



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 4 (77), 2017

Експериментальна і клінічна медицина

Науково-практичний журнал
Періодичність видання – 4 рази на рік
Заснований у вересні 1998 р.

**Засновник, редакція та видавець –
Харківський національний
медичний університет**

Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16434-4905ПР від 21.01.10
Журнал віднесено до наукових фахових
видань України в галузі медичних наук
(додаток 10 до наказу Міністерства освіти
і науки України від 12.05.15 № 528)

Редактор *В.М. Ходоревська*
Комп'ютерне верстання *Л.К. Сокол*

Адреса редакції та видавця:
61022, Харків, просп. Науки, 4
Тел. (+38057) 707-73-00
e-mail: ekm.msz.kharkiv@ukr.net

Свідоцтво про внесення до Державного
реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 3242 від 18.07.08 р.

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 12 від 21.12.17)

Підписано до друку 22.12.17
Ум. друк. арк. 7,12
Обл.-вид. арк. 9,25
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 18-33579

Надруковано у редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

Заступники головного редактора:
В.А. Капустник, О.М. Ковальова, В.О. Сипливий

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

*В.І. Жуков, Г.М. Кожина,
В.М. Козько, В.О. Коробчанський,
І.А. Криворучко, В.А. Огнєв,
Ю.С. Паращук, Є.М. Рябоконт,
Г.С. Сенаторова, І.А. Тарабан,
Т.В. Фролова*

Редакційна рада

*Н.М. Андон'єва (Харків), О.Я. Бабак (Харків),
П.А. Бездітко (Харків), О.М. Біловол (Харків),
В.В. Бойко (Харків), Джєнс П. Бонд (Копенгаген, Данія),
Ірина Бьоккельман (Німеччина)
В.О. Вишневецький (Москва, РФ), П.В. Волошин (Харків),
О.Я. Гречаніна (Харків), І.Я. Григорова (Харків),
Ю.В. Думанський (Донецьк–Красний Лиман)
Д.І. Заболотний (Харків), Н.І. Жернакова (Белгород, РФ),
М.О. Колесник (Київ), М.О. Корже (Харків),
І.Ф. Костюк (Харків), В.В. Лазоришинець (Київ),
В.І. Лупальцов (Харків), В.Д. Марковський (Харків),
В.В. Мінухін (Харків), М.І. Пилипенко (Харків),
Г.П. Рузін (Харків), А.М. Сердюк (Київ),
Данієла Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія)
А.О. Терещенко (Харків), Ю.І. Феценко (Київ)*

Видання індексується в Google Scholar

Електронні копії статей, що публікуються, надсилаються до Національної бібліотеки
ім. В. Вернадського для відкритого доступу в режимі online.

Реферати статей публікуються в «Українському реферативному журналі «Джерело»,
серія 4 «Медицина. Медичні науки»

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE
<i>Пічкур Л.Д., Семенова В.М., Величко О.М., Вербовська С.А., Єгорова Д.М., Акінола С.Т., Васлович В.В.</i> Оптимізація моделювання експериментального алергічного енцефаломієліту з хронічним рецидивуючим перебігом	<i>Pichkur L.D., Semenova V.M., Velichko O.M., Verbovska S.A., Yegorova D.M., Akinola S.T., Vaslovich V.V.</i> Optimization of modeling of experimental allergic encephalomyelitis with chronic recurrent course
4	
<i>Чернякова Г.М., Мінухін В.В., Горбач Т.В.</i> Порівняльне дослідження біохімічних показників мишей з опіковою <i>Pseudomonas</i> -інфекцією при лікуванні новими аплікаційними сорбентами	<i>Cherniakova G.M., Minukhin V.V., Gorbach T.V.</i> Comparative study of biochemical parameters of mice with <i>Pseudomonas</i> burn infection treated by new application sorbents
15	
<i>Щерба В.В., Криницька І.Я., Мізь А.В., Корда М.М.</i> Зміни концентрації С-реактивного білка у щурів з пародонтитом на фоні гіпер- і гіпотиреозу	<i>Shcherba V.V., Krynytska I.Ya., Miz A.V., Korda M.M.</i> Changes of C-reactive protein concentration in rats with periodontitis on the background of hyper- and hypothyroidism
22	
ТЕРАПІЯ	THERAPY
<i>Більченко А.О.</i> Базальний рівень галектину-3, Р-селектину та фактора ростового диференціювання 15 в плазмі крові у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу	<i>Bilchenko A.O.</i> Galectin-3, P-selectin and GDF-15 plasma levels in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus
29	
<i>Лазиди Е.Л., Рудык Ю.С.</i> Роль урівня іонів натрія в сыворотке крові в прогнозе ризика смерті у пацієнтів с хронічної серцевої недостаточністю и сохранённой фракцией выброса левого желудочка	<i>Lazidi E.L., Rudyk I.S.</i> The role of the serum sodium in the prognosis the risk of mortality in patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction
32	
ПЕДІАТРІЯ	PEDIATRICS
<i>Коновалова Н.М., Ріга О.О.</i> Програма реабілітації та організація спостереження дітей раннього віку, народжених від матерів, які вживають алкоголь	<i>Konovalova N.M., Riga O.O.</i> Program of rehabilitation and care organization of young children from mothers exposed of alcohol
38	
НЕОНАТОЛОГІЯ	NEONATOLOGY
<i>Гончарь М.О., Бойченко А.Д., Кондратова І.Ю.</i> Питання диференційної діагностики відкритого овального вікна та вродженої вади серця – вторинного дефекту міжпередсердної перегородки у новонароджених в ранній неонатальний період	<i>Gonchar M.A., Boichenko A.D., Kondratova I.Yu.</i> Issues of differential diagnosis of the patent foramen ovale and congenital heart disease – secondary atrial septal defect in newborns in the early neonatal period
43	
ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ	INFECTIOUS DISEASES
<i>Юрко К.В.</i> Стан антиоксидантної системи у хворих на шигельоз	<i>Yurko K.V.</i> State of antioxidant system in patients with shigellosis
50	
ДЕРМАТОЛОГІЯ	DERMATOLOGY
<i>Худан-Цільо І.І., Корда М.М., Шевчук О.О., Волков К.С.</i> Ультраструктурні зміни шкіри за умов корекції контактної нікелевого дерматиту наноінкапсульованими препаратами	<i>Khudan-Tsilo I.I., Korda M.M., Shevchuk O.O., Volkov K.S.</i> Ultrastructural changes of skin at correction of contact nickel dermatitis with nano-encapsulated medications
55	

НЕВРОЛОГІЯ

Дубівська С.С. Стан когнітивної функції на різних етапах після операції

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ,
АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ
ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Долженко М.О. Ефективність і безпека післяопераційної аналгезії у геронтологічних хворих з політравмою

КАРДІОЛОГІЯ

Дериенко Т.А., Волков Д.Е., Лопин Д.А., Яблучанский Н.И. Параметри електрокардіостимуляції та ступінь артеріальної гіпертензії у пацієнтів на щорічному етапі імплантації та медикаментозної терапії

Карпенко Ю.І., Мохамед Ханafi. Risk of complications in the implantation of artificial pacemaker systems

Чернюк С.В. Оцінка ефективності застосування глюкокортикостероїдів у пацієнтів з міокардитом

ОНКОЛОГІЯ

Киркилевский С.И., Дубинина В.Г., Лукьянчук О.В., Лурин А.Г., Машуков А.А., Биленко А.А., Згура А.Н., Осадчий Д.Н., Мерлич С.В., Рациборский Д.В., Максимовский В.Е., Шилин И.В. Фактори персоналізації програм хірургічного лікування раку шлунка

УРОЛОГІЯ

Возіанов С.О., Захараш М.П., Чабанов П.В., Захараш Ю.М., Севаст'янова Н.А., Угаров В.Ю., Репринцева А.С. Обґрунтування оптимального вибору тактики лікування хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів і дистального відділу товстої кишки

СУДОВО-МЕДИЧНА ЕКСПЕРТИЗА

Губін М.В. Визначення ступеня тяжкості ушкоджень гортані при судово-медичній експертизі смертельної травми

NEUROLOGY

Dubivska S.S. State of the cognitive function at different stages after the operation

MEDICINE OF UNLIMITED STATES,
ANESTHESIOLOGY
AND INTENSIVE THERAPY

Dolzhenko M.O. Comparison of the effectiveness and safety of postoperative analgesia in gerontologic patients with polytrauma

CARDIOLOGY

Derienko T.A., Volkov D.E., Lopyn D.A., Yabluchansky N.I. Parameters of cardiac pacing and the degree of arterial hypertension in patients at the annual stage of implantation and drug therapy

Карпенко Ю.І., Мохамед Ханafi. Ризик ускладнень при імплантації штучних кардіостимуляторних систем

Cherniuk S.V. Evaluation of corticosteroid treatment effectiveness in patients with myocarditis

ONCOLOGY

Kirkilevskiy S.I., Dubinina V.G., Lukyanchuk O.V., Lurin A.G., Mashukov A.A., Bilenko A.A., Zgura A.N., Osadchiy D.N., Merlich S.V., Ratsiborskiy D.V., Maksimovskiy V.E., Shilin I.V. Factors of personalization programs of surgical treatment of patients with gastrointestinal cancer

UROLOGY

Vozianov S.O., Zaharash M.P., Chabanov P.V., Zaharash Yu.M., Sevast'anova N.A., Ugarev V.Yu., Reprintseva A.S. Substantiation of the optimal choice of treatment tactics for patients with combined neurogenic pathology of the lower urinary tract and distal division of the colon

FORENSIC-MEDICAL EXAMINATION

Gubin N.V. Determination of severity level of damages of larynx at forensic-medical examination of death injury

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616.832-002-056.3-092.9.001.57:616-036.65-036.12

*Л.Д. Пічкур, В.М. Семенова, О.М. Величко, С.А. Вербовська, Д.М. Єгорова,
С.Т. Акінола, В.В. Васлович*

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

**ОПТИМІЗАЦІЯ МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
АЛЕРГІЧНОГО ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТУ
З ХРОНІЧНИМ РЕЦИДИВУЮЧИМ ПЕРЕБІГОМ**

З метою стандартизації моделі експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ) з розвитком хронічного ремітуючого перебігу провели дослідження впливу різних доз повного ад'юванту Фрейнда (АФ) і енцефалітогенної суміші на ступінь вираженості поведінкових реакцій у тесті «відкрите поле» щурів і процесу демієлінізації спинного мозку. При тестуванні у «відкритому полі» щурів з індукованим ЕАЕ одинарною дозою АФ на 12-ту добу виявили пригнічення орієнтовно-дослідницької та активацію емоційної активності. Порівняльний патоморфологічний аналіз особливостей гістоструктури спинного мозку щурів з ЕАЕ на 35-ту добу показав, що застосування як подвійної, так і потрійної дози АФ з метою індукції забезпечує розвиток більш поширеного демієлінізуючого процесу у порівнянні з одинарною дозою АФ. Використання одинарної дози АФ є оптимальним для отримання ефективної моделі експериментального алергічного енцефаломієліту у щурів з хронічним рецидивуючим перебігом.
Ключові слова: експериментальний алергічний енцефаломієліт, поведінкові реакції, демієлінізація.

Вступ

Незважаючи на багаторічні різнобічні дослідження патогенезу демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи (ЦНС) і, зокрема, розсіяного склерозу, їх лікування залишається невирішеною проблемою сучасної медицини. В той же час протягом останніх 15 років у цій галузі досягнуті значні успіхи: сформувався концепція гетерогенності нозологічних форм цих захворювань, описані нові й атипичні клінічні їх форми у центральних і периферичних відділах нервової системи, ідентифіковані нові антигени, розроблені і впроваджені в практику діагностичні панелі аутоантитіл, апробовані нові лікарські засоби для імунотерапії, досліджуються біомаркери демієлінізуючих захворювань нервової системи, розробляються програми їх патогенетичної терапії [1].

Поряд з тим, значна увага приділяється розробці альтернативних методів лікування демієлінізуючих захворювань ЦНС з вико-

ристанням клітинної терапії фетальними й стовбуровими клітинами різного генезу. У зв'язку з цим особливу актуальність набуває наявність надійної експериментальної моделі, яка відтворює демієлінізуючий процес у ЦНС, подібний до такого при розсіяному склерозі. У численних спостереженнях показано, що за клінічними проявами та гістологічною картиною експериментальний алергічний енцефаломієліт (ЕАЕ), який індукується антигенами мієліну та опосередковується Т-клітинами, має значну схожість з розсіяним склерозом і може вважатись його модельним еквівалентом. Жодна з описаних моделей ЕАЕ не повторює всіх особливостей патоморфологічного перебігу розсіяного склерозу. У зв'язку з цим проводяться подальші пошуки методів відтворення більш адекватних експериментальних моделей розсіяного склерозу з розвитком хронічного демієлінізуючого процесу в ЦНС [2].

Відомо, що вивчення і моделювання ЕАЕ має багаторічну історію [3]. Після введення в

©Л.Д. Пічкур, В.М. Семенова, О.М. Величко та ін., 2017

клінічну практику антирабічних щеплень з'явилися перші повідомлення про випадки розвитку у пацієнтів гострого енцефаломієліту, який пов'язували з їх токсичним впливом або сенсibilізуючими властивостями нервової тканини. При застосуванні нейротоксичних сироваток у піддослідних тварин іноді виникали паралічі кінцівок. Подібний ефект спостерігався після введення тваринам великої дози гомогенату з нормальної мозкової речовини. Виявилось, що нервова тканина має слабкі сенсibilізуючі алергійні властивості, і розвиток паралічів кінцівок у тварин спостерігався лише після тривалої багаторазової імунізації [4]. Подібний ефект впливу на мозкову тканину виявлений після введення токсинів, чужорідних сироваток, інфікування вірусами [5]. Але рухові розлади виникали не у всіх тварин, що не дозволяло зробити однозначні висновки. В деяких дослідженнях також показана можливість індукції ЕАЕ у тварин введенням окремих фракцій мозкової тканини [5, 6], дендритних клітин [7], коклюшного токсину [6, 8].

Подальший пошук методу отримання адекватної моделі ЕАЕ пов'язаний із застосуванням очищеного мієліну, енцефалітогенних білків, поліпептидів [6, 9, 10], при використанні яких характер розвитку симптоматики захворювання у тварин був більш однотиповим.

Для розуміння патогенезу ЕАЕ важливе значення має також вивчення природи енцефалітогенного фактора та механізму дії стимуляторів, які підсилюють антигенні властивості мозкової тканини [11]. Так, встановлено, що біла речовина мозку є більш енцефалітогенною, ніж сіра, що пояснюється наявністю мієліну у білій речовині.

Обнадійливі результати при моделюванні ЕАЕ були отримані після застосування повного ад'юванту Фрейнда, який є водно-масляною емульсією з інактивованими клітинами *Mycobacterium tuberculosis* H37RA або містить інактивовані клітини *Mycobacterium tuberculosis*, мінеральну олію, деривати ланоліну та емульгатор [4]. При введенні тваринам ад'юванту Фрейнда з антигеном значно зростає продукція антитіл до останнього. Показано, що одночасне введення ад'юванту Фрейнда з суспензією мозкової тканини ЦНС як гомологічного, так і гетерологічного походження значно прискорює розвиток ЕАЕ у тварин [5, 12]. Такий підхід дозволяє вивчати процеси де- і ремієлінізації у ЦНС та імуно-

логічні зміни при демієлінізуючих захворюваннях нервової системи [5, 13, 14].

З метою моделювання ЕАЕ найчастіше енцефалітогенну емульсію вводять внутрішньошкірно в подушечки пальців ступні тварин [12]. При цьому важкість перебігу ЕАЕ залежить від кількості введеної мозкової речовини, складу стимулятора і співвідношення його інгредієнтів, а також від взаємодії між компонентами енцефалітогенної емульсії та шляхів інюкуляції [15].

Характерним для ЕАЕ є гострий перебіг з високою летальністю експериментальних тварин, яка може сягати 50–70% [2, 3, 5, 14, 16]. Інкубаційний період становить від 8 до 30 діб. Захворювання швидко прогресує та характеризується такими клінічними проявами, як схуднення тварин, зменшення рухливості, розвиток парезів і паралічів кінцівок, порушення координації рухів та функції тазових органів [17]. При хронічному ремітуючому перебігу ЕАЕ у тварин відзначається випадіння волосся, розвиваються трофічні виразки на кінцівках [5, 15]. При патоморфологічному дослідженні спостерігається переважання ознак демієлінізації нервових волокон над запальними змінами.

