфатических узлов. Окраску мазков производят по Романовскому-Гимзе. Для диагностики имеет значение обнаружение крупных дрожжевых клеток диаметром от 10-30 до 60 мкм с множественным почкованием, весьма характерных для возбудителя.

Для получения культур используют сусло-агар, среду Сабуро. Диагностическое значение приобретают особенности патоморфологического исследования глубоких абсцедирующих узлов, так как именно в них чаще удается обнаружить характерные тканевые формы возбудителя, получить культуру при посеве содержимого не вскрытых очагов. Диффузный инфильтрат состоит из мононуклеаров, плазмочитов, тучных клеток, полинуклеарных нейтрофилов и эозинофилов, в массе своей образующих абсцессы, скопления эпителиоидных и гигантских клеток, напоминающие туберкулезные фолликулы, но без явлений некроза. В микроабсцессах дермы с помощью серебрения или ШИК-реакции выявляют почкующиеся клетки с толстыми стенками, соединенные широкой перемычкой. Окраска срезов мукармином позволяет отличить *Blastomyces dermatitidis* от *Cryptococcus neoformans*.

В крови присутствуют антигены *Blastomyces dermatitidis*, но серологическая диагностика не всегда надежна. Кожные пробы пока не разработаны.

Для лечения применяют противогрибковые препараты: интраконазол от 200 до 400 мг/сут в течение как минимум 2 мес.

Препаратом резерва является кетаконазол в дозе 800 мг/сут.

Лечение глубоких микозов на фоне ВИЧ/СПИД-инфекции, является достаточно трудной задачей и требует постоянного приема противогрибковых препаратов в течение всей жизни пациентов.

#### Литература

1. Дашук А.М. ВИЧ/СПИД-инфекция / А.М.Дашук, Л.И.Черникова. - Х.: «С.А.М.». - 2015. - 246с.
2. Дашук А.М. Клиническая дерматовенерология /А.М.Дашук, Л.О.Куцевляк, О.М. Карабан. - Х.: «С.А.М.». - 2015. - 769 с.

3. Дерматология и венерология / Под ред. проф. В.И.Степаненко. – Киев: КИМ, 2012. – 904с.
4. Дерматология по Т.Фицпатрику. Атлас-справочник./Вульф К., Джонсон Р. Сюрмонд Д.// Второе русское издание. Пер. с англ. - М.: Практика, 2007 - С. 1248.
5. Кожные болезни. Диагностика и лечение./ П.Хэбиф.- М., 2007. – 672 с.

## **ENGLISH VERSION: CLINICAL FEATURES OF SKIN LESION IN DEEP MYCOSES AGAINST THE BACKGROUND OF HIV/AIDS\***

Daschuk A.M., Kutseviak L.O.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv

*Introduction. The incidence of HIV/AIDS infection in Ukraine has reached a considerable scale. One of the earliest markers of HIV/AIDS infection is the skin lesion caused by fungi. Deep mycoses develop in the spread of infection from the skin to the underlying tissues, or as a result of hematogenous dissemination. Due to the fact that HIV/AIDS infection has gone beyond the vulnerable groups (commercial sex workers, injecting drug users, etc.), knowledge and alertness of doctors about the unusual clinical manifestations of dermatoses may be a factor in early diagnosis of HIV/AIDS. Timely diagnosis, treatment and conduction of anti-epidemic measures will reduce the incidence of HIV/AIDS infection in Ukraine. Treatment of concomitant HIV-related fungal skin lesions can improve the effectiveness of antiretroviral therapy. The aim of the research was to study the clinical picture, diagnostics and treatment of deep mycoses in HIV/ AIDS infected patients. Methods. The analysis of the scientific literature on the etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of deep mycoses in patients with HIV/AIDS infection has been conducted. Conclusions. The treatment of deep mycoses in HIV/AIDS infection is quite difficult and requires continuous use of antifungal agents.*

Key words: HIV/AIDS infection, deep mycoses, diagnosis and treatment.

Pandemic of infection caused by the human immunodeficiency virus is the high-profile event in the twentieth century and in the history of mankind. It unfolds against the backdrop of increasing number of people who are promiscuous with frequent partner change [1,2,3]. These are mainly young persons of reproductive and working age. One of the earliest markers of HIV/AIDS infection is the skin lesion caused by fungi. Deep mycoses develop in the spread of infection from the skin to the underlying tissues, or as a result of hematogenous dissemination.

### **COCCIDIOIDOMYCOSIS**

Coccidioidomycosis is a deep mycosis which elapses with the primary lung damage. In many cases, the disease subsides on its own, but in some patients the infection spreads hematogenously in the skin, bones, meninges, lungs. Thus, there are multiple foci of chronic granulomatous inflammation. Occasionally, the pathogen (*Coccidioides immitis*) enters the body through the damaged skin. It is widespread in the arid zones of the western hemisphere [5].

According to the classification, one can distinguish between the following forms of coccidioidomycosis [4]:

- Asymptomatic infection
- Acute pulmonary coccidioidomycosis (valley fever)
- Disseminated coccidioidomycosis (skin, bones and joints, meningitis)

In acute pulmonary coccidioidomycosis on the skin, one can observe widespread erythema, morbilliform rash. Urticaria, erythema nodosum, polymorphic erythema may be present.

Disseminated coccidioidomycosis is characterized by papules, pustules, plaques, nodes, abscesses, cellulitis, multiple fistulas, ulcers, warty growths, granulomas, scarring. As a rule, it develops when the level of CD4 cell count is below 200 mcl<sup>-1</sup>.

The primary skin lesion is extremely rare. In the site of pathogen permeation, there is a node which subsequently ulcerates. Sometimes lymphangitis and regional lymphadenitis develop.

Skin rash is usually localized in the central part of the face, especially in the area of nasolabial folds, limbs. In acute pulmonary coccidioidomycosis, mucous membranes are usually affected.

The differential diagnosis is carried out with the presence of limited neurodermatitis, nodular prurigo, keratoacanthoma, cryptococcosis, skin tuberculosis, tertiary syphilis, and pyoderma.

Additional research methods are pathomorphological study of the skin, as well as bacterial inoculation.

In pathomorphological examination of the skin biopsy samples, granulomatous inflammation is determined. Spherules – large round fungal sporangia filled with spores – are found in the tissues.