Наведені дані літератури дають підстави стверджувати, що гострий ЕАЕ у тварин не є цілком адекватною моделлю демієлінізуючих захворювань з хронічним перебігом подібно розсіяному склерозу людини [12, 15]. При цьому жодна з існуючих моделей ЕАЕ не відтворює розсіяний склероз з хронічним перебігом і ремітуючим характером клінічної картини. Крім того, гістологічні особливості різняться при різних методах індукції демієлінізуючого процесу в нервовій тканині, а клінічні ознаки захворювання не завжди корелюють з патоморфологічними змінами – досить часто у тварин при відсутності клінічних симптомів виникають множинні вогнища запалення у ЦНС. У зв'язку з цим необхідні подальші пошуки експериментального підбору адекватної дози ад'юванту Фрейнда і відповідно концентрації інактивованих туберкульозних бактерій для отримання удосконаленої моделі ЕАЕ. Особливого значення набуває наявність надійної моделі ЕАЕ в розробці нових сучасних підходів до лікування демієлінізуючих захворювань ЦНС з використанням клітинної терапії.

Метою даного дослідження було удосконалення методу моделювання ЕАЕ у щурів шляхом індукції демієлінізуючого процесу

різними дозами ад'юванту Фрейнда з оцінкою ефективності моделі за допомогою патофізіологічних і патоморфологічних критеріїв.

Матеріал і методи

Дослідження проведені на 32 безпородних статевозрілих щурах-самцях масою 200–230 г розведення віварію ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Всі процедури з дослідними тваринами виконували у відповідності з міжнародними правилами і нормами European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/EEC та згідно принципів «Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [18] і Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.20.06 №3447-IV [19].

Експериментальний алергічний енцефаломієліт індукували за стандартною методикою [4] шляхом одноразового введення підшкірно у подушечки задніх кінцівок 4 мл суспензії, яка містила гомогенат спинного мозку дорослих щурів, гомогенізований у фізіологічному розчині і емульгований у співвідношенні 1:1, 1:2, 1:3 з повним ад'ювантом Фрейнда (Sigma, США), що містить 2–3 мг/мл *Mycobacterium tuberculosis*.

Тварин поділили на 4 експериментальні групи: 1-ша – інтактні щури (n=12); 2-га – щури з ЕАЕ, індукованим одинарною дозою ад'юванту Фрейнда (n=8); 3-тя та 4-та групи – щури з ЕАЕ, індукованим подвійною (n=6) та потрійною (n=6) дозою ад'юванту Фрейнда відповідно. В останніх двох групах тварин проведені лише патоморфологічні дослідження поперекового відділу спинного мозку на 35-ту і 60-ту добу спостереження. Поведінкові реакції цих дослідних тварин спостерігати не вдалося у зв'язку з різким погіршенням їх загального стану і смертю половини тварин із кожної групи. У тварин з подвійною дозою вже на 12-ту добу відмічалися численні парези задніх лап і хвоста, болісність лап, наявність трофічних язв, що перешкоджало їх обстеженню у «відкритому полі».

Дослідження поведінкових реакцій за тестом «відкрите поле» інтактних щурів і щурів 1-ї групи проводили на 12-ту добу (початок виявлення патологічних неврологічних симптомів [12]) згідно [20, 21] протягом 10 хв за показниками горизонтальної (перетин центральних і периферійних квадратів) і вертикальної локомоторної активності (вставання на

задні лапи – вертикальні стійки), дослідницької активності (заглядання у нирки), емоційної активності (грумінг і дефекація, кількість болюсів). За допомогою програмно-комп'ютерного комплексу дослідження поведінкових реакцій тварин реєстрували: латентний період (LP), кількість епізодів за перші 5 хв (n1), кількість епізодів у наступні 5 хв (n2), загальну кількість епізодів за 10 хв спостережень (ns), тривалість епізодів за перші 5 хв (T1), тривалість епізодів у наступні 5 хв (T2), загальну тривалість епізодів (Ts), середню тривалість окремого епізоду за перші 5 хв (t1), середню тривалість окремого епізоду у наступні 5 хв (t2) та середню тривалість окремого епізоду за 10 хв спостережень (ts).

Отримані дані статистично обробили. Вірогідність відмінностей оцінювали з використанням непарного непараметричного U-критерію Манна–Уїтні. Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Забір тканини поперекового потовщення спинного мозку експериментальних тварин проводили на 35-ту і 60-ту добу експерименту після внутрішньочеревинного передозування засобів для наркозу. Для світлової мікроскопії виділені фрагменти поперекового відділу спинного мозку фіксували у 10%-вому розчині нейтрального формаліну і проводили через стандартну парафінову заливку. З отриманих блоків на мікротомі Місгом HM430 (Німеччина) готували серійні тонкі зрізи завтовшки 5–7 мкм, які забарвлювали класичними оглядовими барвниками – гематоксилін-еозином і гематоксилін-пікрофуксином. Для селективного дослідження тонкої цитоструктури нейронів сірої речовини спинного мозку застосовували також нейрогістологічний метод Ніссля (забарвлення тіоніном, Janssen Chimica). Гістологічні препарати досліджували на біокулярному мікроскопі NIKON (Японія) з наступною мікрофотодокументацією на цитоаналізаторі зображення IBAS-2000 (Німеччина) при збільшеннях мікроскопа 400 та 800.

На гістологічних препаратах спинного мозку піддослідних тварин з модельованим ЕАЕ оцінювали патологічні зрушення у гістоструктурі тканини спинного мозку: наявність і поширеність демієлінізації аксонів, запальної інфільтрації та ознак набряку, вираженість дистрофічних і некробіотичних змін у нервових клітинах. Для виявлення змін у складі нейрональної популяції сірої речовини спин-

ного мозку тварин з модельованим ЕАЕ використали морфометричний метод відсоткового визначення нейронів з ознаками дистрофічних і некробіотичних змін, які підраховували у 10 полях зору на гістологічних препаратах. Цитоструктурні ознаки патології нейроцитів оцінювали згідно класичного критерію за загальноприйнятою класифікацією [22]. Отримані результати наведені у вигляді вибірових середніх значень (середнє арифметичне, медіана), стандартної похибки вибірового середнього арифметичного та інтерквартильного діапазону. Оскільки перевірка отриманих даних не підтвердила, що закон розподілу нормальний, для статистичної обробки результатів застосовували непараметричні методи варіаційної статистики: непараметричний критерій Манна–Уїтні для порівняння двох незалежних груп і ранговий дискримінантний аналіз, заснований на сумах рангів Фрідмана з використанням пакета програми MS Excel 2003 [23] та STATISTICA 6.1. Нормальність розподілу даних визначали за критерієм Шапіро–Уїлка.

Результати та їх обговорення

При тестуванні поведінкових реакцій щурів після індукції ЕАЕ одинарною дозою ад'юванту Фрейнда у «відкритому полі» у порівнянні з інтактними тваринами виявили: вірогідне зниження горизонтальної локомоторної активності (зменшення кількості перетинів периферійних квадратів: **n1** – в 1,7 раза ($p < 0,0015$), **n2** – в 1,9 раза ($p < 0,004$), **ns** – в 1,8 раза ($p < 0,0002$); вертикальної локомоторної активності (вірогідне зменшення латентного періоду **LP** – в 4 рази ($p < 0,0001$) та тенденцію до зниження кількості вертикальних стійок – **n2**, **ns**, їх тривалості – **T2**, **Ts** та середньої тривалості – **t1**, **t2**, **ts**), вірогідне зниження дослідницької активності (збільшення

латентного періоду **LP** – в 2 рази ($p < 0,031$) та зменшення тривалості **Ts** – в 2,4 рази ($p < 0,047$) і середньої тривалості заглядань у нирки **ts** – в 2,6 рази ($p < 0,004$). Також спостерігали тенденцію до підвищення емоційної активності (збільшення тривалості епізодів грумінгу – **T1**, **T2**, **Ts** при зменшенні кількості епізодів грумінгу – **n1**, **n2**, **ns** (табл. 1).

Результати показали, що у щурів з модельованим ЕАЕ, індукованим одинарною дозою ад'юванту Фрейнда, на 35-ту добу спостереження при гістологічному дослідженні поперекового відділу спинного мозку у білій речовині виявлені структурні ознаки процесу демієлінізації мієлінової оболонки у переважній більшості аксонів з утворенням навколо них циркулярних спустошень. При цьому більшість аксонів набула витонченого та деформованого вигляду (рис.1).

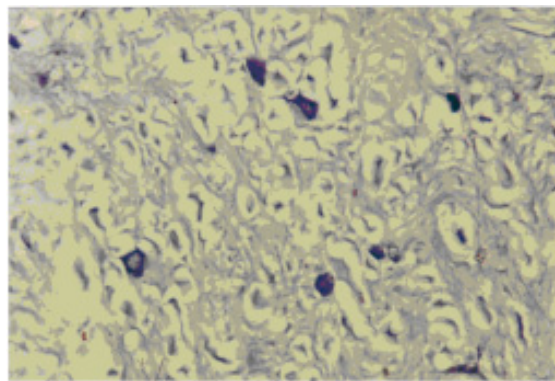


Рис. 1. Біла речовина спинного мозку щура з ЕАЕ, індукованим одинарною дозою ад'юванту Фрейнда, 35-та доба. Забарвлення тіоніном, $\times 800$

Подібні деструктивні зміни мієлінових оболонок спостерігалися також навколо нервових волокон у складі корінців. Місцями спустошення навколо залишкових аксонів злива-

Таблиця 1. Результати дослідження поведінкових реакцій інтактних і піддослідних щурів після індукції експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ) одинарною дозою ад'юванту Фрейнда ($M \pm m$)

Активність	Показники	Інтактні щури (n=12)	Щури з ЕАЕ (n=8)
Горизонтальна активність. Периферійні квадрати	n1	67,75±5,4	39,88±4,19 $p < 0,0015^*$
	n2	50,25±4,04	26,5±5,02 $p < 0,004^*$
	ns	118±7,31	66,38±8,73 $p < 0,0002^*$
Вертикальна активність	LP	44,74±10,13	10,39±1,98 $p < 0,0001^*$
Дослідницька активність (нирки)	LP	202,41±47,44	398,5±77,51 $p < 0,031^*$
	Ts	9,09±1,67	3,75±1,64 $p < 0,047^*$
	ts	2,8±0,3	1,09±0,42 $p < 0,004^*$

Примітка. Позначення: LP – латентний період; n1 – кількість епізодів за перші 5 хв; n2 – кількість епізодів за другі 5 хв; ns – загальна кількість епізодів; Ts – загальна тривалість епізодів за 10 хв спостережень; ts – середня тривалість окремого епізоду за 10 хв спостережень.

лися, утворюючи ділянки ячейкуватих структур. Серед клітин гліального компонента білої речовини виявлялися лише поодинокі дифузно розташовані дистрофовані олігодендроцити та астроцити із пікнотизованою цитоплазмою при відсутності візуалізації ядер.

У сірій речовині спинного мозку щурів на 35-ту добу дослідження виявлені лише окремі нейрони із збереженою типовою цитоструктурою, наближеною до нормальної (рис. 2).

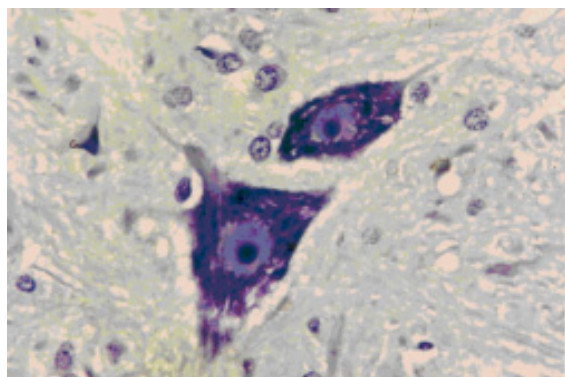


Рис. 2. Нейроцити із відносно збереженою структурою у сірій речовині спинного мозку щура з ЕАЕ, індукованим одинарною дозою ад'юванту Фрейнда, 35-та доба. Забарвлення тіоніном, $\times 800$

У більшості нейроцитів [(52,64 \pm 3,69)%] реєструвалася ущільненість тигроїдної субстанції з підвищеним забарвленням, що відбиває порушення тінкторіальних властивостей рибонуклеїдного комплексу цитоплазми внаслідок патологічного підвищення проникності клітинних мембран. У деяких нейроцитах відбулися тотальна гомогенізація тигроїдної субстанції та лізис ядер з руйнуванням оболонки при відсутності візуалізації ядерця (рис. 3). Деякі некробіотично змінені нейро-

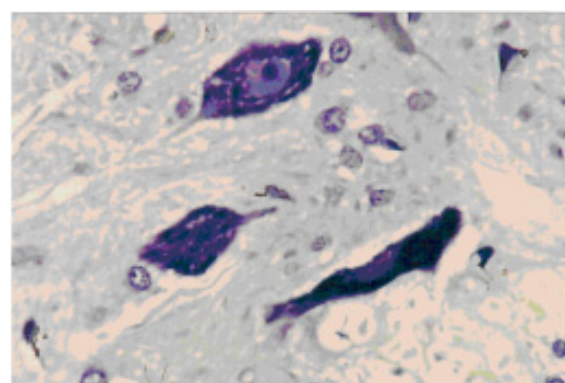


Рис. 3. Дистрофовані нейроцити у сірій речовині спинного мозку щура з ЕАЕ, індукованим одинарною дозою ад'юванту Фрейнда, 35-та доба. Забарвлення тіоніном, $\times 800$

цити набули вигляду клітин-тіней. На всьому протязі зрізів спинного мозку щурів з ЕАЕ, індукованих одинарною дозою ад'юванту Фрейнда, у цей строк спостерігалися також явища перичелюлярного й периваскулярного набряку.

На 60-ту добу дослідження в тканині спинного мозку щурів з ЕАЕ, індукованим одинарною дозою ад'юванту Фрейнда, у порівнянні з попереднім строком у білій речовині визначалося помітне збільшення пошкоджених демієлінованих аксонів з перетворенням їх у витончені гомогенізовані структури, оточені поширеними спустошеннями внаслідок деструкції мієлінових оболонок (рис. 4). У дистро-

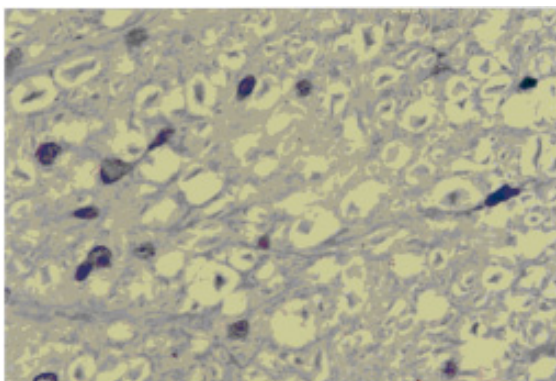


Рис. 4. Посилення ознак демієлінізації аксонів у білій речовині спинного мозку щура з ЕАЕ, індукованим одинарною дозою ад'юванту Фрейнда, 60-та доба. Забарвлення тіоніном, $\times 800$

фованих гліоцитах виявлені пікноморфні гіперхромні ядра. У сірій речовині спинного мозку в цей строк вміст патологічно змінених нейроцитів порівняно з попереднім строком становив у середньому (52,78 \pm 4,31)%, тобто помітно не змінився. Але у таких нейроцитах визначалося поглиблення некробіотичних ознак у вигляді ішемії, тигролізу, каріолізу з утворенням клітин-тіней (рис. 5). Судини капілярного типу зі стазом формених елементів оточені зонами периваскулярного набряку або невеликими вогнищевими крововиливами.

Отже, в динаміці спостереження на 60-ту добу в тканині спинного мозку щурів з ЕАЕ, індукованим одинарною дозою ад'юванту Фрейнда, ступінь патологічних змін у білій і сірій речовині цих щурів помітно посилюється. Виявлені цитоструктурні зміни на 35-ту та 60-ту добу дослідження відображують суттєві порушення внутрішньоклітинних метаболічних процесів внаслідок розвитку демієлінізації нервових волокон і є причиною функціональних розладів діяльності ЦНС

піддослідних тварин зі зміною поведінкових реакцій.

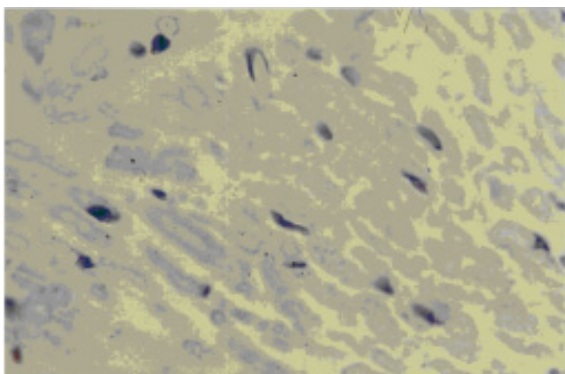


Рис. 5. Деструктивні зміни у білій речовині спинного мозку щура з ЕАЕ, індукованим подвійною дозою ад'юванту Фрейнда, 35-та доба. Забарвлення тіоніном, $\times 800$

Патоморфологічний аналіз гістоструктури спинного мозку щурів з ЕАЕ, індукованим подвійною дозою ад'юванту Фрейнда на 35-ту добу, у порівнянні з використанням одинарної дози ад'юванту Фрейнда, виявив більш поширений процес демієлінізації аксонів у білій речовині з утворенням периаksonальних спустошень майже на всьому просторі досліджених зрізів спинного мозку. Це супроводжувалося поглибленням ступеня пошкодження аксонів з трансформацією їх у некротизовані гомогенні структури у вигляді тіней (рис. 5). З боку гліального компонента спостерігалося зменшення вмісту клітин, які виявляли ознаки дистрофії – зморщення цитоплазматичних тіл, редукцію відростків, пікноз та гіперхроматоз ядер (рис. 6). У нейронах сірої речовини спинного мозку цих щурів виявлені дистрофічні та некробіотичні зміни зі збільшенням вмісту клітин-тіней $[(63,44 \pm 5,35)\%]$. Ней-

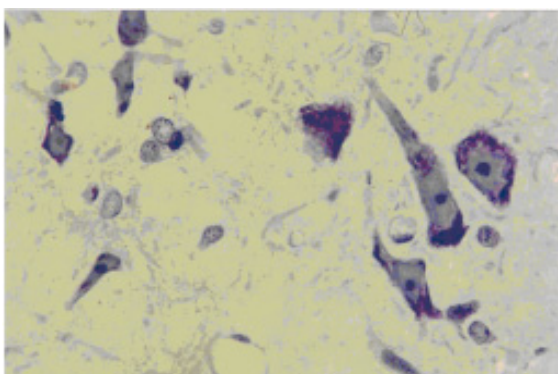


Рис. 6. Патологічно змінені нейрони у сірій речовині спинного мозку щура з ЕАЕ, індукованим подвійною дозою ад'юванту Фрейнда, 35-та доба. Забарвлення тіоніном, $\times 800$

роцити із відносно збереженою структурою виявлялися поодинокі. Наявність дрібних крововиливів навколо судин капілярного типу засвідчує посилення судинної проникності.

Таким чином, за даними патоморфологічного дослідження поперекового відділу спинного мозку щурів з індукованим подвійною дозою ад'юванту Фрейнда ЕАЕ на 35-ту добу визначається значне поширення демієлінізуючого процесу та збільшення вмісту нейроклітин з дистрофічно-некробіотичними змінами.

При застосуванні потрійної дози ад'юванту Фрейнда для моделювання ЕАЕ у гістоструктурі спинного мозку тварин з ЕАЕ на 35-ту добу зареєстровано ще більше посилення деструктивних змін як у білій, так і у сірій речовині порівняно з застосуванням подвійної дози ад'юванту Фрейнда. У білій речовині спинного мозку спостерігалися ділянки майже тотальної деструкції як аксонів, так і їх оболонки (рис. 7). У сірій речовині це супро-

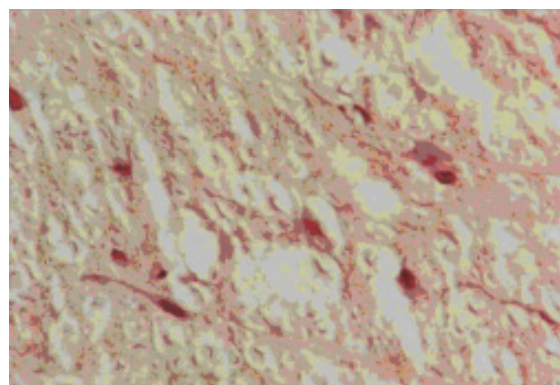


Рис. 7. Субтотальна демієлінізація білої речовини спинного мозку щура з ЕАЕ, індукованим потрійною дозою ад'юванту Фрейнда, 35-та доба. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 800$

воджувалося помітним збільшенням вмісту нейронів з дистрофічними й некробіотичними змінами в середньому до $(72,52 \pm 2,46)\%$ з переважанням серед них клітин-тіней (рис. 8). Навколо дрібних судин капілярного типу спостерігалися множинні вогнищеві крововиливи.

Отже, застосування подвійної та потрійної доз ад'юванту Фрейнда для індукції ЕАЕ у щурів обумовлює поступове поширення і збільшення процесу демієлінізації аксонів у білій речовині та вмісту пошкоджених нейронів у сірій речовині спинного мозку, що засвідчує дозозалежність ефекту. Результати морфометричної оцінки вмісту патологічно змінених нейронів у сірій речовині спинно-

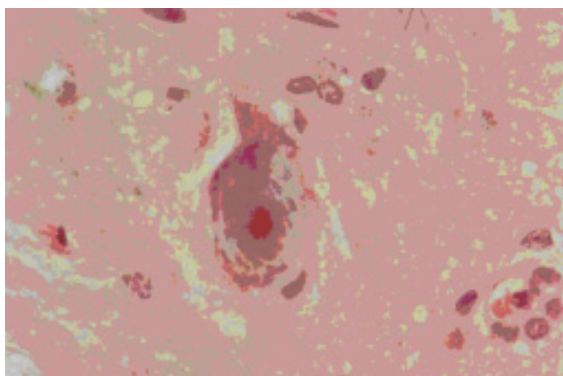


Рис. 8. Тканина спинного мозку щура з ЕАЕ, індукованим потрійною дозою ад'юванту Фрейнда, 35-та доба. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 800$

го мозку щурів з ЕАЕ, індукованим різними дозами ад'юванту Фрейнда, наведено в табл. 2.

Таблиця 2. Кількість патологічно змінених нейронів у сірій речовині поперекового відділу спинного мозку щурів з ЕАЕ, індукованим різними дозами ад'юванту Фрейнда (АФ), (35-та доба)

Група щурів, доза АФ	Кількість патологічно змінених нейронів спинного мозку, %; М (25%; 75%)
1-ша, 1 доза	52,27 (45,0;63,64)
2-га, 2 дози	54,45 (50,00;78,95)
3-тя, 3 дози	74,17 (65,52;78,38)* p=0,037

Примітка. * Статистично значуще між групами I ЕАЕ та III ЕАЕ.

Морфометричний аналіз патологічних змін у спинному мозку щурів з ЕАЕ, індукованим зростаючими дозами ад'юванту Фрейнда, на 35-ту добу показав статистично значуще поступове збільшення вмісту пошкоджених нейронів у групах тварин, яким індукували ЕАЕ подвійною та потрійною дозами ад'юванту Фрейнда (табл. 2). Це супроводжувалося поступовим поширенням ступеня демієлізуючого процесу аксонів у білій речовині спинного мозку та його корінцях у відповідних дослідних групах. При застосуванні потрійної дози ад'юванту Фрейнда кількість патологічно змінених нейронів статистично значуще підвищилася в 1,4 раза у порівнянні з 1-ю групою щурів. Різниця в цих показниках між 1-ю та 2-ю групою тварин, яким індукували ЕАЕ подвійною дозою ад'юванту Фрейнда, складала 1,04 рази і була статистично незначущою. Крім того, статистично значущої різниці між 2-ю та 3-ю групами відмічено не було, незважаючи на те, що показник між ними збільшувався в 1,36 раза. Цей аналіз показує більшу інформативність урахування якісних цитологічних ознак пошкодження нейроклітин.

Узагальнюючи отримані нами результати, слід відмітити, що на нашому матеріалі у тканині спинного мозку щурів з ЕАЕ не зареєстровані прояви запальної реакції незалежно від тестованої дози ад'юванту Фрейнда. В той же час, за даними роботи [3], вважається, що введена мозкова речовина викликає в організмі утворення аутоантитіл, які проникають у мозок і руйнують мієлін. У відповідь на пошкодження мієліну може розвинути запальна реакція. Існує також припущення, що процес запалення при ЕАЕ не може бути винятково вторинним явищем, оскільки запальна реакція первинно може ініціювати процес демієлізації нервових волокон, але повної топографічної відповідності між поширеністю демієлізації нервової тканини та запальною інфільтрацією не існує. Запальна інфільтрація

при ЕАЕ в основному обмежується м'якими мозковими оболонками, а ознаки демієлізації аксонів розвиваються у білій речовині спинного та головного мозку. Навіть при значній внутрішньоадвентиціальній запальній інфільтрації окремих судин мозку процес демієлізації в цих ділянках часто не виявляється.

Таким чином, проведені дослідження, спрямовані на пошук оптимальної дози ад'юванту Фрейнда для індукції ЕАЕ у щурів, показали, що найбільш поширений процес демієлізації в тканині спинного мозку цих піддослідних тварин відтворюється при використанні потрійної дози ад'юванту Фрейнда. Цей процес супроводжується появою дистрофічно-деструктивних змін у більшості нейронів сірої речовини спинного мозку. Але рівень захворюваності у таких тварин настільки важкий, що унеможливує спостереження за ними в тесті «відкрите поле». Отже, по результатах проведених досліджень можна зробити висновок про достатність використання однієї дози ад'юванту Фрейнда для отримання ефективною моделі експериментального алергічного енцефаломієліту з хронічним рецидивуючим перебігом у щурів протягом 35 діб.

Висновки

1. При індукції щурів з експериментальним алергічним енцефаломієлітом одинарною дозою ад'юванту Фрейнда у тесті «відкрите поле» зареєстровані зміни поведінкових реакцій у вигляді пригнічення орієнтовно-дослідницької та активації емоційної активності.

2. Порівняльний патоморфологічний аналіз особливостей гістоструктури спинного мозку щурів з експериментальним алергічним енцефаломієлітом показав, що застосування як подвійної, так і потрійної дози ад'юванту Фрейнда з метою індукції забезпечує розви-

ток більш поширеного демієлінізуючого процесу в порівнянні з одинарною дозою ад'юванту Фрейнда. Це супроводжується появою дистрофічно-некробіотичних змін цитоструктури нейронів спинного мозку щурів дозозалежного характеру. Найбільш виражені морфологічні зміни, які в основному мають незворотний характер, спостерігаються при застосуванні потрійної дози ад'юванту Фрейнда.

3. Використання одинарної дози ад'юванту Фрейнда є оптимальним для отримання ефективної моделі експериментального алергічного енцефаломієліту у щурів з хронічним рецидивуючим перебігом.

Список літератури

1. Пирадов М.И. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы / М.И. Пирадов, Н.А. Супонева // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70, № 2. – С. 183–187.
2. Заргарова Т.А. Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит – модель рассеянного склероза / Т.А. Заргарова, О.О. Фаворова // Иммунология. – 1999. – № 2. – С. 5–8.
3. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS) / C.S. Constantinescu, N. Farooqi, K. O'Brien, B. Gran // Br. J. Pharmacol. – 2011. – V. 164, № 4. – P. 1079–1106.
4. Lipton M.M. Allergic encephalomyelitis in the rat induced by the intracutaneous injection of central nervous system tissue and adjuvants / M.M. Lipton, J. Freund // J. Immunol. – 1953. – V. 71, № 2. – P. 98–109.
5. Марков Д.А. Демиелинизирующие заболевания нервной системы в эксперименте и клинике / Д.А. Марков. – Минск: Наука и техника, 1973. – 389 с.
6. Житнухин Ю.Л. Иммуноморфологические особенности экспериментального аллергического энцефаломиелита, индуцированного энцефалитогенным полипептидом / Ю.Л. Житнухин, М.Г. Хижняк // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1987. – № 3. – С. 343–346.
7. Vaccination with autologous dendritic cells: from experimental autoimmune encephalomyelitis to multiple sclerosis / H. Link, Y.M. Huang, M. Thomas, B.G. Xiao // J. Neuroimmunol. – 2001. – V. 114. – P. 1–7.
8. Raine C.S. Biology of disease. Analysis of autoimmune demyelination: its impact upon multiple sclerosis / C.S. Raine // Lab Invest. – 1984. – V. 50, № 6. – P. 608–635.
9. Braitch M. The role of osteopontin in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) and multiple sclerosis (MS) / M. Braitch, C.S. Constantinescu // Inflamm. Allergy Drug Targets. – 2010. – V. 9. – P. 249–256.
10. Heat shock protein 27 upregulation and phosphorylation in rat experimental autoimmune encephalomyelitis / H. Kim, C. Moon, M. Ahn et al. // Brain Res. – 2009. – V. 1304. – P. 155–163.
11. Raine C.S. Experimental allergic encephalomyelitis and experimental allergic neuritis / C.S. Raine // Handbook of clinical neurology / J.C. Koetsier; ed. New York: Elsevier. – 1986. – V. 47. – P. 429–466.
12. Нефьодов О.О. Моделювання та оцінка перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту / О.О. Нефьодов, В.Й. Мамчур, Ю.В. Харченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип.4, Т. 2 (114). – С. 205–208.
13. Вплив ксеногенної трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин та IL-10 на показники клітинного імунітету у щурів з експериментальним алергічним енцефаломієлітом / В.А. Руденко, І.О. Гнедкова, Л.Д. Пічкур та ін. // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупіка. – К., 2014. – Вип. 23, кн. 2. – С. 434–441.
14. Therapeutic Administration of Mesenchymal Stem Cells Abrogates the Relapse Phase in Chronic Relapsing-Remitting EAE / A. Scuteri, E. Donzelli, R. Rigolio et al. // J. Stem Cell Res. Ther. – 2015. – V. 5, № 262. – Available: <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7633.1000262>

15. Цимбалюк В.І. Особливості моделювання та перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту / В.І. Цимбалюк, Ю.А. Касяненко // Український нейрохірургічний журнал. – 2005. – № 1. – С. 45–51. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2005_1_10.
16. Animal models of multiple sclerosis: potentials and limitations / E. Mix, H. Meyer-Rienecker, H.P. Hartung, U.K. Zettl // Prog. Neurobiol. – 2010. – V. 92. – P. 386–404.
17. Вплив мезенхімальних стовбурових клітин з Вартонового студня пуповини людини та інтерлейкіну-10 на поведінкові реакції щурів з експериментальним алергічним енцефаломієлітом / В.І. Цимбалюк, О.М. Величко, О.Л. Пічкур та ін. // Клітинна та органна трансплантологія. – 2015. – Т. 3, № 1. – С. 40–45.
18. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of European. – Strasbourg, 1986. – № 123. – 51 p.
19. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.06 №3447-IV // Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – С. 990.
20. Пат. 105155 Україна, МПК А61В5/00, G09В23/28. Пристрій «відкрите поле» для дослідження поведінкових реакцій щурів / О.М. Величко, О.І. Білоус, А.М. Морозов та ін.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». № 201507771; заявл. 04.08.15; опубл. 10.03.16. Бюл. № 5.
21. Пат. 104642 Україна, МПК G09В23/28, А61В5/00. Спосіб дослідження поведінкових реакцій щурів в установці «відкрите поле» / О.М. Величко, О.І. Білоус, А.М. Морозов та ін.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». № 201507768; заявл. 04.08.15; опубл. 10.02.16. Бюл. № 3.
22. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нервной клетки, нервного волокна и окончаний / Ю.М. Жаботинский // Руководство по патологической анатомии, под ред. Б.С. Хоминского. – М.: Медгиз, 1962. – С. 15–53.
23. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, Н.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.