For inoculation of Sabouraud's medium, pus or biopsy material is used. Diagnosis is confirmed by detection of spherules in sputum or pus; identification of *Coccidioides immitis* colonies in the culture; results of skin biopsy.

Treatment is carried out by antifungal agents: fluconazole (200-400 mg/day per os) or itraconazole. In life-threatening conditions, Amphotericin B is prescribed intravenously [4].

In HIV, lifelong prophylactic treatment with antifungal drugs is needed.

### **HISTOPLASMOSIS**

Histoplasmosis is a deep mycosis which begins with lung disease. Disseminated histoplasmosis is uncommon, and the causative agent hematogenously enters the mucous membranes, skin, liver, spleen and bone marrow.

Histoplasmosis is the endemic disease with clearly limited geographical distribution. The peculiarity of histo-

\* To cite this English version: A.M. Daschuk, L.O. Kutseviak Clinical features of skin lesion in deep mycoses against the background of hiv/aids // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2016. - Vol 20, № 1-2. - P. 33–36.

plasmosis in AIDS is the possibility of its development, both in endemic and non-endemic areas. The pathogen is *Histoplasma capsulatum*.

The disease is common among HIV-infected. Histoplasmosis in AIDS takes the form of generalized infection with lesions of many organs, including the skin.

Classification of histoplasmosis [4]:

1. Pulmonary histoplasmosis

a) Acute pulmonary histoplasmosis (often asymptomatic)

b) Chronic cavernous pulmonary histoplasmosis

c) Other forms of pulmonary histoplasmosis

2. Disseminated histoplasmosis

a) Acute disseminated histoplasmosis

b) Chronic disseminated histoplasmosis

In HIV-infected patients, disseminated histoplasmosis occurs in the significant reduction CD4-lymphocytes number. In acute pulmonary and disseminated histoplasmosis, eruptions on the skin can be observed. Cutaneous manifestations are nonspecific.

In acute pulmonary histoplasmosis, skin rash is the result of an allergic reaction to antigens of the pathogen. The rash usually resembles knobby and polymorphic exudative erythema.

In disseminated histoplasmosis, rash is the result of skin damage by the pathogen. It is usually observed in 10% of HIV-infected patients. These may be erythematous patches, red papules and nodes stratum or necrotizing pustules, plaques, covered with vegetations; erythroderma, cellulitis. Most often, these are multiple red scaly papules on the trunk and arms, resembling parapsoriasis guttata. In adrenal glands damage, diffuse hyperpigmentation develops due to adrenal failure.

Regardless of the form of histoplasmosis, lesions are usually located on the face, trunk, extremities. Very often, the mucous membranes of the mouth, epiglottis, vestibule of nose are involved in the process.

Differential diagnosis is usually carried out with leishmaniasis, coccidioidomycosis, cryptococcosis, lymphomas.

To diagnose histoplasmosis, the following additional studies are performed: skin pathology; Gomory-Grohottu sections staining enables to reveal *Histoplasma capsulatum* and distinguish them from *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii*.

Microscopy. The pathogen can be detected in Giemsa stained smears from biopsy material, in sputum and bone marrow smears.

Inoculation. For inoculation, blood, urine, bone marrow, biopsy material from skin, mucosa, liver, lymph nodes, and lungs are used.

Defining *Histoplasma capsulatum* antigens. Determination of titer of *Histoplasma capsulatum* polysaccharide antigen in the serum of patients is used for diagnosis, evaluation of treatment outcomes and recurrence prediction.

Determination of antibodies to *Histoplasma capsulatum*. For detection of antibodies to *Histoplasma capsulatum* in the serum of patients, the method of immunodiffusion and complement fixation are used. The result is considered positive if in immunodiffusion precipitation lines with M and N antigens are formed and in complement fixation the antigens titer is more than 1:32.

For treatment, itraconazole 200 mg 2 times a day per os or fluconazole 800 mg/day per os for 2 weeks are used.

Secondary prophylaxis of histoplasmosis in HIV-infected patients is conducted by lifelong prescription of itraconazole (200 mg/day per os) or fluconazole (400 mg/day per os).

#### CRYPTOCOCCOSIS

Cryptococcosis is a disseminated fungal infection that starts with lung damage. From there, the causative agent hematogenously enters the meninges, and in some patients – the skin and mucous membranes. According to the scientific literature, in 10-15% of HIV-infected patients with cryptococcosis, skin lesions are observed [5].

Eruptions are polymorphic in nature; most often the face and scalp are affected. In less than 5% of patients, the oral mucosa is involved in the process.

Papules and nodes surrounded by erythema appear on the skin. Sometimes they burst with liquid mucus effusion. Eruptions in HIV-infected patients resemble molluscum contagiosum, acneiform, herpetiform rash in the form of panniculitis, vasculitis, subcutaneous abscess, folliculitis, papula vegetans, ulcers. On the buttocks, hips, lower limbs, nodes in subcutaneous adipose tissue appear and gradually increase in size. They merge to form extensive conglomerates of tightly-elastic consistency with clear boundaries. Occasionally, tissue softening develops and fistulous passages with the slim seropurulent discharge appear. In deeper tissue destruction, there are lethargic ulcers with granulation, purulent crusts that are easy bleeding when touched. The edges of ulcers are infiltrated and underlined.

Patients with HIV infection are usually characterized by disseminated cryptococcosis with fungemia, damage of the meninges, lungs, bone marrow, skin, mucous membranes of the urinary tract and genital organs, including the prostate gland. There are hepato- and splenomegaly [4].

The differential diagnosis is carried out with pyoderma, molluscum contagiosum, blastomycosis, histoplasmosis.

The clinical picture of cryptococcosis is confirmed by skin biopsy and culture. In smears from biopsies or scrapings from the lesions, treated with potassium hydroxide, *Cryptococcus neoformans* can be observed.

For inoculation, biopsy materials from skin or CSF are usually taken. If the pathogen is isolated from skin biopsy to evaluate the disease severity, it is necessary to investigate CSF, bone marrow, sputum, urine, prostate secretion. In HIV-positive patients, pathogen is cultured from the blood, sputum, bone marrow, urine.