References

1. Piradov M.A., Suponeva N.A. (2015). Autoimmunnyye zabolevaniya nervnoy sistemy: sostoyaniye problemy i perspektivy. Annals of the Russian academy of medical sciences. 70 (2): 183–187. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1311[in Russian].
2. Zargarova T.A., Favorova O.O. (1999). Eksperimental'nyy autoimmunnyy entsefalomyelit – model' rasseyannogo skleroza. Immunology. 2: 5–8. Retrieved from: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=29994> [in Russian].
3. Constantinescu C.S., Farooqi N., O'Brien K., Gran B. (2011). Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). Oct; 164 (4), 1079–1106. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01302.x. Review. PubMed PMID: 21371012. PMCID: PMC3229753.
4. Lipton M.M., Freund J. (1953). Allergic encephalomyelitis in the rat induced by the intracutaneous injection of central nervous system tissue and adjuvants. J Immunol. Aug; 71 (2): 98–109. PubMed PMID: 13084920.
5. Markov D.A. (1973). Demiyeliniziruyushchiye zabolevaniya nervnoy sistemy v eksperimente i klinike. Minsk: Nauka i tekhnika [in Russian].
6. Zhitnukhin Y.L., Khizhnyak M.G. (1987). Immunomorfologicheskiye osobennosti eksperimental'nogo allergicheskogo entsefalomyelita, indutsirovannogo entsefalitogennym polipeptidom. Bul. experim. biology and medicine. 3: 343–346 [in Russian].
7. Link H., Huang Y.M., Thomas M., Xiao B.G. (2001). Vaccination with autologous dendritic cells: from experimental autoimmune encephalomyelitis to multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 114: 1–7. PubMed PMID: 11240009.
8. Raine C.S. (1984). Biology of disease. Analysis of autoimmune demyelination: its impact upon multiple sclerosis. Lab Invest. Jun; 50 (6): 608–635. PubMed PMID: 6202955.
9. Braitch M., Constantinescu C.S. (2010). The role of osteopontin in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) and multiple sclerosis (MS). Inflamm Allergy Drug Targets. Sept.; 9 (4): 249–256. PubMed PMID: 20887272

10. Kim H., Moon C., Ahn M. et al. (2009). Heat shock protein 27 upregulation and phosphorylation in rat experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res.* Dec. 22; 1304: 155–163. doi: 10.1016/j.brainres.2009.09.060. Epub 2009 Sep 23. PubMed PMID: 19781527.
11. Raine C.S. (1986). Experimental allergic encephalomyelitis and experimental allergic neuritis. In: Koetsier J.C. (ed.) *Handbook of clinical neurology*, v. 47. Elsevier, New York: 429–466.
12. Nefyodov O.O., Mamchur V.Y., Kharchenko Y.V. (2014). Modelyuvannya ta otsinka perebihu eksperymentalnoho alerhichnoho entsefalomiyelitu. *Bul. of Biology and Medicine.* 4 (2): 205–208. Retrieved from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2014_4%282%29_46 [in Ukrainian].
13. Rudenko V.A., Hnyedkova I.O., Pichkur L.D. et al. (2014). Vplyv ksenohennoyi transplantatsiyi mezenkhimalnykh stovburovykh klityn ta il-10 na pokaznyky klitynnoho imunitetu u shchuriv z eksperymentalnym alerhichnym entsefalomiyelitom. *Collection of scientific works of staff members.* K., 23 (2): 434–441. Retrieved from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2014_23%282%29_59 [in Ukrainian].
14. Scuteri A., Donzelli E., Rigolio R. et al. (2015). Therapeutic Administration of Mesenchymal Stem Cells Abrogates the Relapse Phase in Chronic Relapsing-Remitting EAE. *J. Stem Cell Res Ther* 2015; 5: 262. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7633.1000262>
15. Tsymbalyuk V.I., Kasyanenko Y.A. (2015). Osoblyvosti modelyuvannya ta perebihu eksperymentalnoho alerhichnoho entsefalomiyelitu. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 1: 45–51. Retrieved from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2005_1_10 [in Ukrainian].
16. Mix E., Meyer-Rienecker H., Hartung H.P., Zettl U.K. (2010). Animal models of multiple sclerosis: potentials and limitations. *Prog Neurobiol.* Nov; 92 (3): 386–404. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.06.005. Epub 2010 Jun 15. PubMed PMID: 2055823.
17. Tsymbaliuk V.I., Velychko O.M., Pichkur O.L., Verbovska S.A. (2015). Vplyv mezenkhimalnykh stovburovykh klityn z Vartonovoho studnya pupovyny lyudyny ta interleykinu-10 na povedinkovi reaktsiyi shchuriv z eksperymentalnym alerhichnym entsefalomiyelitom. *Cell and Organ Transplantology.* 3 (1): 46–51. DOI: 10.22494/COT.V3I1.19 [in Ukrainian].
18. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes [Internet]. Council of Europe. 2017 [cited 24 May 2017]. Retrived from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.
19. Zakon Ukrainy «Pro zahyst tvaryn vid zhorstokogo povodzhennja» vid 21.02.2006 №3447-IV. *Vidomosti Verhovnoi' Rady Ukrai'ny*, 2006; 27: 990 [in Ukrainian].
20. Velichko O.M., Bilous O.I., Morozov A.M. et al. (2016). inventors; Akad. A.P. Romodanov Institute of Neurosurgery, Kiev, Ukraine, assignee. Prystriy «vidkryte pole» dlya doslidzhennya povedinkovykh reaktsiy shchuriv». *Ukraine Patent* 105155. March 10 [in Ukrainian].
21. Velichko O.M., Bilous O.I., Morozov A.M. et al (2016), inventors; Akad. A.P. Romodanov Institute of Neurosurgery, Kiev, Ukraine, assignee. Sposib doslidzhennya povedinkovykh reaktsiy shchuriv v ustanovtsi «vidkryte pole». *Ukraine Patent* 104642. February 10 [in Ukrainian].
22. Jabotinsky Y.M. (1962). Normalnaya i patologicheskaya morfologiya nervnoy kletki, nervnogo volokna i okonchaniy. In: Khominsky B.S., ed. *Guide for pathological anatomy.* M.: Medgiz: 15–53 [in Russian].
23. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babych N.N. (2001). Statystycheskye metody v medyko-byolohycheskykh yssledovanyakh s yspolzovanyem Excel. K.: MORION. Retrieved from: <http://www.twirpx.com/file/223261> [in Russian].

Л.Д. Пичкур, В.М. Семёнова, О.Н. Величко, С.А. Вербовская, Д.М. Егорова, С.Т. Акинола, В.В. Васлович

ОПТИМИЗАЦИЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА С ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ

С целью стандартизации модели экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ) с развитием хронического ремиттирующего течения провели исследования влияния разных доз полного адьюванта Фрейнда (АФ) и энцефалитогенной смеси на степень выраженности поведенческих реакций крыс в тесте «открытое поле» и процесса демиелинизации спинного мозга. При тестировании в «открытом поле» крыс с индуцированным ЭАЭ одинарной дозой АФ на 12-е сутки наблюдали угнетение ориентировочно-исследовательской и активацию эмоциональной

активності. Сравнительный патоморфологический анализ особенностей гистоструктуры спинного мозга крыс с ЭАЭ на 35-е сутки показал, что применение как двойной, так и тройной дозы АФ с целью индукции обеспечивает развитие более распространенного демиелинизирующего процесса в сравнении с одинарной дозой АФ. Использование одинарной дозы АФ является оптимальным для получения эффективной модели экспериментального аллергического энцефаломиелита у крыс с хроническим рецидивирующим течением.

Ключевые слова: экспериментальный аллергический энцефаломиелит, поведенческие реакции, демиелинизация.

L.D. Pichkur, V.M. Semenova, O.M. Velichko, S.A. Verbovska, D.M. Yegorova, S.T. Akinola, V.V. Vaslovich

OPTIMIZATION OF MODELING OF EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS WITH CHRONIC RECURRENT COURSE

In order to standardize the model of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) with development of chronic remitting course of disease a study of the different doses Freund's Complete adjuvant (AF) effects and encephalolitic mixture on the degree of severity of behavioral reactions in the test «open field» of rats and the process of spinal cord demyelination was conducted. When testing rats in the «open field» with inducted EAE by Freund's adjuvant single dose, on the 12th day, the inhibition of tentative-research and activation of emotional activity were revealed. Comparative pathomorphological analysis of the spinal cord of rats histostucture features with EAE on 35th day showed that the use of both double and triple doses of Freund's adjuvant for induction provides the development of a more widespread demyelinating process in comparison with the single dose of Freund's adjuvant. The use of a single dose of Freund's adjuvant is optimal for obtaining an effective model of experimental allergic encephalomyelitis in rats with chronic recurrence.

Key words: experimental allergic encephalomyelitis, behavioral reactions, demyelination.

Надійшла 09.11.17

Контактна інформація

Пічкур Леонід Дмитрович – доктор медичних наук, нач. науково-організаційного відділу, провідний науковий співробітник відділу відновлювальної та функціональної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Семенова Вера Михайлівна – доктор медичних наук, професор, зав. лабораторії культивування тканин ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Величко Ольга Миколаївна – науковий співробітник лабораторії експериментальної нейрохірургії відділу експериментальної нейрохірургії та клінічної фармакології ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Вербовська Світлана Анатоліївна – науковий співробітник відділу відновлювальної та функціональної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Адреса: Україна, 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 32.

Тел.: +380444831253; +380676059863.

E-mail: verbovska-svetlana@ukr.net.

Єгорова Діана Михайлівна – молодший науковий співробітник лабораторії культивування тканин ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Акінола Самуель Толувані – аспірант ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Васлович Вікторія Вікторівна – науковий співробітник лабораторії електронної мікроскопії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

УДК [579.841.11:616-001.17-092.9]-085.262.453.2-085.246.2:57.088.6

Г.М. Чернякова, В.В. Мінухін, Т.В. Горбач

Харківський національний медичний університет

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ МИШЕЙ З ОПІКОВОЮ PSEUDOMONAS-ІНФЕКЦІЄЮ ПРИ ЛІКУВАННІ НОВИМИ АПЛІКАЦІЙНИМИ СОРБЕНТАМИ

Термічна травма безпосередньо пов'язана з біохімічними змінами, які відбуваються в макроорганізмі. Порівнювали рівні перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), загальної антиоксидантної активності та гострофазових білкових показників сироватки крові у тварин з опіковою *Pseudomonas*-інфекцією під час лікування експериментальними аплікаційними сорбентами та маззю з сульфадіазином срібла. Було показано, що у тварин, яких лікували аплікаційним сорбентом з левофлоксацином, знижувався рівень ПОЛ вже на 2-й тиждень і підвищувався рівень загальної антиоксидантної активності до 3-го тижня, що вказувало на позитивну динаміку. Нормалізація рівнів гострофазових білків відбулася вже на 14-ту добу. Отже, можна припустити, що використання аплікаційного сорбенту з левофлоксацином прискорює нормалізацію біохімічних показників макроорганізму і, таким чином, впливає на більш ранній початок загоєння інфікованої опікової рани в експерименті.

Ключові слова: опікова інфекція, аплікаційний сорбент, перекисне окиснення ліпідів, С-реактивний білок, гострофазові білки.

Вступ

За даними ВООЗ, опікова травма займає 3-тє місце серед усіх видів травматизму. В останні роки спостерігається тенденція до збільшення кількості постраждалих від опіків. Важка термічна травма є серйозним ушкоджуючим фактором для всього організму із-за порушення функцій гемодинаміки, травного тракту, печінки, нирок, метаболізму, імунітету тощо [1]. Все це сприяє появі медіаторів запалення і більш вираженому окислювальному стресу та ендогенній інтоксикації [2].

Незважаючи на створення багатьох нових ліків, ідеального препарату для нанесення на ушкоджену опіками шкіру досі не винайдено. Інфікована опікова рана потребує своєчасної антибактеріальної, протизапальної та детоксикаційної терапії. Тому нашу увагу привернув метод аплікаційної сорбції [3]. Місцеве використання сорбційних препаратів дозволяє знизити рівень продуктів розпаду бактерій та їх токсинів, що сприяє прискореному загоєванню ран [4]. Поєднання сорбенту з антибіотиком, на нашу думку, дасть змогу максимально ефективно впливати на інфекційний процес в опіковій рані.

Метою даного дослідження було вивчити показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), загальної антиоксидантної активності та оцінити рівень гострофазових показників запалення на моделі інфікованої термічної травми у мишей при лікуванні експериментальними аплікаційними сорбентами.

Матеріал і методи

Дослідження проводилося на 6-місячних мишах-самцях лінії NMRI масою 18–20 г. Для експериментів була використана модель контактного термічного опіку [5]. Безпосередньо після нанесення травми тваринам нашкірно інокулювали 0,1 мл добової агарової культури *P. aeruginosa*, яку було виділено від хворого з опіками. На 2-гу добу під опіковий струп вводили аналогічну дозу збудника. На 3-й день під місцевою анестезією опіковий струп видаляли. Всі експериментальні тварини були поділені на шість груп по 18 мишей у кожній. 1-ша група – інтактні тварини, 2-га – тварини без лікування; 3-тя – тварини, яких місцево лікували сорбентом на основі високодисперсного кремнезему; 4-та – тварини, яким на рану наносили аплікаційний сорбент на основі високодисперсного кремнезему з левофлок-

© Г.М. Чернякова, В.В. Мінухін, Т.В. Горбач, 2017

сацином та іншими компонентами; 5-та – тварини, які місцево отримували розроблений сорбент на основі високодисперсного кремнезему з сульфаметоксазолом і іншими компонентами; 6-та – тварини, яким наносили мазь з 1% сульфадіазину срібла. Дослідження проводили на 7-му, 14-ту, 21-шу добу лікування.

Вміст продуктів ПОЛ вивчали за рівнем ТБК-активних продуктів у сироватці крові. Стан антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за показником загальної антиоксидантної активності сироватки крові, який вимірювали спектрофотометричним методом. Рівні гаптоглобіну, церулоплазміну, серомукоїдів та С-реактивного білка (СРБ) оцінювали за допомогою турбідиметричного методу. Статистичну обробку результатів проводили з використанням стандартних програм. Достовірність отриманих результатів визначали за критерієм Стьюдента ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

Як відомо, концентрація ТБК-активних продуктів у сироватці крові відображає активність процесів ПОЛ в організмі хворого і є маркером ендогенної інтоксикації. В 2-й групі тварин на 7-му добу спостерігалось достовірне підвищення цього показника в 3 рази порівняно з інтактними тваринами, в 4-й та 6-й групах – в 2,7 рази, в 5-й – в 2,5, в 3-й – в 2,8 рази відповідно ($p < 0,01$). З 7-ї по 14-ту добу спостереження відмічали зниження показника в середньому по групах тварин: у 2-й – на 34%, у 3-й – на 19%, у 4-й – на 81%, у 5-й – на 20%, у 6-й – на 46% (табл. 1). Найкращий результат спостерігався в групі тварин, які отримували аплікаційний сорбент з левофлоксацином. Це може свідчити про ефективність комплексного використання антибіотика фторхінолонового ряду і сорбенту. Дана комбінація призводила до достовірного зниження ($p < 0,001$) показників ПОЛ у цій групі тварин

вже на 2-му тижні лікування. Використання сорбенту з сульфаметоксазолом сприяло незначному зниженню вказаного показника. У тварин, яких лікували препаратом порівняння – маззю з сульфадіазиним срібла, спостерігали також достовірне зниження рівня ТБК-активних продуктів, але не настільки інтенсивне, як у 4-й групі. До 21-ї доби цей параметр продовжував змінюватися та знизився в 2-й групі на 60,7%, у 3-й – на 61,6%, у 4-й – на 77,6%, у 5-й – на 54%, у 6-й – на 63,8% порівняно з 7-м днем. Таким чином, найбільш активно процес нормалізації рівня ТБК-активних продуктів відбувався у 4-й та 6-й групах, на нашу думку, завдяки використанню відповідних препаратів для лікування інфікованих опіків.