As a result of pathomorphological studies of the skin, there may be two distinct histological patterns. In the first case, large concentrations of pathogens, surrounded by mucous, gelatinous capsule are observed. The inflammatory response is insignificant. In the second case, granulomatous inflammation is revealed: histiocytes, giant and lymphoid cells, fibroblasts, and sometimes necrosis. The number of agents in the focus of inflammation is much smaller. Mucicarmine binds to glycosaminoglycans and stains the fungal capsule in red that enables to distinguish *Cryptococcus neoformans* from *Blastomyces dermatitidis*.

Treatment of skin lesions in cryptococcosis is carried out with fluconazole 200-400 mg/day per os and itraconazole 400 mg/day per os. Secondary prevention of cryptococcosis in HIV infection is limited to lifelong prescription of fluconazole (200-400 mg/day per os) or itraconazole (200-400 mg/day per os).

SPOROTRICHOSIS (synonym – Schenck's disease)

The causative agent of the disease is a dimorphic fungus *Sporothrix schenckii* that lives in the soil, on plant leaves and organic waste. In the tissues it is found in the form of oval or cigar-shaped yeast cells, which are called shuttles [1,4].

Men get sick more often, especially with disseminated sporotrichosis. Most commonly, infection occurs when the skin is damaged by spines, thorns, splinters – deep enough for the pathogen to enter the subcutaneous tissue. Getting into the subcutaneous tissue, *Sporothrix schenckii* multiplies and spreads gradually through the draining lymph vessel. Along this vessel, there are secondary lesions. More rare infection mechanisms are inhalation, ingestion and aspiration of infected material, leading to visceral sporotrichosis. Hematogenous dissemination of the pathogen from the skin or pulmonary lesions is possible.

The incubation period is an average of three weeks after injury, but may be from 3 days to 12 weeks. Skin lesions are characteristic for the disease. In the place of pathogen permeation, an ulcerated node appears, subsequently accompanied by lymphangitis and regional lymphadenitis. In patients with AIDS, the infection spreads hematogenously from the primary lesion (cutaneous or pulmonary), and disseminated sporotrichosis occurs. Cutaneous manifestations of sporotrichosis may have further symptoms [3].

In 40% of cases, after a few weeks there is a pustule or a node in the site of injury which is soldered to surrounding tissues and ulcerates. The surrounding skin becomes pink or purple. Sporotrichosis chancre is formed, which is a painless ulcer on a dense base with jagged and underlined edges. Most often, sporotrichosis chancre is localized on the dorsum of the hand or finger. In 60% of cases, the spread of infection occurs from the primary tumor (chancre) in the lymphatic vessels. Lymphangitis develops: a dense thick fibrotic fold with multiple nodes along the draining lymphatic vessels (lymphatic sporotrichosis). Regional lymph nodes are enlarged and inflamed.

In cutaneous sporotrichosis, in children usually on the face, and in adults on the hands, sores covered with crusts develop; plaques with warty surface erupt; foci resembling ecthyma and pyoderma gangrenosum appear; papules and plaques on infiltrated base are observed. In disseminated sporotrichosis, generalized rash develops, with the exception of the palms and soles.

Among other organs, the lungs and joints are most commonly affected. Wrist, elbow, ankle, knee joints increase in volume and become painful, often even before the appearance of rash.

The differential diagnosis of sporotrichosis chancre is carried out with skin tuberculosis, infections caused by atypical mycobacteria, tularemia, primary syphilis.

Cutaneous sporotrichosis should be differentiated from pyoderma, foreign body granuloma, dermatophytes, North American blastomycosis, chromomycosis, leishmaniasis.

For diagnosis, microscopic, cultural and histological studies are used. An additional study method is taking smears. After node biopsy (ulcer), the glass slide is applied to the inside of the surface of the biopsy material. The preparation is then treated with potassium hydroxide. Material for smear is taken from crusted lesions. Then smear is stained by Gram. In disseminated sporotrichosis in AIDS patients, cigar-shaped cells are observed in the smear.

The histological study of biopsy materials is determined by granulomatous inflammation, Langhans giant cells, microabscesses. As a rule, one can identify the pathogen (cigar-shaped cell with a diameter of 1-3 mm and a length of 3-10 microns) only in immunocompromised patients.

Biopsy material is also used for inoculation. Growth of the fungus colonies begins within a few days.

Serological tests are usually uninformative.

Thus, the diagnosis of sporotrichosis is confirmed by clinical and inoculation data.

Treatment.

Self-healing of sporotrichosis is uncharacteristic. Itraconazole at 200-600 mg/day is prescribed. The medication is especially effective in lesions of the skin and lymph vessels. It is less effective in the damage of the bones, joints and lungs. Reserve medications are fluconazole 200-400 mg/day, ketoconazole 400-800 mg/day. In disseminated sporotrichosis, with the damage of the lungs, intravenous amphotericin is used.

After completing the course of treatment, relapses often occur. Disseminated sporotrichosis in HIV-infected patients defies treatment and therefore requires lifelong prescription of medications.

**NORTH AMERICAN BLASTOMYCOSIS.**

North American blastomycosis is a deep mycosis that begins with lung disease. Hematogenous dissemination of infection leads to skin lesions and damage to other organs.

Causative agent is *Blastomyces dermatitidis*.

Infection usually occurs through airborne droplets, occasional contact, when the skin is damaged. Risk factor is HIV infection at the CD4 cell count below 200 mcl.

Primary pulmonary infection is usually asymptomatic; it rarely resembles flu or pneumonia. It manifests itself on the skin in the form of polymorphic exudative erythema nodosum, as a result of an allergic reaction to the permeation of *Blastomyces dermatitidis*. Most often, the penetration of the pathogen into the body through the lungs in a short time leads to the generalization of mycosis. In generalized form, skin rash that occurs simultaneously with the damage to visceral organs and deep tissues is often observed. In disseminated form, the disease is presented by nodes occurring in the skin depth. Depending on the evolutionary changes of these nodes, the disease may resemble lupus (pseudolupus) or, less often, with neoplasms (pseudoeplithelioma). In similarity with the latter, painful ulcers on the skin appear that are formed at the burst of the inflamed sites. The edges of the sores are edematous, erythematous and dense [1,4,5].