Відомо, що на тлі системного запального синдрому, що розвивається під впливом опікової інфекції, спостерігаються зниження антиоксидантної активності плазми крові та розвиток вираженого внутрішньосудинного окислювального стресу. На 7-му, 14-ту та 21-шу добу загальна антиоксидантна активність сироватки крові була знижена в 1,3 рази в групі тварин, яких не лікували, а також в 1,2 рази в 3-й та 5-й групах тварин, яких лікували чистим сорбентом і сорбентом з сульфаметоксазолом порівняно з показниками тварин 1-ї групи. Такі результати можуть вказувати на більш виражене порушення балансу системи прооксиданти–антиоксиданти у вказаних групах. У 4-й та 6-й групах відзначали зниження загальної антиоксидантної активності сироватки крові на 7-му добу в 1,1 рази, а вже на 14-ту добу лікування показники достовірно не відрізнялися від таких у тварин 1-ї групи ($p < 0,05$). До 21-ї доби рівень загальної антиоксидантної активності сироватки крові у вказаних групах перевищував контрольні показники в 1,4 рази. На нашу думку, це може свідчити про підвищення фермен-

Таблиця 1. ТБК-активні продукти ПОЛ у експериментальних тварин на тлі лікування гострої опікової інфекції, ($M \pm m$) мкмоль/л

Група	7-й день	14-й день	21-й день	Δ7-й–14-й день		Δ7-й–21-й день	
				абс. ч.	%	абс. ч.	%
1-ша	2,28±0,06						
2-га	6,97±0,23	4,59±0,10	2,74±0,36	2,38±0,30	34,00±2,70	4,23±0,40	60,70±5,10
3-тя	6,30±0,07	5,13±0,17	2,40±0,07	2,38±0,30	18,66±2,30	3,88±0,10	61,60±1,10
4-та	6,06±0,17	1,16±0,10	1,36±0,06	4,90±0,20	80,80±1,80	4,70±0,20	77,60±0,90
5-та	5,70±0,11	4,58±0,12	2,64±0,11	1,16±0,10	20,20±2,20	3,11±0,20	54,00±2,70
6-та	6,05±0,07	3,26±0,06	2,19±0,09	2,79±0,10	46,00±1,50	3,86±0,10	63,78±1,40

Примітка. $p < 0,001$.

тативної ланки антиоксидантної системи у мишей на тлі лікування сорбентом з левофлоксацином та маззю з 1%-вим сульфадіазиним срібла, також можна припустити, що вказані препарати пригнічують розвиток шкідливого для тварин процесу окиснення (табл. 2).

зниження рівня церулоплазміну ($p < 0,001$) у порівнянні з попереднім терміном спостереження, та показник майже дорівнював значенням тварин контрольної групи. У тварин 3-ї та 6-ї груп відзначали зниження рівня церулоплазміну, але все одно він перевищував

Таблиця 2. Загальна антиоксидантна активність у експериментальних тварин на тлі лікування гострої опікової інфекції в динаміці, ($M \pm m$) ммоль/л

Група	7-й день	14-й день	21-й день
1-ша	1,60±0,20		
2-га	1,24±0,20	1,25±0,10	1,21±0,10
3-тя	1,32±0,10	1,35±0,10**	1,27±0,10
4-та	1,44±0,10***	1,58±0,10***	2,30±0,60***
5-та	1,22±0,10	1,35±0,20***	1,27±0,10**
6-та	1,42±0,10***	1,60±0,10***	2,17±0,70***

Примітка. $p < 0,01$; * достовірно в порівнянні з попереднім днем; ** в порівнянні з 2-ю групою (без лікування).

Отримані нами результати співпадають з даними вітчизняних авторів [6], які також засвідчують подібні зміни в системі ЗАА мишей на тлі розвитку генералізованої синьогнійної інфекції. На нашу думку, це може бути одним з ефективних критеріїв контролю перебігу захворювання, у розвитку якого істотна роль належить процесам ПОЛ, підбору індивідуальної медикаментозної терапії та оцінці ефективності лікування в клінічній практиці.

Визначення гострофазових показників запалення було наступним етапом дослідження. Відомо, що церулоплазмін має ферментативну активність і відіграє роль антиоксиданту. При опіковій травмі протеоліз, індукований інтерлейкіном-1, стимулює синтез білків гострої фази печінки. У нашому експерименті на 7-му добу рівні сироваткового церулоплазміну були підвищені в усіх групах тварин, а саме в 2-й та 4-й – в 1,6 раза, в 3-й, 5-й та 6-й – в 1,7. На 14-ту добу у тварин 2-ї групи показник був вищим за контрольні значення в 1,3 раза, а у тварин 4-ї та 5-ї груп відбулося достовірне

рівень у контролі в 1,2 раза ($p < 0,05$). До 21-ї доби найнижчий рівень церулоплазміну відзначався у тварин 5-ї та 6-ї груп, у тварин 4-ї групи залишався на рівні контрольних значень, у тварин 2-ї та 3-ї груп був найвищим (рис. 1).

Наші дані співпадають з даними інших авторів, які також зазначають, що рівні білка церулоплазміну в плазмі пацієнтів з опіками та іншими травмами були схожими з такими у групі контролю під час надходження до лікарні і залишалися приблизно однаковими або злегка збільшувалися після 5-ї доби [7]. Можна зробити висновок, що швидкість збільшення рівня церулоплазміну в сироватці крові сповільнюється під час застосування експериментального аплікаційного сорбенту з левофлоксацином та мазі з сульфадіазиним срібла.

Наступним параметром, який визначали, був рівень гаптоглобіну. На 7-му добу спостерігалось його підвищення в усіх групах піддослідних тварин, а саме в 4-й, 5-й та 6-й

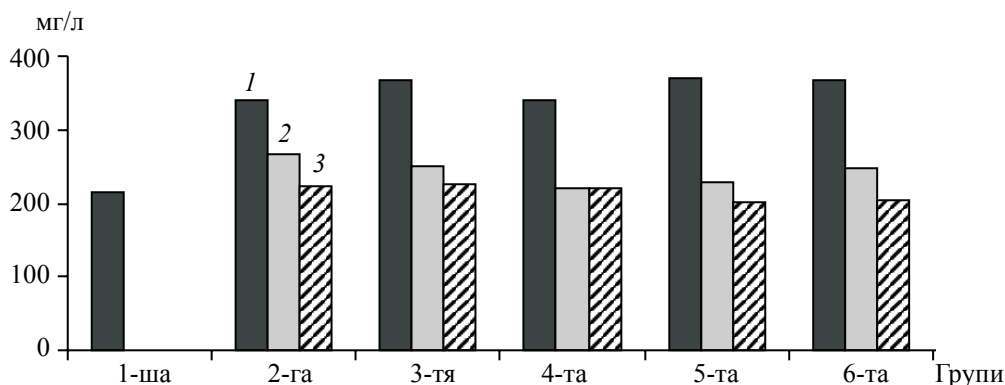


Рис. 1. Рівень церулоплазміну на 7-му (1), 14-ту (2) та 21-шу (3) добу

групах у 2,8 раза, у 2-й в 2,6 та в 3-й у 2 рази відповідно. Протягом 14-ї доби цей показник залишався високим у 2-й, 3-й та 5-й групах, у тварин 4-ї та 6-ї груп спостерігали нормалізацію та дещо знижені цифри гаптоглобіну. До 21-ї доби показник у всіх групах дорівнював такому у тварин 1-ї групи (рис. 2). Більш швидка нормалізація цього параметра в 4-й та 6-й піддослідних групах може свідчити про прискорення зменшення місцевого запалення та інтоксикації, що сприяє більш ранньому початку процесу репарації в рані.

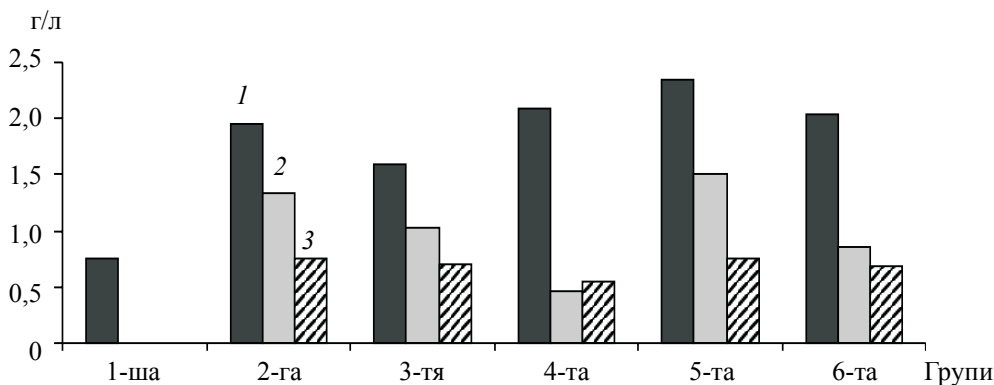


Рис. 2. Рівень гаптоглобіну на 7-му (1), 14-ту (2) та 21-шу (3) добу

Наступним етапом було визначення рівня серомукоїдів у сироватці крові. Це сироваткові глікопротеїни, які виходять у кровеносне русло зі сполучної тканини, якщо остання піддається механічному впливу чи руйнуванню. Отримані дані свідчать про підвищення рівня серомукоїдів у тварин усіх груп протягом всього періоду спостереження. На 7-му добу рівень серомукоїдів у тварин 2-ї, 5-ї та 6-ї груп був вищим у 3,8 раза, у 4-й – в 4,3 раза, в 3-й – у 5 разів порівняно з контрольними тваринами ($p < 0,05$). До 14-ї доби в 4-й групі показники майже дорівнювали таким в контрольній групі, в інших групах залишалися підвищеними, а саме у 2-й – в 2,5 раза, у 5-й та 6-й – в 2,

в 3-й – в 3,75 раза відповідно. До 21-ї доби значення рівня серомукоїдів дорівнювали контрольним у 4-й та 6-й групах, у 2-й та 5-й були дещо вищими (в 1,6 та 1,4 раза відповідно), у 3-й – перевищували в 2,6 раза (рис. 3).

Як відомо, підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові свідчить, що в організмі йде гострий запальний процес. Крім високої чутливості, СРБ також добре реагує на терапевтичні заходи, тому може бути використаний для контролю за перебігом і лікуванням різних патологічних станів, які

супроводжуються підвищенням цього показника [8, 9]. Щодо отриманих результатів, то на 7-му добу у піддослідних тварин відмічено достовірно більш високі значення СРБ, ніж у інтактних тварин ($p < 0,05$), однак рівень цього показника не був значно вище. На 14-й день у тварин 4-ї та 6-ї груп спостерігали нормалізацію показників, а в інших групах рівень СРБ залишався дещо вищим, ніж у контрольних тварин. До 21-ї доби рівень СРБ у тварин усіх груп дорівнював референтним (рис. 4).

Отже, варто зауважити, що у тварин, яких лікували новим апікаційним сорбентом з левофлораксацином, спостерігали достовірно швидше зниження рівня СРБ до норми вже

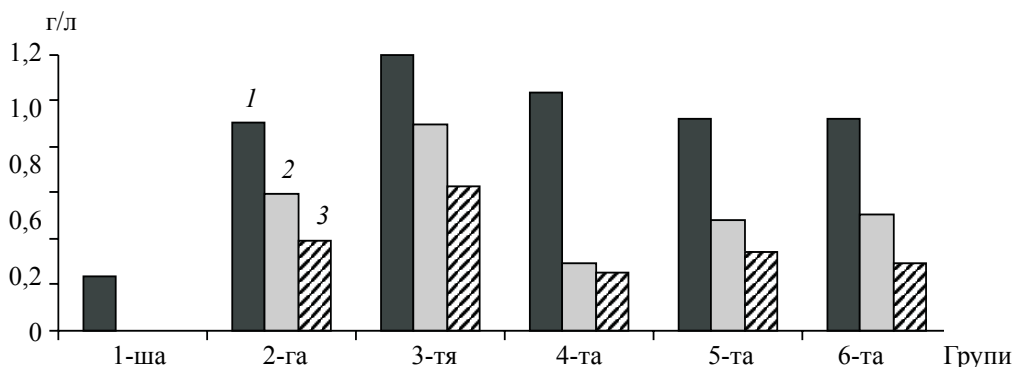


Рис. 3. Рівень серомукоїдів на 7-му (1), 14-ту (2) та 21-шу (3) добу

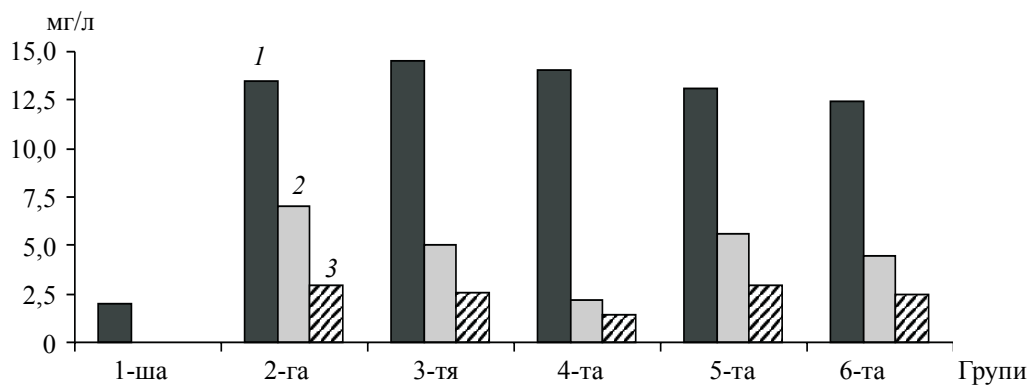


Рис. 4. Рівень СРБ на 7-му (1), 14-ту (2) та 21-шу (3) добу

на 14-ту добу лікування ($p < 0,05$). У свою чергу, тварини, які отримували сульфадіазин срібла, також показали гарні результати лікування, проте рівень СРБ до 2-го тижня знизився лише у 2,8 раза у порівнянні з 7-ю добою та був удвічі більшим за той самий показник у тварин 4-ї групи. Таким чином, можна зробити висновок, що високий рівень СРБ свідчить про початок інфекційного процесу на ранньому етапі його розвитку, а застосування дослідного сорбенту з левофлоксацином прискорює зниження його концентрації.