The form which resembles lupus is characterized by the formation of subcutaneous nodules, over which there are many small pustules. Subsequently, there are plaques with a warty surface, encrusted with clear winding boundaries. If the crust is slightly raised, fine drops of pus appear from under it, in the area of marked vegetation at the focus periphery. Peripheral growth in one direction leads to the fact that the center resembles a half or three-quarters moon. Healing starts from the center. The result is an atrophic scar, resembling a map. The form of the rash is irregular. Localization is usually symmetrical on trunk, rarely – on the face, hands, forearms. In half of patients, there are multiple foci.

Infection with blastomycosis is also possible directly through the skin. In the contact infection, the focus is localized at the site of the pathogen permeation. Primary

cutaneous form usually occurs on exposed skin of the face, arms, legs. The disease begins with the appearance of small, somewhat pointed red papules, painless and slightly itchy. During the first days, a papule turns into a pustule. Subsequently, the skin develops rash, similar to the eruptions in disseminated infection. Due to autoinoculation around the main focus in the area of scratching, new rash often arises in the form of areola of reddish-purple vegetation. In 25% of patients, mucosa of the mouth and nose is affected. The damage to the larynx is possible.

Only primary skin infection is characterized by the increase in regional lymph nodes.

The differential diagnosis is carried out with mycosis fungoides (tumoral stage), warty skin tuberculosis, actinomycosis, nocardiosis, mycetoma, tertiary syphilis, leprosy [4].

For confirmation of the diagnosis, preparations microscopy, the culture and pathological examination are performed. The materials for laboratory research are pus, mucus, scrapings from under the edge of ulcers, punctate of softened lymph nodes. The staining of smears is conducted via Romanovsky-Giemsa method. For diagnosis, revealing the large yeast cells with a diameter from 10-30 to 60 microns with multiple budding, very characteristic of the pathogen, is of particular importance.

For cultures, wort agar and Sabouraud's medium are used. The features of pathological studies in deep abscessed nodes gain diagnostic value, because it is most often possible to detect in them specific tissue forms of the pathogen, to receive the culture of the content from nonopened foci. Diffuse infiltrate is composed of mononuclear cells, plasma cells, mast cells, polynuclear neu-

trophils and eosinophils, forming abscesses, clusters of epithelioid and giant cells resembling tubercular follicles, but without signs of necrosis. In microabscesses of dermis, with the help of silvering or PAS reaction, multiplying cells with thick walls are revealed, connected by a wide cross-connection. Mucicarmine staining of sections enables to distinguish *Blastomyces dermatitidis* from *Cryptococcus neoformans*.

In the blood, *Blastomyces dermatitidis* antigens are present, but serological diagnosis is not always reliable. Skin tests have not yet been developed.

For treatment, antifungals are used: itraconazole from 200 to 400 mg/day for at least 2 months.

Reserve medication is ketoconazole at a dose of 800 mg/day.

Treatment of deep mucoses in HIV/AIDS infection is quite difficult and requires the continuous lifelong use of antifungal medications.

### References

1. Dashchuk A.M. VICH/SPIID-infektsiya/A.M. Dashchuk, L.I. Chernikova. – KH.: «S.A.M.». – 2015. – 246 s.
2. Dashchuk A.M. Klinicheskaya dermatovenerologiya / A.M. Dashchuk, L.O. Kutsevliak, O.M. Karaban. – KH.: «S.A.M.». – 2015. – 769 s.
3. Dermatologiya i venerologiya/Pod red. prof. V.I. Stepanenko. – Kiyev: KIM, 2012. – 904 s.
4. Dermatologiya po T.Fitspatriku. Atlas-spravochnik/Vul'f K., Dzhonson R. Syurmond D. // Vtoroye russkoye izdaniye. Per. s angl. – M.: Praktika, 2007 – S. 1248.
5. Kozhnyye bolezni. Diagnostika i lecheniye/P. Khebif. – M., 2007. – 672 s.

*Матеріал надійшов до редакції 03.10.2016*

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Конопкіна Л.І., Ботвінікова Л.А., Крихтіна М.А.

УДК 616.24-007.272-036.1/616:12/14-08

### СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ РИЗИК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ\*

Конопкіна Л.І., Ботвінікова Л.А., Крихтіна М.А.

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

*Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) имеет много общих факторов риска (ФР) и патогенетических механизмов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ (прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС))). Среди самых распространенных общих ФР – курение, возраст, низкая физическая активность, обусловленная дыхательной недостаточностью, нерациональное питание, ухудшение экологической ситуации. Целью нашего исследования было оценить степень суммарного ССР у больных на ХОЗЛ тяжелого течения для прогнозирования развития у них сердечно-сосудистых катастроф, а также обосновать пути коррекции суммарного ССР для каждого из больных. Нами было обследовано 29 мужчин с ХОЗЛ тяжелого течения в стабильную фазу патологического процесса. Для определения степени суммарного ССР у каждого больного определялись демографические показатели (возраст, пол), отношение к табакокурению (курильщик/не курильщик), уровень систолического АД, а также уровень общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови (ммоль/л). Полученные результаты в целом показали, что оценка суммарного ССР у больных ХОЗЛ имеет ключевое значение при выборе профилактической стратегии, направленной на преодоление конкретной критической ситуации, включая оптимизацию питания, повышение активности, а также назначение адекватной антигипертензивной и гиполипидемической терапии.*

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) на сьогодні є однією із п'яти хвороб, що характеризуються найвищими показниками смертності. Важливою причиною останньої є серцево-судинні події [6].

ХОЗЛ має багато спільних із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) як факторів ризику (ФР), так і патогенетичних механізмів. По-перше, ХОЗЛ характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів, основною причиною якого є тютюнопаління; до того ж тютюнопаління є ФР розвитку й ССЗ [2, 10, 11]. Крім того, у багатьох хворих на ХОЗЛ є й інші ФР розвитку ССЗ (перш за все ішемічної хвороби серця (ІХС)): вік, низька фізична активність, що обумовлена дихальною недостатністю, нерациональне харчування, погіршення екологічної ситуації. По-друге, зв'язок ХОЗЛ та ССЗ реалізується через цілу низку патогенетичних механізмів, серед яких чи не найголовнішим є системне запалення [1, 4, 9].

Саме від наявності супутньої кардіальної патології, а також ступеня виразності функціональних і/або

морфологічних порушень, дуже часто залежить прогноз у хворих на ХОЗЛ [3, 11].

Розробка та впровадження профілактичних заходів, направлених на зниження ризику розвитку ССЗ у хворих на ХОЗЛ, є одним з пріоритетних напрямів сучасної медицини [6]. Вирішення цієї задачі неможливе без визначення групи сумарного серцево-судинного ризику (ССР), до якої відноситься пацієнт.

Для оцінки сумарного ризику смертельного ССЗ протягом найближчих 10 років була розроблена європейська шкала SCORE (Systemic COronary Risk Evaluation). Ця модель зручна у застосуванні, оскільки, по-перше, визначення ФР, що можуть бути модифікованими (вони ж і враховуються шкалою), не потребує значних економічних витрат, а, по-друге, за допомогою цієї шкали можна прогнозувати можливий ризик розвитку смертельних випадків усіх захворювань, пов'язаних з атеросклерозом [8].

Метою нашого дослідження було оцінити ступінь сумарного ССР у хворих на ХОЗЛ важкого перебігу для прогнозування розвитку у них серцево-судинних

\* Цитування при атестації кадрів: Конопкіна Л.І., Ботвінікова Л.А., Крихтіна М.А. Серцево-судинний ризик у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Проблеми екології і медицини. – 2016. – Т. 20, № 1-2. – С. 37–39.



катастроф, а також обґрунтувати шляхи корекції сумарного ССР для кожного із хворих.

### Матеріали і методи дослідження

Нами було обстежено 29 чоловіків, хворих на ХОЗЛ тяжкого перебігу у стабільну фазу патологічного процесу (середній вік – 65,4±2,6 року). За відношенням до тютюнопаління хворі розподілились наступним чином: 28 (96,6%) із них були «активними курцями» у минулому або на теперішній час, тривалість куріння склала 36,4±3,9 року, індекс «пачка/рік» – 38,8±2,5; один (3,4%) хворий ніколи не курив.

Були проведені загальноклінічні методи фізикального обстеження хворих з обов'язковим вимірюванням артеріального тиску (АТ).

Для визначення виразності вентиляційних порушень та верифікації діагнозу ХОЗЛ виконувалась спірометрія з розрахунком об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), життєвої ємності легень (ЖЄЛ) та співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ЖЄЛ до і після проведення фармакологічної проби з короткодійним бронходилататором (400 мкг салбутамолу через спейсер). Діагноз ХОЗЛ формулювався згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року. Усі пацієнти отримували адекватну медикаментозну терапію (інгальційні глюкокортикостероїди та бронходилататори).

Критеріями включення хворих у дослідження були: верифіковане ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub><80% належної величини; ОФВ<sub>1</sub>/ЖЄЛ<0,7) та згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями виключення були: хронічна серцева недостатність III або IV функціонального класу, наявність онкологічних захворювань в анамнезі або на теперішній час, термінальна ниркова або печінкова недостатність, супутня бронхіальна астма, туберкульоз легенів.

Для визначення ступеня сумарного ССР у кожного хворого визначались демографічні показники (вік, стать), відношення до тютюнопаління (курець/не курець), рівень систолічного АТ, а також рівень загального холестерину (ЗХС) у сироватці крові (ммоль/л). Застосовувались наступні запропоновані градації ступенів ССР [8]:

- дуже високий ССР: доведений атеросклероз будь-якої локалізації; цукровий діабет II або I типу з ураженням органів-мішеней (мікроальбумінурія); хронічна хвороба нирок (швидкість клубочкової фільтрації – менша за 60 мл/хв./1,73м<sup>2</sup>); ризик SCORE, визначений за калькулятором, – вищий за 10% (цифра відображає ймовірність смертельної події від ССЗ протягом найближчих 10 років, виражену у відсотках);

- високий ССР: встановлений діагноз будь-якого ССЗ, наявність цукрового діабету I чи II типу, суттєве підвищення рівнів окремих ФР (гіпертензія високого ступеня (АТ, вищий за 180/110 мм рт. ст.), сімейна дисліпідемія тощо), рівень ЗХС крові, вищий за 8,0 ммоль/л; ризик SCORE – вищий за 5, але нижчий за 10%;

- помірний ССР: ризик SCORE – вищий за 1, але нижчий за 5%;

- низький ССР: ризик SCORE – 1% і нижче.

Слід враховувати, що рівень сумарного ССР може ще підвищуватись при ознаках субклінічного атеросклерозу (наприклад, за даними УЗД сонних артерій), при ожирінні, гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (за даними ЕКГ або ЕхоКГ), ранньому розвитку ССЗ у ближніх родичів, зниженні рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності, підвищенні рівнів тригліцеридів або маркерів системного запалення (С-реактивного проте-

їну, фібриногену), порушенні толерантності до глюкози та малорухливому способі життя.

Статистична обробка отриманих нами даних проводилась за допомогою програми «STATISTICA 6.1».

### Результати та їх обговорення

Усі обстежені нами хворі мали досить тяжку бронхіальну обструкцію: рівень ОФВ<sub>1</sub> у постпробі становив 45,9±2,19% належної величини, співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ЖЄЛ – 0,47±0,12.

У залежності від індивідуально для кожного хворого розрахованого значення сумарного ССР за калькулятором SCORE обстежені були віднесені до однієї з категорій (табл. 1).

Таблиця 1  
Розподіл обстежених хворих на ХОЗЛ за ступенем ССР

| № з/п | Ступінь ССР  | Кількість хворих, абс. (%) |
|-------|--------------|----------------------------|
| 1.    | Дуже високий | 20 (69,0)                  |
| 2.    | Високий      | 9 (31,0)                   |
| 3.    | Помірний     | –                          |
| 4.    | Низький      | –                          |

Аналіз показав, що жоден з хворих не був віднесений ані до категорії помірнього ССР, ані, тим паче, до категорії низького ССР.