Список літератури

1. The pathogenesis of burn wound conversion / V. Singh, L. Devgan, S. Bhat, S.M. Milner // *Ann. Plast. Surg.* – 2007. – № 59 (1). – P. 109–115.
2. Evers L.H. The biology of burn injury / L.H. Evers, D. Bhavsar, P. Mailender // *Exp. Dermatol.* – 2010. – № 19. – P. 777–783.
3. Модифицирование поверхности углеродного сорбента поли-N-винилпирролидоном для аппликационной медицины / О.Н. Бакланова, Л.Г. Пьянова, В.П. Талзи и др. // *Физикохимия поверхности и защита материалов.* – 2012. – Т. 48, № 4. – С. 363–369.
4. Fabrication and study of biologically active organosilica polymer composites used for application sorption / E.V. Belik, A.V. Brykalov, F.A. Bostanova et al. // *Fibre Chemistry.* – 2008. – V. 40, № 5. – P. 445–446.
5. Мінухін В.В. Мікробіологічне обґрунтування розробки препаратів для профілактики і лікування синьогнійної інфекції. Дис. докт. мед. наук: 14.02.05/ В.В Мінухін. – Харків, 1997. – С. 237–257.
6. Popov M.M. Metabolic peculiarities at experimental generalized process caused by *Pseudomonas aeruginosa* (Electronic resource) / M.M. Popov, S.G. Malanchuck, M.M. Mishina // *Annals of Mechnikov Institute.* – 2017. – № 2. – P. 34–38. Mode of access: <https://www.imiamn.org.ua/journal.html>
7. Ceruloplasmin and hypoferremia: studies in burn and non-burn trauma patients (Electronic resource) / M.A. Dubick, J.L. Barr, C.L. Keen, J.L. Atkins // *Antioxidants (Basel).* – 2015. – № 4 (1). – P. 153–169. Mode of access: <https://doi.org/10.3390/antiox4010153>
8. Can we use C-reactive protein levels to predict severe infection or sepsis in severely burned patients? (Electronic resource) / M.G. Jeschke, C.C. Finnerty, G.A. Kulp et al. // *Int. J. Burn Trauma.* – 2013. – № 3 (3). – P. 137–143. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712409/>
9. A conformational change of C-reactive protein in burn wounds unmasks its proinflammatory properties (Electronic resource) / D. Braig, B. Kaiser, J.R. Thiele et al. // *Int. Immunology.* – 2014. – V. 26 (8). – P. 467–478. Mode of access: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxu056>

References

1. Singh V., Devgan L., Bhat S., Milner S.M. (2007). The pathogenesis of burn wound conversion. *Ann. Plast. Surg.* 59 (1): 109–115.
2. Evers L.H., Bhavsar D., Mailender P. (2010). The biology of burn injury. *Exp. Dermatol.* 19: 777–783.
3. Baklanova O.N., Pyanova L.G., Talzi V.P. et al. (2012). Modifitsirovanie poverkhnosti uglerodnogo sorbenta poli-N-vinilpirrolidonom dlya aplikatsionnoy meditsiny. *Fizikokhimiya poverkhnosti i zashchita materialov.* 48, 4: 363–369 [in Russian].
4. Belik E.V., Brykalov A.V., Bostanova F.A. et al. (2008). Fabrication and study of biologically active organosilica polymer composites used for application sorption. *Fibre Chemistry.* 40, 5: 445–446.
5. Minukhin V.V. (1997). Mikrobiolohichne obgruntuvannya rozrobky preparativ dlia profilaktyky i likuvannya synohniinoi infektsii. *Dys. d-ra med. nauk:* 14.02.05. Kharkiv [in Ukrainian].
6. Popov M.M., Malanchuck S.G., Mishina M.M. (2017). Metabolic peculiarities at experimental generalized process caused by *Pseudomonas aeruginosa* (Electronic resource). *Annals of Mechnikov Institute.* 2: 34–38.
7. Dubick M.A., Barr J.L., Keen C.L., Atkins J.L. (2015). Ceruloplasmin and hypoferrremia: studies in burn and non-burn trauma patients. *4 (1):* 153–169.
8. Jeschke M.G., Finnerty C.C., Kulp G.A. et al. (2013). Can we use C-reactive protein levels to predict severe infection or sepsis in severely burned patients? *Int. J. Burn Trauma.* 3 (3): 137–143.
9. Braig D., Kaiser B., Thiele J.R. et al. (2014). A conformational change of C-reactive protein in burn wounds unmasks its proinflammatory properties. *International Immunology.* 26 (8): 467–478.

A.M. Чернякова, В.В. Минухин, Т.В. Горбач

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЫШЕЙ С ОЖОГОВОЙ PSEUDOMONAS-ИНФЕКЦИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НОВЫМИ АППЛИКАЦИОННЫМИ СОРБЕНТАМИ

Термическая травма непосредственно связана с биохимическими изменениями, происходящими в макроорганизме. Сравнивали уровни перекисного окисления липидов (ПОЛ), общей антиоксидантной активности и острофазовых белковых показателей сыворотки крови у животных с ожоговой *Pseudomonas*-инфекцией при лечении экспериментальными аппликационными сорбентами и мазью с сульфадиазином серебра. Было показано, что у животных, которых лечили аппликационным сорбентом с левофлоксацином, снижался уровень ПОЛ уже на 2-ю неделю и повышался уровень общей антиоксидантной активности к 3-й неделе, что указывало на положительную динамику. Нормализация уровней острофазовых белков состоялась уже на 14-е сутки. Следовательно, можно предположить, что использование аппликационного сорбента с левофлоксацином ускоряет нормализацию биохимических показателей макроорганизма и, таким образом, влияет на более раннее начало заживления инфицированной ожоговой раны в эксперименте.

Ключевые слова: ожоговая инфекция, аппликационный сорбент, перекисное окисление липидов, C-реактивный белок, острофазовые белки.

G.M. Cherniakova, V.V. Minukhin, T.V. Gorbach

COMPARATIVE STUDY OF BIOCHEMICAL PARAMETERS OF MICE WITH PSEUDOMONAS BURN INFECTION TREATED BY NEW APPLICATION SORBENTS

Thermal trauma is associated with biochemical changes in the macroorganism. It was compared the levels of lipid peroxidation, total antioxidant activity and acute phase protein in animals with *Pseudomonas*-infection of burn wounds during treatment with experimental application sorbents and silver sulfadiazine. It was shown that the level of levels of lipid peroxidation in animals treated with an application sorbent with levofloxacin was lowering for the second week and the level of total antioxidant activity was increased by the third week, which indicated as positive trend. Normalization of acute phase proteins levels was on the 14th day. It can be assumed that the use of the application sorbent with levofloxacin accelerates the process of normalizing the biochemical indices of the macroorganism and, thus, affects the earlier onset of healing of the infected burn wound in the experiment.

Keywords: burn infection, application sorbent, lipid peroxidation, C-reactive protein, acute phase proteins.

Надійшла 31.10.17

Контактна інформація

Чернякова Ганна Михайлівна – аспірант кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, проспект Науки, 4.

Тел.: +380934628728.

E-mail: chernyakova2222@gmail.com.

Мінухін Валерій Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету.

Горбач Тетяна Вікторівна – кандидат біологічних наук, доцент кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету.

УДК 616.153.96-02:616.314.18-002.4-06:616.441-008.61/64]092.9

В.В. Щерба, І.Я. Криницька, А.В. Мізь, М.М. Корда

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет

ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

ЗМІНИ КОНЦЕНТРАЦІЇ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА У ЩУРІВ З ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНІ ГІПЕР- І ГІПОТИРЕОЗУ

Наведені дані про вплив патології щитовидної залози на перебіг запальних процесів пародонта. Експериментальний пародонтит супроводжується вираженим підвищенням концентрації С-реактивного білка як у гомогенаті тканин пародонта, так і в сироватці крові, що свідчить про розвиток не лише локальних запальних реакцій, але й системних. Дисбаланс тиреоїдних гормонів впливає на перебіг запалення при експериментальному пародонтиті, особливо виражено при гіпертиреозі.

Ключові слова: пародонтит, тиреоїдні гормони, запалення.

Вступ

В останні десятиріччя спостерігається значне зниження якості здоров'я населення, у тому числі і стоматологічного, через виражену поліморбідність. Загальносоматичні захворювання у 85% випадків є супутніми або активізують патологічний процес у пародонті. Однією із форм супутньої патології, яка негативно впливає на перебіг запальних процесів пародонта, є патологія щитовидної залози [1].

Пародонтит – це хронічне деструктивне запальне захворювання тканин пародонта, що є реакцією у відповідь на тривалу присутність інфекції, переважно анаеробної грамнегативної. Запальні захворювання пародонта на сьогоднішній день розглядають не лише як локальне запалення тканин, що оточують зуб, викликане мікрофлорою зубної бляшки, але і як реакцію організму на бактеріальну інфекцію [2]. Пародонтопатогенна мікрофлора є джерелом ендотоксинів, які, крім безпосередньої шкідливої дії на тканини пародонта, потрапляючи в кров, стимулюють підвищене виробництво реактантів гострої фази.

С-реактивний білок (СРБ), феритин, прокальцитонін, фібриноген та швидкість осідання еритроцитів є відомими реактантами гострої фази запалення [3]. Більше того, було продемонстровано зв'язок між середнім об'ємом тромбоцитів і запаленням [4]. Найбільш розповсюдженим є визначення концентрації СРБ в якості реактанта гострої фази запалення. СРБ може зв'язувати фосфотаноламін і фос-

фохолін із зруйнованих клітинних мембран бактерій і клітин організму-господаря, а також хроматин, малі ядерні рибонуклеопротеїни, ламінін та фібронектин в присутності іонів кальцію. Зв'язавшись з цими лігандами, СРБ здатний активувати каскад комплементу. СРБ-рецептори також існують на макрофагах, моноцитах і нейтрофілах, і, таким чином, зв'язаний СРБ може позначати бактеріальні та пошкоджені клітини господаря для фагоцитозу і допомагає спрямувати і посилити місцеву запальну реакцію на інфекцію, травму та некроз [5].

Запалення супроводжується порушеннями мікроциркуляції, посиленням явищ ексудації та клітинної інфільтрації, що сприяє деполімеризації основної речовини сполучної тканини ясен, руйнуванням колагену, порушенням транскapілярного обміну. Резорбція компактної пластинки міжзубної перегородки, проникнення запалення в губчасту речовину і подальше її руйнування сприяють утворенню глибоких кісткових кишень, вертикальній деструкції альвеолярного гребеня. Прискорення темпів ремоделювання в кістковій тканині, скупчення і активізація остеокластів, ініційовані запальним процесом, зумовлюють витончення кісткових перекладин, деградацію органічного матриксу, деструкцію кісткової тканини [6]. Питання гормональної регуляції запальних реакцій в пародонті й особливості їх розвитку на тлі дисфункції щитовидної залози залишаються недостатньо вивченими.

© В.В. Щерба, І.Я. Криницька, А.В. Мізь, М.М. Корда, 2017

Мета роботи – дослідити концентрацію СРБ у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу.

Матеріал і методи

Досліди проведено на 48 безпородних статевозрілих білих щурах-самцях масою 180–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Піддослідних тварин було поділено на чотири групи по 12 щурів у кожній: 1-ша – контрольні тварини, яким вводили внутрішньошлунково 1%-вий розчин крохмалю; 2-га – тварини з моделлю пародонтиту. Щурам цієї групи протягом двох тижнів через день вводили в тканини ясен по 40 мг/мл ліпополісахариду *E. Coli* («Sigma-Aldrich», США) [7]; 3-тя – щури з пародонтитом на тлі гіпертиреозу; 4-та – щури з пародонтитом на тлі гіпотиреозу. З метою моделювання експериментальної гіпофункції щитовидної залози [8] тваринам щоденно внутрішньошлунково вводили мерказоліл на 1%-вому розчині крохмалю із розрахунку 1 мг/добу на 100 г маси протягом 21 доби. Починаючи з 8-ї доби експерименту щурам вводили в тканини ясен ліпополісахарид протягом двох тижнів. Евтаназію щурів здійснювали шляхом кровопускання за умов тіопентал-натрієвого наркозу на 22-гу добу від початку досліду.

Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили із дотриманням правил відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (1986) [9]. Для досліджень використовували сироватку крові і гомогенат тканин пародонта, який виготовляли на трис/НСІ/буфері (рН 8,0) з розрахунку 100 мг тканини/мл [10]. Гомогенат центрифугували впродовж 30 хв при 1500 g і температурі +4 °С. Після центрифугування гомогенату досліджували надосадову рідину.

Для підтвердження станів гіпер- та гіпотиреозу в сироватці крові визначали вміст вільного тироксину (вТ4), вільного трийодтироніну (вТ3) та тиреотропного гормону (ТТГ) імуноферментним методом з використанням наборів фірми «Вектор-Бест» (Росія).

У сироватці крові та гомогенаті тканин пародонта визначення концентрації СРБ як гострофазового реактанта запального процесу проводили на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі Humalyzer 2000 (Human, Німеччина) за допомогою стандартного набору реактивів.

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали з використанням непараметричних методів оцінки одержаних даних. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (М), її дисперсії і помилки середньої (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою критерію Манна–Уїтні. Зміни вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Кореляційний аналіз проводили між досліджуваними показниками. Вираховували коефіцієнт лінійної кореляції (r) та його достовірність (p), що відповідним чином позначалося в таблицях (кореляційних матрицях). Якщо показник $r=0$, зв'язок вважався відсутнім, у діапазоні 0–0,3 – свідчив про слабку кореляцію, проміжок показника 0,31–0,70 характеризував зв'язок середньої сили, а інтервал 0,71–1,00 – значну кореляційну взаємодію. Коефіцієнт кореляції оцінювали як достовірний при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що тритижневе введення щурам L-тироксину зумовило стан гіпертиреозу, що підтверджувалося зростанням концентрації вТ4 у сироватці крові в 1,8 раза ($p < 0,001$), табл. 1. Концентрація ТТГ при цьо-

Таблиця 1. Концентрація вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону в сироватці крові щурів, яким вводили L-тироксин і мерказоліл ($M \pm m$, $n=12$)

Група тварин	Концентрація		
	ТТГ, мМО/л	вТ3, пмоль/л	вТ4, пмоль/л
Контроль	0,37±0,03	5,41±0,17	15,07±0,48
L-тироксин	0,16±0,02 $p_1 < 0,001$	6,52±0,23 $p_1 < 0,01$	26,64±1,02 $p_1 < 0,001$
Мерказоліл	0,56±0,04 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	4,78±0,16 $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,001$	6,65±0,44 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка. p_1 – вірогідність відмінностей між контрольною та експериментальною групою; p_2 – вірогідність відмінностей між експериментальними групами.

му достовірно зменшувалася в 2,3 раза. Найменших змін зазнав рівень вТЗ, який також збільшився, але лише на 20,5% ($p < 0,01$). Для моделювання стану гіпотиреозу використовували антитиреоїдний засіб – мерказоліл. Механізм його тиреостатичної дії зумовлений інгібуванням активності ферменту, який бере участь в утворенні тироксину і трийодтироніну – пероксидази, пригніченням процесу йодування тироніну та зниженням інкреції тироксину. Введення щурам мерказолілу протягом трьох тижнів зумовило стан гіпотиреозу, що підтверджувалося зменшенням концентрації вТ4 у сироватці крові в 2,3 раза ($p < 0,001$), табл. 1. Концентрація ТТГ при цьому достовірно зростала на 51,3 %. Найменш виражених змін знову зазнав рівень вТЗ, він зменшився на 11,6 % ($p < 0,02$).

Результати проведених досліджень показали, що концентрація СРБ у сироватці крові щурів із змодельованим пародонтитом збільшилася на 25,8 % ($p < 0,02$), у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу – на 54,8 % ($p < 0,001$) відносно контрольної групи (табл. 2). У тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу концентрація СРБ у сироватці крові достовірно не змінилася. Підвищення концентрації СРБ у сироватці крові можна пояснити тим, що медіатори запалення (IL-1, IL-6 та TNF- α), які вивільняються за умови пародонтиту, мають здатність стимулювати гепатоцити продукувати СРБ.

В гомогенаті тканин пародонта концентрація СРБ у тварин із змодельованим пародон-

титом збільшилася на 57,7% ($p < 0,002$), у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – в 2,2 раза ($p < 0,001$) відносно контрольної групи. Найбільш виражено даний показник змінився у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу – збільшився у 2,8 раза ($p < 0,001$). Виявлено достовірні відмінності в концентраціях СРБ в тканинах пародонта: у тварин з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпертиреозу – перевищення на 75,6 % у гіпертиреоїдних щурів ($p < 0,001$); у тварин з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпотиреозу – перевищення на 41,5 % у гіпотиреоїдних щурів ($p < 0,01$); у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу та у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу встановлено вищі значення концентрації СРБ білка у гіпертиреоїдних щурів (на 24,1%, $p < 0,05$).

Більш виражене підвищення концентрації СРБ у гомогенаті тканин пародонта відносно змін у сироватці крові тварин за умови пародонтиту можна пояснити тим, що хоча СРБ первинно продукується печінкою у відповідь на дію прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, TNF- α), існують дані про позапечінковий синтез даного білка в яснах [11].

Зміни концентрації СРБ у сироватці крові в нашому дослідженні узгоджуються із даними науковців, які спостерігали підвищення рівня даного показника в плазмі крові пацієнтів з гострим пародонтитом відносно здорових осіб [12–14]. А. Czarnywojtek et al. виявили, що концентрація СРБ у сироватці крові підвищена як при гіпертиреозі, так і при

Таблиця 2. Концентрація С-реактивного білка в сироватці крові та гомогенаті тканин пародонта щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу ($M \pm m$, $n = 12$)

Група тварин	Концентрація	
	в сироватці крові, мг/л	в супернатанті гомогенату пародонта, мг/кг
Контроль	0,31 \pm 0,02	0,26 \pm 0,02
Зі змодельованим пародонтитом	0,39 \pm 0,02 $p_1 < 0,02$	0,41 \pm 0,03 $p_1 < 0,002$
З пародонтитом на тлі:		
гіпертиреозу	0,48 \pm 0,02 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	0,36 \pm 0,03 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,01$
гіпотиреозу	0,72 \pm 0,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,58 \pm 0,04 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,05$

Примітка. p_1 – вірогідність відмінностей між контрольною і експериментальною групами; p_2 – вірогідність відмінностей між групами з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпертиреозу; p_3 – вірогідність відмінностей між групами з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу; p_4 – вірогідність відмінностей між групами з пародонтитом на тлі гіпертиреозу і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

гіпотиреозі [15]. У дослідженні E. Savas et al. [3] рівні СРБ були достовірно вищими як при гіпотиреозі, так і при гіпертиреозі відносно еутиреодних осіб. При цьому статистичних відмінностей між гіпо- і гіпертиреодною групами не виявлено. J. Kvetny et al. встановили, що рівні СРБ збільшуються у пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом [16]. Н.Н. Yao et al. відмітили, що рівень СРБ у пацієнтів з дерматоміозитом, які мали субклінічний гіпотиреоз, був вищим, ніж у еутиреодних пацієнтів [17]. А. Tuzcu et al. [18] встановили, що субклінічний гіпотиреоз супроводжується підвищенням рівня СРБ та інсуліну порівняно з еутиреодним контролем і має місце позитивний кореляційний взаємозв'язок цих параметрів у осіб з субклінічним гіпотиреозом. Однак в рамках дослідження NHANES не виявлено відмінностей за рівнем СРБ між пацієнтами з еутиреозом і субклінічним гіпотиреозом [19]. В. Н. Плиговка та Г. Д. Фадєєнко встановили прямий кореляційний зв'язок між високим рівнем ТТГ і підвищенням вмісту СРБ [20]. Проте у дослідженні А. Czarnywojtek et al. ступінь підвищення концентрації СРБ у плазмі не корелював з вираженістю гіпотиреозу [15]. Проведений нами кореляційний аналіз (табл. 3) виявив сильний зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією СРБ і концентрацією ТТГ, прямий зв'язок середньої сили між концентрацією СРБ і концентрацією

вТ4 та сильний прямий кореляційний зв'язок між концентрацією СРБ і концентрацією вТ3 у сироватці крові гіпертиреодних тварин. У гомогенаті тканин пародонта гіпертиреодних тварин встановлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією СРБ і концентрацією ТТГ та прямі зв'язки середньої сили між концентрацією СРБ і концентрацією вТ4 і вТ3. У гіпотиреодних тварин не виявлено достовірних кореляційних зв'язків між концентрацією СРБ і тиреодними гормонами ні в сироватці крові, ні в гомогенаті тканин пародонта.

Механізми підвищення концентрації СРБ як при гіпер-, так і при гіпотиреозі залишаються незрозумілими. Вважають, що підвищення концентрації СРБ при гіпотиреозі є результатом взаємодії ІЛ-6 з TNF- α та ІЛ-1. За винятком згаданих цитокінів, нестача гормонів щитовидної залози призводить до уповільнення загальної швидкості метаболізму, і за цих обставин можуть бути порушені всі біохімічні процеси. Таким чином, швидкість кліренсу СРБ може призвести до збільшення рівня СРБ. Подібним чином повільне захоплення СРБ клітинами-мішенями може також сприяти цьому. Гіпертиреоз призводить до пришвидшення метаболічної активності, що може зумовити гіперактивність адренергічної нервової системи, стимуляцію імунної системи та значне збільшення периферичного кро-

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між концентрацією СРБ і концентрацією вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону у тварин дослідної групи

Показник	Дослідна група	Коефіцієнт кореляції з СРБ, r_{xy}	p
<i>Сироватка крові</i>			
ТТГ, мМО/л	Пародонтит на тлі: гіпертиреозу	-0,72	<0,01
	гіпотиреозу	-0,08	<0,01
вТ ₃ , пмоль/л	Пародонтит на тлі: гіпертиреозу	0,86	<0,01
	гіпотиреозу	0,37	>0,05
вТ ₄ , пмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,70	<0,05
	гіпотиреозу	0,19	>0,05
<i>Гомогенат тканин пародонта</i>			
ТТГ, мМО/л	Пародонтит на тлі: гіпертиреозу	-0,83	<0,01
	гіпотиреозу	-0,27	>0,05
вТ ₃ , пмоль/л	Пародонтит на тлі: гіпертиреозу	0,64	<0,05
	гіпотиреозу	0,26	>0,05
вТ ₄ , пмоль/л	Пародонтит на тлі: гіпертиреозу	0,70	<0,05
	гіпотиреозу	0,38	>0,05

вотоку [15]. Усі ці умови можуть привести до збільшення концентрації СРБ.

Висновки

Еспериментальний пародонтит супроводжується вираженим підвищенням концентрації С-реактивного білка як у гомогенаті тканин

пародонта, так і в сироватці крові, що свідчить про розвиток не лише локальних запальних реакцій, але й системних. Дисбаланс тиреоїдних гормонів впливає на перебіг запалення при експериментальному пародонтиті, особливо виражено при гіпертиреозі.

Список літератури

1. Шило М.М. Вікові особливості формування запальних хвороб пародонта у дітей в залежності від клінічних форм туберкульозу / М.М. Шило // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 4. – С. 41–43.
2. Николаева А.В. Изучение степени деструктивных изменений в тканях пародонта при моделировании пародонтита у белых крыс-самок различных возрастных периодов / А.В. Николаева, О.А. Макаренко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – Т. XV, № 4 (58). – С. 74–78.
3. Serum levels of inflammatory markers in patients with thyroid dysfunction and their association with autoimmunity status / E. Savas, A. Ziya Sahin, S.N. Aksoy et al. // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2016. – V. 9 (2). – P. 4485–4490.
4. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation / A.Y. Gasparyan, L. Auvazyan, D.P. Mikhailidis, K.D. Kitas // Curr Pharm. – 2011. – Vol. 17. – P. 47–58.
5. Bansal T. C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review / T. Bansal, A.D.D. Pandey, A.K. Asthana // J. Clinical and Diagnostic Research. – 2014. – V. 8 (7). – ZE21–ZE24.
6. Сабирова А.И. Цитокиновый статус у больных генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом / А.И. Сабирова // Вестник КРСУ. – 2016. – Т. 16, № 7. – С. 102–105.
7. Моисеева Е.Г. Метаболический гомеостаз и иммунная реактивность организма в динамике воспаления в тканях пародонта (экспериментальное исследование) : автореф. дис. на соискание ученой степени докт. мед. наук : спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / Е. Г. Моисеева. – М., 2008. – 45 с.
8. Ратушненко В.О. Функціональна роль тіол-дисульфідної системи при експериментальному гіпо- і гіпертиреозі / В.О. Ратушненко // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 2 (118). – С. 17–20.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – P. 52.
10. Авдеев О.В. Ступінь активності фосфатаз при експериментальному пародонтиті та за його корекції / О.В. Авдеев // Клінічна стоматологія. – 2013. – № 3–4. – С. 13–17.
11. Lu Q. Human gingiva is another site of C-reactive protein formation / Q. Lu, L. Jin // J. Clin. Periodontol. – 2010. – № 37 (9). – P. 789–796.
12. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses / M. Ide, D. McPartlin, P.Y. Coward et al. // J. Clin. Periodontol. – 2003. – № 30. – P. 334–340.
13. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels / I.S. Gomes-Filho, J.M.F. Coelho, S.S. Cruz et al. // J. Periodontol. – 2011. – № 82. – P. 969–978.
14. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level / B. Noack, R.J. Genco, M. Trevisan et al. // J. Periodontol. – 2001. – № 72. – P. 1221–1227.
15. The role of serum C-reactive protein measured by high-sensitive method in thyroid disease / A. Czarnywojtek, M. Owecki, M. Zgorzalewicz-Stachowiak et al. // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 2014. – № 62 (6). – P. 501–509.
16. Subclinical hypothyroidism is associated with a low grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years / J. Kvetny, P.E. Heldgaard, E.M. Bladbjerg, J. Gram // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2004. – № 61. – P. 232–238.
17. Clinical analysis and immunological characteristics of patients with dermatomyositis and thyroid dysfunction / H.H. Yao, Y.H. Li, X.W. Zhang, Z.G. Li // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2011. – № 43. – P. 209–212.
18. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia / A. Tuzcu, M. Bahceci, D. Gokalp et al. // Endocr. J. – 2005. – V. 52. – P. 89–94.

19. Hueston W.J. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism / W.J. Hueston, D.E. King, M.E. Geesey // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2005. – V. 63. – P. 582–587.

20. Плиговка В.Н. Влияние бессимптомной гиперурикемии на метаболические показатели и толщину комплекса интима у больных гипертонической болезнью с ожирением и гипофункцией щитовидной железы / В.Н. Плиговка, Г.Д. Фадеенко // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2014. – Вип. 4 (2). – С. 177–181.

References

1. Shylo M.M. (2013). Vikovi osoblyvosti formuvannya zapal'nykh khvorob parodonta u ditey v zalezhnosti vid klinichnykh form tuberkul'ozu. *Ukrayins'kyu pul'monolohichnyy zhurnal*. 4: 41–43 [in Ukrainian].

2. Nikolaeva A.V., Makarenko O.A. (2016). Izuchenie stepeni destruktivnih izmeneniy v tkanyah parodonta pri modelirovanii parodonti ta u belyih kryis-samok razlichnykh vozrastnykh periodov. *Klinichna ta eksperimentalna patologiya*. XV, 4 (58): 74–78 [in Ukrainian].

3. Savas E., Ziya Sahin A., Aksoy S.N. et al (2016). Serum levels of inflammatory markers in patients with thyroid dysfunction and their association with autoimmunity status. *Int J Clin Exp Med*. 9 (2): 4485–4490.

4. Gasparyan A.Y., Ayvazyan L., Mikhailidi, D.P., Kitas K.D. (2011). Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation. *Curr Pharm*. 17: 47–58.

5. Bansal T., Pandey A.D.D., Asthana A.K. (2014). C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review. *J. Clinical and Diagnostic Research*. 8 (7): ZE21–ZE24.

6. Sabirova A.I. (2016). Tsitokinovyiy status u bolnykh generalizovannyim parodontitom i metabolicheskim sindromom. *Vestnik KRSU*. 16, 7: 102–105 [in Ukrainian].

7. Moysheeva E.H. (2008). Metabolicheskyi homeostaz y imunnaia reaktyvnost orhanyzma v dynamyke vospaleniya v tkaniakh parodonta. Extended abstract of Doctor's thesis. Sumy: SumSU [in Russian].

8. Ratushenko V.O. (2010). Funktsionalna rol tiol-dysulfidnoi systemy pry eksperymentalnomu hipo- i hipertyreozii. *Odeskyi medychnyi zhurnal*. 2 (118): 17–20 [in Ukrainian].

9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. (1986). Council of Europe. Strasbourg. 123: 52.

10. Avdieiev O.V. (2013). Stupin aktyvnosti fosfataz pry eksperymentalnomu parodontyti ta za yoho korektsii. *Klinichna stomatolohiia*. 3–4: 13–17 [in Ukrainian].

11. Lu Q., & Jin L. (2010). Human gingiva is another site of C-reactive protein formation. *J. Clin. Periodontol*. 37 (9): 789–796.

12. Ide M., McPartlin D., Coward P.Y. et al. (2003). Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J. Clin. Periodontol*. 30: 334–340.

13. Gomes-Filho I.S., Coelho J.M.F., Cruz S.S. et al. (2011). Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J. Periodontol*. 82: 969–978.

14. Noack B., Genco R.J., Trevisan M. et al. (2001). Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J. Periodontol*. 72: 1221–1227.

15. Czarnywojtek A., Owecki M., Zgorzalewicz-Stachowiak M. et al. (2014). The Role of Serum C-Reactive Protein Measured by High-Sensitive Method in Thyroid Disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 62 (6): 501–509.

16. Kvetny J., Heldgaard P.E., Bladbjerg E.M., Gram J. (2004). Subclinical hypothyroidism is associated with a low grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 61: 232–238.

17. Yao H.H., Li Y.H., Zhang X.W., Li Z.G. (2011). Clinical analysis and immunological characteristics of patients with dermatomyositis and thyroid dysfunction. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 43: 209–212.

18. Tuzcu A., Bahceci M., Gokalp D. et al. (2005). Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J*. 52: 89–94.

19. Hueston W.J., King D.E., Geesey M.E. (2005). Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 63: 582–587.

20. Pligovka V.N., Fadeenko G.D. (2014). Vliyanie bessimptomnoy giperurikemii na metabolicheskie pokazateli i tolschinu kompleksa intima u bolnykh gipertonicheskoy boleznyu s ozhireniem i gipofunksiei schitovidnoy zhelezyi. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 4 (2): 177–181 [in Ukrainian].

В.В. Щерба, И.Я. Креницкая, А.В. Мизь, М.М. Корда

ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У КРЫС С ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ ГИПЕР- И ГИПОТИРЕОЗА

Представлены данные о влиянии патологии щитовидной железы на течение воспалительных процессов пародонта. Экспериментальный пародонтит сопровождается выраженным повышением концентрации С-реактивного белка как в гомогенате тканей пародонта, так и в сыворотке крови, что свидетельствует о развитии не только локальных воспалительных реакций, но и системных. Дисбаланс тиреоидных гормонов влияет на течение воспаления при экспериментальном пародонтите, особенно выражено при гипертиреозе.

Ключевые слова: пародонтит, тиреоидные гормоны, воспаление.

V.V. Shcherba, I.Ya. Krynytska, A.V. Miz, M.M. Korda

CHANGES OF C-REACTIVE PROTEIN CONCENTRATION IN RATS WITH PERIODONTITIS ON THE BACKGROUND OF HYPER- AND HYPOTHYROIDISM

The article presents data on the influence of the thyroid gland pathology on the course of periodontal inflammatory processes. Experimental periodontitis is accompanied by a marked increase in the concentration of the C-reactive protein, both in the homogenate of the periodontal tissues and in the blood serum, which indicates the development of not only local inflammatory reactions but also systemic ones. Imbalance of thyroid hormones affects the course of inflammation in case of experimental periodontitis, especially expressed in hyperthyroidism.

Keywords: periodontitis, thyroid hormones, inflammation.

Надійшла 14.12.17

Контактна інформація

Щерба Віталій Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри стоматології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Креницька Інна Яківна – доктор медичних наук, професор кафедри функціональної і лабораторної діагностики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Адреса: Україна, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

Тел.: +380964790616.

E-mail: krynytska@tdmu.edu.ua.

Мизь Андрій Васильович – кандидат медичних наук, доцент кафедри анатомії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Корда Михайло Михайлович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри медичної біохімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України».

ТЕРАПІЯ

УДК [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-078-037

*А.О. Більченко**Харківський національний медичний університет***БАЗАЛЬНИЙ РІВЕНЬ ГАЛЕКТИНУ-3, Р-СЕЛЕКТИНУ
ТА ФАКТОРА РОСТОВОГО ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ 15 В ПЛАЗМІ КРОВІ
У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ
В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ**

Представлено результати визначення базального рівня Р-селектину, галектину-3 та фактора ростового диференціювання (ФРД)-15 у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу в плазмі крові. Рівень ФРД-15 в плазмі демонстрував зв'язок з наявністю у хворих на АГ супутнього цукрового діабету. Виявлений достовірний взаємозв'язок між рівнями галектину-3 і ФРД-15 в плазмі хворих з АГ за даними кореляційного і регресійного аналізів, що є підтвердженням взаємозв'язку між різними патогенетичними компонентами запального процесу у таких хворих.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія, галектин-3, Р-селектин, фактор ростового диференціювання 15.

Вступ

Основні фактори ризику серцево-судинних подій, такі як артеріальна гіпертензія (АГ) і цукровий діабет (ЦД), а особливо їх поєднання, призводять до розвитку атеросклеротичного ураження судин і атеротромбозу, одним із ключових чинників якого є системне запалення [1]. Статистика показує, що серцево-судинні захворювання залишаються найпоширенішою причиною смертності в Європі: 45% усіх смертей, 49% смертей серед жінок і 40% серед чоловіків. У Європі щороку від серцево-судинних захворювань помирає більше 4 млн людей, із них 1,4 млн віком до 75 років [2].