До категорії високого ССР увійшли обстежені хворі на ХОЗЛ тяжкого перебігу, у яких показник ризику SCORE мав індивідуальні коливання від 5,53 до 10,0%. Причому, за індивідуальним аналізом, це були особи віком від 57 до 64 років (середній вік цієї категорії хворих склав 58,6±1,19 року); усі пацієнти були курцями в минулому або на теперішній час; двоє з них (22,2%) мали гіпертонічну хворобу (втім, оскільки отримували адекватну медикаментозну терапію, мали нормальний рівень АТ), решта осіб (77,8%) не мала підвищених цифр систолічного АТ; рівень ЗХС у сироватці крові хворих коливався від 2,80 до 7,76 ммоль/л (у п'яти осіб він був нижчим за 5,17 ммоль/л, тобто мав нормальні референтні значення, а у чотирьох – вищим за 5,17 ммоль/л, тобто був помірно високим або високим). Отже, для такої когорти хворих на ХОЗЛ існує лише два шляхи до зниження ступеня ССР – або нормалізація рівня систолічного АТ (якщо є така проблема), або зниження рівня ЗХС крові (бажано було б впливати на обидва параметри), адже ані на вік, ані на існуючий довготривалий фактор тютюнопаління вплинути вже неможливо.

Стосовно категорії дуже високого ССР ситуація була ще складнішою. Троє хворих (15,0%) в анамнезі вже мали інфаркт міокарду з доведеним атеросклерозом коронарних судин, один (5,0%) пацієнт мав цукровий діабет II типу з ознаками мікроальбумінурії, ще у одного (5,0%) хворого був доведений атеросклероз сонних артерій на тлі сироваткового рівня ЗХС, який становив 8,1 ммоль/л. Отже, усі вищезазначені пацієнти одразу ж були віднесені до найтяжчої категорії стосовно сумарного ССР, і для них додатковий розрахунок SCORE вже не потребувався. Решта 15 (75,0%) хворих, що увійшли до когорти дуже високого ССР, по-перше, були віком від 65 до 78 років (сам по собі вік понад 65 років уже є «проблематичним», отже калькулятор SCORE на таку вікову категорію пацієнтів навіть не розрахований); по-друге, усі вони були курцями з високим індексом пачка/рік; по-третє, 12 з них (80,0%) мали високі рівні ЗХС крові (хоча показники були й нижчими за 8,0 ммоль/л, втім вищими за 5,5 ммоль/л), а 13 (86,7%) – ще й підвищені цифри систолі-

чного АТ з ознаками гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та ожиріння I або II стадії. Таким чином, аби «спуститись» хоча б на одну сходинку (з «дуже високого» рівня сумарного ССР на просто «високий»), для кожного з цих хворих потрібно розробляти індивідуальну програму, направлену на подолання конкретної критичної ситуації, включаючи оптимізацію харчування, підвищення активності, а також призначення адекватної антигіпертензивної та/або гіполіпідемічної терапії.

Отримані результати в цілому показали, що оцінка сумарного ССР має ключове значення для вибору профілактичної стратегії та конкретних дій у хворих на ХОЗЛ, які мають поєднання декількох ФР. Модифікація ФР особливо буде необхідною для пацієнтів з високим або дуже високим висхідним рівнем сумарного ССР.

### Висновки

1. Хворі на ХОЗЛ тяжкого перебігу в цілому по групі відносяться до осіб з досить високим ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій;

2. У загальній структурі хворих на ХОЗЛ тяжкого перебігу дуже високий сумарний ССР сягає майже 70%, високий – 30%; можна припустити, що помірний та низький сумарний ССР у цієї категорії хворих зустрічається надзвичайно рідко;

3. Ведення хворих на ХОЗЛ тяжкого перебігу потребує дій, направлених на корекцію ФР, які ще можна модифікувати: зниження ваги, відмову від тютюнопаління, підвищення фізичної активності, контроль АТ та показників ліпідограми.

### Література.

1. Авдеев, С. Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5–13.
2. Горелик, Л. П. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких при сочетании с ишемической болезнью

- сердца / Л. П. Горелик, Е. Н. Калманова, З. Р. Айсанов // Пульмонология. – 2010. – № 1. – С. 100–105.
3. Зарубина, Е. Г. Влияние метаболического синдрома на скорость формирования ИБС у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е. Г. Зарубина, Ю. Л. Карпечкина, И. О. Прохоренко // Вестник медицинского института РЕАВИЗ. – 2011. – № 1. – С. 27–33.
4. Каньовська, Л. В. Роль окремих патогенетичних механізмів в формуванні коморбідного перебігу хронічних обструктивних захворювань легень та ішемічної хвороби серця / Л. В. Каньовська, О. В. Каушанська, І. В. Трефаненко и др. // Young Scientist. – № 5 (20). – Part 4. – May, 2015. – С. 23–25.
5. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження та впровадження медикотехнологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» / Київ, 2013. – 146 с.
6. Фещенко, Ю. И. Глобальная стратегия диагностики, лечения, профилактики ХОЗЛ: что нового в 2013 году? / Ю. И. Фещенко // Здоров'я України. – 2013. – № 17 (318). – С. 45–46.
7. Akpınar, E. E. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients / E. E. Akpınar, S. Akpınar, S. Ertek [et al.] // Tuberk. Toraks. – 2012. – № 60 (3). – P. 230–237.
8. Conroy, R.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R. M. Conroy, K. Pyörälä, A. P. Fitzgerald [et al.] // Eur. Heart J. – 2003 – P. 987–1003.
9. Morimoto, N. T. Chronic obstructive pulmonary disease – an independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease / N. T. Morimoto, Y. Furukawa // Int. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 10. – P. 1006–1013.
10. Park, S. K. Metabolic syndrome and associated factors in people with chronic obstructive pulmonary disease / S. K. Park, J. L. Larson // West J. Nurs. Res. – 2014. – № 36 (5). – P. 620–642.
11. Van Eeden, S. The Relationship between Lung Inflammation and Cardiovascular Disease/ S. Van Eeden, J. Leipsic, D. D. Sin // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 186. – № 1. – P. 11–16.

## ENGLISH VERSION: CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE\*

Konopkina L.I., Botvinikova L.A., Krykhtina M.A.

State Establishment «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Public Health of Ukraine», Dnipropetrovsk

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has many risk factors (RF) and pathogenetic mechanisms that are common with cardiovascular diseases (CVD), especially coronary heart disease (CHD). Among the most widespread shared risk factors are smoking, age and physical inactivity caused by respiratory failure, poor nutrition, and environmental deterioration. The aim of our study was to assess the degree of total cardiovascular risk (CVR) in patients with COPD of severe course for prediction of their cardiovascular events and justify the ways of total CVR correction for each of patients. We observed 29 men with the severe course of COPD in stable phase of the pathological process. In order to identify the extent of total CVR, we determined the demographic parameters for each patient (age, gender), attitude to smoking (smoker / non-smoker), systolic blood pressure and total cholesterol (TC) levels (mmol/l). The results generally showed that the estimate of total CVR in patients with COPD is crucial when choosing the prevention strategy aimed at overcoming a particular emergency, including the optimization of nutrition, increased activity, as well as the prescription of adequate antihypertensive and lipid-lowering therapy.*

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases, risk factors

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is currently one of five diseases that are characterized by

the highest death rate. Cardiovascular events constitute an important reason thereof [6].

\* To cite this English version: L.I. Konopkina, L.A. Botvinikova, M.A. Krykhtina. Cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Problemy ekologiyi ta medytsyny. - 2016. - Vol 20, № 1-2. - P. 39–41.

COPD has many risk factors (RF) and pathogenetic mechanisms, common with cardiovascular diseases (CVD). Firstly, COPD is characterized by chronic inflammation of the airways, which is caused mainly by smoking; besides, smoking is a RF in the development of CVD as well [2, 10, 11]. In addition, many patients with COPD have other RF of CVD development (especially coronary heart disease (CHD)): age, physical inactivity that is caused by respiratory failure, poor nutrition, and environmental deterioration. Secondly, the relationship between COPD and CVD is realized through a number of pathogenic mechanisms, among which the systemic inflammation is the most important [1, 4, 9].

The prognosis for patients with COPD largely depends on the presence of concomitant cardiac pathology, and the degree of severity of functional and / or morphological disorders [3, 11].

Development and implementation of preventive measures to reduce the risk of CVD in patients with COPD is one of the priorities for modern medicine [6]. The solution to this problem is impossible without determination of total cardiovascular risk (CVR), to which the patient is attributed.

To assess the total risk of fatal cardiovascular disease, the European scale SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) has been developed over the past 10 years. This model is easy to use because, firstly, the definition of RF, which can be modified (they are taken into account by the scale), does not require significant economic costs, and, secondly, by means of this scale one can predict the possible risk of deaths and diseases associated with atherosclerosis [8].

The aim of our study was to assess the total CVR in patients with COPD of severe course for predicting the development of cardiovascular accidents, as well as the ways to justify the correction of total CVR for each patient.

**Materials and methods**

We examined 29 men with severe course of COPD in stable phase of pathological process (average age - 65.4 ± 2.6 years). In relation to smoking, patients were distributed as follows: 28 (96.6%) of them were "active smokers" in the past or at present, duration of smoking was 36.4 ± 3.9 years, the index "pack / year" - 38.8 ± 2.5; one (3.4%) patient had never smoked.

General clinical methods of physical examination were conducted with mandatory measurement of blood pressure (BP).

To determine the severity of ventilation disorders and verification of COPD diagnosis, spirometry was conducted with the calculation of forced expiratory volume in the first second (FEV1), vital capacity (VC) and the ratio of FEV1 / FVC before and after pharmacological tests with short-term bronchodilator (salbutamol 400 mcg through spacer). The diagnosis of COPD was made according to the order of Ministry of Public Health of Ukraine No. 555 as of 27.06.2013. All patients received adequate medical therapy (inhaled corticosteroids and bronchodilators).

The criteria for inclusion of patients in the study were: verified COPD (FEV1<80% of the appropriate volume, FEV1 / FVC <0.7) and patient's consent to participate in the study. Exclusion criteria were: chronic heart failure III or IV functional class, presence of cancer in the case history or at present, terminal renal or hepatic insufficiency, concomitant asthma, and pulmonary tuberculosis.

To determine the degree of total CVR, demographic indicators (age, gender), attitude to smoking (smoker / non-smoker), systolic blood pressure and total cholesterol in the blood serum (mmol / l) were determined for each patient. We used the following proposed gradation levels of CVR [8]:

1) very high CVR: proven atherosclerosis of any location; diabetes type I or II with target organ damage (microalbuminuria); chronic kidney disease (glomerular filtration rate - less than 60 ml/min/1.73m2); SCORE risk, determined by the calculator - higher than 10% (the figure reflects the probability of fatal CVD events over the next 10 years, expressed as a percentage);

2) high CVR: diagnosis of any cardiovascular disease, diabetes type II or I, significantly increased levels of certain RF (hypertension of high degree (BP higher than 180/110 Hg.mm), familial dyslipidemia, etc.), total cholesterol level in the blood higher than 8.0 mmol / l; SCORE risk - higher than 5, but lower than 10%;

3) moderate CVR: SCORE risk - higher than 1, but lower than 5%;

4) low CVR: SCORE risk - 1% or less.

It is necessary to take into account that the level of total CVR may still rise with signs of subclinical atherosclerosis (e.g., ultrasound of the carotid arteries), obesity, left ventricular hypertrophy (electrocardiogram or echocardiography), early development of CVD in immediate relatives, lowered LDL cholesterol, increased levels of triglycerides or markers of systemic inflammation (C-reactive protein, fibrinogen), impaired glucose tolerance and sedentary lifestyle.

Statistical analysis of our data was performed using «STATISTICA 6.1».

**Results and discussion**

All examined patient had rather severe bronchial obstruction, FEV1 level in post-test was 45.9 ± 2.19% of appropriate volume, ratio of FEV1 / FVC - 0.47 ± 0.12.

Depending individually on the cumulative value of CVR calculated by SCORE, the examined patients were attributed to one of the categories (Table 1).

The analysis showed that none of the patients have been classified or categorized as moderate CVR, let alone in the category of low CVR.

*Table 1  
Distribution of patients with COPD by CVR degree*

| No. | CVR degree | Number of patients, abs. (%) |
|-----|------------|------------------------------|
| 1.  | Very high  | 20 (69.0)                    |
| 2.  | High       | 9 (31.0)                     |
| 3.  | Moderate   | -                            |
| 4.  | Low        | -                            |

The category of high CVR included examined patients with COPD of severe course, in which SCORE risk had individual variations from 5.53 to 10.0%. Moreover, by individual analysis, they were people aged from 57 to 64 (average age of patients was 58.6 ± 1.19). All patients were smokers in the past or at present; two of them (22.2%) had hypertension (however, they received adequate medical treatment, and therefore had normal blood pressure), other patients (77.8%) had increased systolic blood pressure; the level of total cholesterol in the blood serum of patients ranged from 2.80 to 7.76 mmol / l (in five patients it was lower than 5.17 mmol / l, i.e., had normal reference values, and in four patients - it was

higher than 5.17 mmol / l, i.e., moderately high or high). Thus, for such a cohort of patients with COPD, there are only two ways to reduce CVR degree - either normalization of systolic blood pressure (if there is a problem) or lowering the total blood cholesterol (it would be preferable to influence both options), because neither age, nor the existing long-term factor of smoking can be influenced.

Regarding the category of very high CVR, the situation was even more complicated. Three patients (15.0%) have had the history of myocardial infarction with proven coronary artery atherosclerosis, one (5.0%) patient had type II diabetes with evidence of microalbuminuria, one (5.0%) patient had atherosclerosis of carotid arteries against the background of total cholesterol serum level of 8.1 mmol / l. Consequently, all patients mentioned above were classified as the severest category in relation to the total CVR, and additional SCORE calculation was not needed. The remaining 15 (75.0%) patients that were included in the cohort of very high CVR, firstly, were aged from 65 to 78 (the age over 65 as such is "problematic", thus SCORE calculator to the patients of this age was not applied); secondly, all of them were classified as having a high pack / year index; thirdly, 12 of them (80.0%) had high levels of total blood cholesterol (although the figures were lower than 8.0 mmol / l, but higher than 5.5 mmol / l), and 13 (86.7%) - even higher parameters of systolic blood pressure with evidence of left ventricular hypertrophy and obesity stage I or II. Thus, in order to "go down" at least one step (from "very high" level of total CVR to the "high" one) for each of these patients it is needed to develop a customized program aimed at overcoming the specific critical situations, including optimizing the nutrition, increased activity and prescription of adequate anti-hypertensive and / or lipid-lowering therapy.

In general, the obtained results showed that the calculation of total CVR is the key to choosing preventive strategies and specific actions in COPD patients who have the combination of several RF. Modification of the RF will be especially necessary for patients with high or very high levels of total CVR.

#### **Conclusions:**

1) COPD patients with severe course in general are attributed to people with relatively high risk of adverse cardiovascular events;

2) in patients with COPD with severe course, the very high overall CVR is nearly 70%, high - 30%; which suggests that moderate and low overall CVR in these patients is extremely rare;

3) management of patients with COPD of severe course requires actions aimed at correcting the RF, which can still be modified, weight loss, smoking cessation, increased physical activity, blood pressure control and lipidogram indicators.

#### **References**

1. Avdeyev, S. N. KHOBL i serdechno-sosudistyye zabolvaniya: mekhanizmy assotsiatsii / S. N. Avdeyev, G.

Ye. Baymakanova // Pul'monologiya. – 2008. – № 1. – S. 5–13.

2. Gorelik, L. P. Funktsional'no-strukturnyye izmeneniya serdtsa pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh pri sochetanii s ishemicheskoy boleznyu serdtsa / L. P. Gorelik, Ye. N. Kalmanova, Z. R. Aysanov // Pul'monologiya. – 2010. – № 1. – S. 100–105.

3. Zarubina, Ye. G. Vliyaniye metabolicheskogo sindroma na skorost' formirovaniya IBS u patsiyentov s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh / Ye. G. Zarubina, YU. L. Karpechkina, I. O. Prokhorenko // Vestnik meditsinskogo instituta REAVIZ. – 2011. – № 1. – S. 27–33.

4. Avdeev SN COPD and cardiovascular disease: mechanisms of association / SN Avdeyev, GE Baymakanova // Pulmonology. - 2008. - № 1. - S. 5-13.

5. Gorelik, LP Functional and structural changes of the heart in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with ischemic heart disease / LP Gorelik, EN Kalmanova, ZR Aysanov // Pulmonology. - 2010. - № 1. - S. 100-105.

6. Zarubin, EG Effect of metabolic syndrome on the rate of formation of coronary artery disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease / EG Zarubin, YL Karpechkina, Prokhorenko IO // Bulletin of Medical Institute REAVIZ. - 2011. - № 1. - S. 27-33.

7. Kanovska, L. V. Rol okremykh patohenetychnykh mekhanizmiv v formuvanni komorbidnoho perebihu khronichnykh obstruktyvnykh zakhvoryuvan lehen ta ishemichnoyi khvoroby serdtsya / L. V. Kanovska, O. V. Kaushanska, I. V. Trefanenko y dr. // Young Scientist. – № 5 (20). – Rart 4. – May, 2015. – S. 23–25.

8. Nakaz MOZ Ukrainy № 555 vid 27.06.2013 r. «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medykoktehnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomohy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni lehen» / Kyiv, 2013. – 146 s.

9. Feshchenko, YU. I. Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya, profilaktiki KHOZL: chto novogo v 2013 godu? / YU. I. Feshchenko // Zdorov'ya Ukraïni. – 2013. – № 17 (318). – S. 45–46.

10. Akpinar, E. E. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients / E. E. Akpinar, S. Akpinar, S. Ertek [et al.] // Tuberk. Toraks. – 2012. – № 60 (3). – P. 230–237.

11. Conroy, R.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europa: the SCORE project / R. M. Conroy, K. Pyorala, A. P. Fitzgerald [et al.] // Eur. Heart J. – 2003 – P. 987–1003.

12. Morimoto, N. T. Chronic obstructive pulmonary disease – an independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease / N. T. Morimoto, Y. Furukawa // Int. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 10. – P. 1006–1013.

13. Park, S. K. Metabolic syndrome and associated factors in people with chronic obstructive pulmonary disease / S. K. Park, J. L. Larson // West J. Nurs. Res. – 2014. – № 36 (5). – P. 620–642.

14. Van Eeden, S. The Relationship between Lung Inflammation and Cardiovascular Disease/ S. Van Eeden, J. Leipsic, D. D. Sin // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 186. – № 1. – P. 11–16.

*Матеріал надійшов до редакції 3.10.2016*

## 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 А4 (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 СІ, 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 висоякісними. 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 рецензуються 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 досліджах. 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 (I, 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.