ЦД стає основною медико-соціальною проблемою з огляду на прогнози експертів щодо зростання його поширеності. За останні 10 років кількість осіб з абдомінальним ожирінням збільшилася в Північній Америці в 2 рази, що призвело до відповідного зростання поширеності інсулінорезистентності й ЦД 2-го типу та появи терміну «метаболічна катастрофа». Аналогічна «метаболічна катастрофа» прогнозується в Європейській популяції в наступне десятиліття. Якщо кількість хво-

рих з ЦД в Європейській популяції, за сучасними джерелами, становить близько 8%, то осіб з предіабетом ще 20%, і це означає, що майже кожна третя людина має порушення вуглеводного обміну, що призводить до збільшення серцево-судинного ризику. Макросудинні ускладнення ЦД розвиваються раніше, ніж мікросудинні, 75–80% хворих з ЦД помирають від серцево-судинних катастроф. Ризик смерті від всіх причин збільшується в 2 рази, а серцево-судинний в 3 рази у хворих на ЦД. При цьому ризик смерті вище у жінок з ЦД у порівнянні з чоловіками і у хворих молодше 55 років у порівнянні зі старшими. Збільшення смертності призводить до скорочення тривалості життя хворих на ЦД на 12–14 років [3].

Найбільш поширеними маркерами системного запалення, які використовуються в клінічній практиці для стратифікації ризику, є загально визнаний стандарт v-cs СБР та нові біомаркери, такі як ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза А2 (Lp-PLA2) та мієлопероксидаза. Перспективними вважаються нові біомаркери запалення, такі як ростовий фактор

диференціації 15 (GDF-15), Р-селектин та галектин-3 [4].

Незважаючи на значну кількість досліджень, які проводяться з новими біомаркерами запалення Р-селектином і галектином-3, здебільшого у хворих з гострим коронарним синдромом, залишається маловивченою роль цих біомаркерів у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2-го типу, які відносяться до категорії хворих з високим додатковим ризиком серцево-судинних подій [5–7].

Мета даного дослідження – визначення базального рівня Р-селектину, галектину-3 та ФРД-15 у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2-го типу в плазмі крові.

Матеріал і методи

В діагностичному процесі використано стандартні методи опитування і обстежено 82 хворих з урахуванням скарг, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Для постановки діагнозу АГ використовували класифікацію Української асоціації кардіологів. Більшість обстежених становили жінки – 51,2% (42 особи), 48,8% (40 осіб) склали чоловіки. Вік хворих – від 37

до 87 років, у середньому (65±10) років. Пациєнтів з АГ та ЦД 2-го типу – 51,2% (42 особи), з яких 47,6% (20 осіб) склали жінки, 52,4% (22 особи) – чоловіки.

Для кількісного визначення людського галектину-3 був використаний набір «Human GDF-3 Elisa». Сироватка і плазма (EDTA) крові зберігалися при температурі 2–8 °С. Мінімальна визначальна концентрація галектину-3 становила 0,12 нг/мл. Сильно гемолізовані або ліпемічні зразки не використовувалися.

Результати та їх обговорення

Для кількісного визначення Р-селектину був використаний набір реагентів «Human sP-selectin Platinum ELISA». Мінімальна визначальна концентрація Р-селектину становила 0,2 нг/мл.

Для кількісного визначення високочутливого ФРД-15 був використаний набір реагентів «Human GDF-15 ELISA». Мінімальна визначальна концентрація ФРД-15 становила 2 пг/мл. Специфічність аналізу забезпечува-

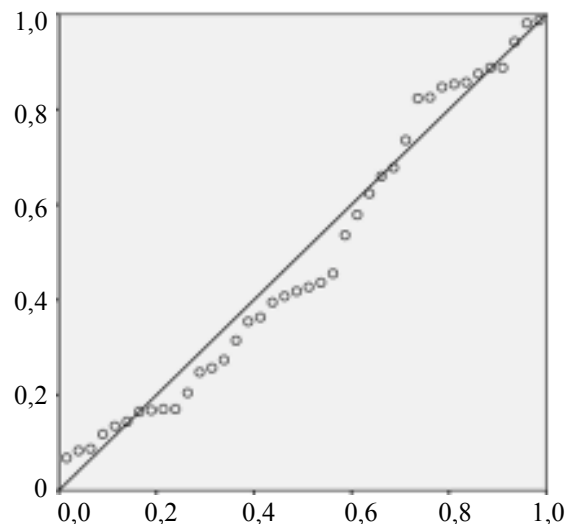
лася використанням моноклональних антитіл, що мають високу специфічність до СРБ. Статистичний аналіз даних проведений за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Office Excel 2013». Виконано кореляційний аналіз отриманих даних.

Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих з АГ з наявністю і відсутністю супутнього ЦД (M±m)

Група хворих з АГ	Р-селектин, нг/мл	Галектин-3, нг/мл	ФРД-15, пг/мл
У поєднанні з ЦД 2-го типу (n=42)	119,47±30,10	14,10±7,28	3731,17±2375,90*
Без ЦД 2-го типу (n=40)	122,90±30,94	13,20±5,88	2130,47±874,52
Всього (n=82)	121,26±30,50	13,62±6,40	2950,34±1968,15

Примітка. * $p < 0,05$; достовірність відмінностей між групами хворих.

Отже, виявлений достовірний взаємозв'язок між рівнями галектину-3 і ФРД-15 у плазмі крові хворих на АГ, при цьому був відсутній



Взаємозв'язок між рівнями в плазмі галектину-3 і ФРД-15 у хворих з АГ

Отже, виявлений достовірний взаємозв'язок між рівнями галектину-3 і ФРД-15 у плазмі крові хворих на АГ, при цьому був відсутній

взаємозв'язок обох біомаркерів з Р-селектином, що створює передумови для отримання за допомогою нових біомаркерів додаткової прогностичної інформації у хворих на АГ.

Висновки

Рівень ФРД-15 у плазмі крові демонстрував зв'язок з наявністю у хворих на АГ супутнього цукрового діабету, при цьому вза-

ємозв'язок між рівнями галектину-3 і Р-селектину в плазмі був відсутній. Виявлений достовірний взаємозв'язок між рівнями галектину-3 і ФРД-15 в плазмі хворих на АГ за даними кореляційного і регресійного аналізу, що є підтвердженням взаємозв'язку між різними патогенетичними компонентами запального процесу у хворих на АГ.

References

1. Pant S., Deshmukh A., Gurumurthy G.S. et al. (2014). Inflammation and Atherosclerosis-Revisited. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 19 (2): 170–178.
2. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. et al. (2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* Aug 14. 7,37 (42): 3232–3245.
3. Taylor K.S. (2013). All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. primary care database. *Diabetes Care.* Aug, 36 (8): 2366–2371.
4. Krintus M.I., Kozinski M., Kubica J., Sypniewska G. (2014). Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* Oct, 51 (5): 263–279.
5. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertension.* 31: 1281–1357.
6. Gehlken C., Suthahar N., Meijers W.C., de Boer R.A. (2018). Galectin-3 in Heart Failure: An Update of the Last 3 Years. *Heart Fail Clin.* Jan, 14 (1): 75–92.
7. Juan Wang, Guo-Juan Tan, Li-Na Han et al. (2017). Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *J. Geriatr. Cardiol.* Feb, 14 (2): 135–150.

А.А. Бильченко

БАЗАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ГАЛЕКТИНА-3, Р-СЕЛЕКТИНА И ФАКТОРА РОСТОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ 15 В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Представлены результаты определения базального уровня Р-селектин, галектина-3 и ФРД-15 у больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа в плазме крови. Уровень ФРД-15 в плазме демонстрировал связь с наличием у больных АГ сопутствующего сахарного диабета. Обнаружена достоверная взаимосвязь между уровнями галектина-3 и ФРД-15 в плазме больных с АГ по данным корреляционного и регрессионного анализов, что является подтверждением взаимосвязи между различными патогенетическими компонентами воспалительного процесса у таких больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, галектин-3, Р-селектин, фактор ростовой дифференциации 15.

А.О. Bilchenko

GALECTIN-3, P-SELECTIN AND GDF-15 PLASMA LEVELS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The aim of this study was to determine the plasma levels of Galectin-3, P-selectin and GDF-15 in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. GDF-15 levels were significantly higher in patients with T2DM. Our findings indicate significant association between Galectin-3 and GDF-15 in patients with arterial hypertension, which shows the relationship between various pathogenic components of the inflammatory process.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, galectin-3, P-selectin, growth differentiation factor 15.

Надійшла 15.11.17

Контактна інформація

Бильченко Антон Олександрович – аспірант кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, проспект Науки, 4.

Тел.: +380506884389.

E-mail: wallan106@gmail.com

УДК 616.12-008.46-037:612.392.61

Е.Л. Лазиди, Ю.С. Рудык

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»

г. Харьков

РОЛЬ УРОВНЯ ИОНОВ НАТРИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В ПРОГНОЗЕ РИСКА СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Все больные, включённые в исследование, были разделены на три группы: в 1-ю вошло 120 пациентов со стабильным течением ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ, во 2-ю – 163 пациента с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ, поступившие в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с декомпенсацией СН, в 3-ю – 79 больных СН с сохранённой ФВ ЛЖ, умерших вследствие острой декомпенсации СН за период 2010–2015 гг. В 1-й группе у 6 (5,0%) больных наблюдалась гипонатриемия, у остальных пациентов содержание ионов натрия в сыворотке было выше 135 ммоль/л. Во 2-й группе гипонатриемия определена у 42 (25,8%) пациентов. В группе умерших больных, составивших 3-ю группу, у 30 (38%) лиц была выявлена гипонатриемия. У всех лиц, у которых определялся наиболее низкий уровень ионов натрия в сыворотке крови, клиническое течение заболевания было более тяжёлым, чем у лиц без гипонатриемии. Полученные данные свидетельствуют, что гипонатриемия у пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ часто сопровождает декомпенсацию СН и является фактором риска внутригоспитальной смерти.

Ключевые слова: *сердечная недостаточность, сохранённая фракция выброса левого желудочка, гипонатриемия, прогноз, смертность.*

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – исход различных по этиологии заболеваний сердечно-сосудистой системы, который характеризуется неспособностью сердца обеспечить метаболические потребности организма, недостаточностью кровоснабжения органов и венозным застоем. В двух случаях из трёх этиологическими причинами развития ХСН являются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, воспалительные и аутоиммунные, генетические заболевания миокарда, пороки сердца. Около 1% взрослого населения развитых стран страдают ХСН, а у лиц старше 70 лет частота ХСН составляет около 10% [1].

Обоснование исследования

Отмечается увеличение числа пациентов с ХСН во всём мире. Ежегодная смертность от сердечной недостаточности (СН) увеличилась более чем в 4 раза. В странах Европейского Союза зарегистрировано от 2 до 10 млн

случаев ХСН на 500 млн популяции, что составляет от 0,4 до 2,0%. Всего на Земле около 15 млн больных с ХСН [2].

При ХСН очень высокий уровень госпитализаций и смертности (за 15 лет число госпитализаций утроилось, а за 40 лет увеличилось в 6 раз), пятилетняя выживаемость больных с ХСН ниже 50,0%, причём около половины всех смертей приходится уже на первый год заболевания [1].

В настоящее время ведётся активный поиск клиничко-прогностических маркёров, которые позволят улучшить диагностику, провести стратификацию риска, улучшить прогноз и медикаментозную стратегию ведения пациентов с ХСН. Одним из наиболее простых, доступных и эффективных подходов является исследование электролитов в сыворотке крови больных, в частности содержания ионов натрия [3].

Снижение содержания ионов натрия в крови связано с неблагоприятным прогнозом

и является маркером более тяжёлого течения заболевания у пациентов с ХСН [4]. При ХСН частота случаев гипонатриемии составляет от 8,0 до 28,0 в зависимости от выборки [5–7].

В этом направлении в последнее время проводятся только единичные исследования. Так, в работе Д.Ю. Щекочихина и соавт. [8] было изучено влияние догоспитальной и внутриспитальной гипонатриемии на результаты госпитализации у больных с декомпенсацией ХСН. Доказано, что распространённость догоспитальной гипонатриемии составляет 13,0%. Похожие данные получены также в других более ранних исследованиях, где частота этого состояния колеблется от 8,0 до 20,0% [6]. Внутриспитальная гипонатриемия в работе [8] выявлена у 9,0% пациентов. Необходимо отметить, что больные с внутриспитальной гипонатриемией представляют собой особую клиническую группу. В эту группу входят пациенты с большим количеством сопутствующих заболеваний и низкими значениями скорости клубочковой фильтрации [9–11].

Исследователи [9–11] утверждают, что наиболее часто это случается у пациентов, госпитализированных на более раннем этапе. Таким образом, стадия дальнейшего нарушения гемодинамики, которая сопровождается снижением уровня натрия, происходит уже в период госпитализации [12].

Этот вопрос требует дальнейшего изучения. В некоторых работах анализируется связь разных вариантов гипонатриемии и летального исхода. При сопоставлении частот летальных исходов с нарушениями обмена натрия у больных обнаружена тенденция к увеличению уровня смертности в группе с догоспитальной гипонатриемией, по сравнению с группой внутриспитальной гипонатриемии, которая не достигала статистической достоверности [10].

В исследовании К. Damman et M. Testani [12] при проведении анализа с поправкой на пол, возраст, индекс коморбидности обнаружено значительное повышение риска летального исхода при наличии догоспитальной гипонатриемии в 7,8 раза. Для внутриспитальной гипонатриемии повышение риска летального исхода в 3,5 раза не достигало статистической значимости [13]. Во многих исследованиях более детально изучена гипонатриемия у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ

ЛЖ), и остается до конца не изученным влияние гипонатриемии на прогноз пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ [14].

Цель исследования – изучение связи уровня ионов натрия в сыворотке крови с течением СН и прогнозом у пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ.

Материал и методы

Все больные, включённые в исследование, были разделены на три группы: 1-я группа – 120 пациентов со стабильным течением ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ; 2-я группа – 163 пациента с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ, поступившие в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с декомпенсацией СН за период 2010–2015 гг., 3-я – 79 больных СН с сохранённой ФВ ЛЖ, умерших в ОРИТ вследствие острой декомпенсации СН за период 2010–2015 гг.

Критерии включения в исследование: ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ, II–III ФК по NYHA, возраст пациентов от 39 лет и старше, информированное согласие пациента. Критерии исключения: неподписание информированного согласия, наличие онкологических заболеваний, наличие острого инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома, злоупотребление алкоголем или наркотиками в анамнезе, тяжёлое поражение центральной нервной системы, связанное с ним нарушение когнитивной функции и невозможность выполнять все процедуры исследования, беременность и кормление грудью.

Диагноз СН определяли согласно Нью-Йоркской классификации сердечной недостаточности (NYHA) и тесту 6-минутной ходьбы. NTproBNP в сыворотке крови определяли методом ИФА при помощи набора реактивов «ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Содержание ионов калия в сыворотке крови устанавливали турбодиметрическим методом без депротеинизации («Филисит – Диагностика», Украина); содержание ионов натрия – при помощи реагентов для фотометрического определения (уридилацетатный реагент) (DAC-SpectroMed, Молдова), альдостерон в сыворотке крови – методом ИФА при помощи реактивов Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Германия). Стандартную терапию пациенты получали согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов. Результаты обработали с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS 17.0. Достоверными их считали при $p \leq 0,05$.

Результаты

В 1-й группе у 6 (5,0%) больных наблюдалась гипонатриемия, у остальных пациентов содержание ионов натрия в сыворотке крови было выше 135 ммоль/л. Во 2-й группе гипонатриемия определена у 42 (25,8%) пациентов. В группе умерших больных, составивших 3-ю группу, она была выявлена у 30 (38%) лиц. Средние показатели значений ионов натрия в сыворотке крови исследуемых пациентов приведены в табл. 1.

Таблица 1. Средние показатели значений ионов натрия в сыворотке крови исследуемых пациентов

Группа (n)	Na, ммоль/л Ме (25%; 75%)	p
1-я (120)	114,5 (139,4; 149,7)	p ₁ =0,001
2-я (163)	140,7 (134,9; 143,9)	p ₂ =0,001
3-я (79)	137,3 (130,2; 145,5)	p ₃ =0,027

Примечание. Ме – медиана; p<0,05 – достоверность различий в группах; p₁ – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; p₂ – между 2-й и 3-й группами; p₃ – между 1-й и 3-й группами.

Из данных табл. 1 видно, что у пациентов со стабильным течением СН с сохранённой ФВ ЛЖ содержание натрия в сыворотке достоверно выше по сравнению с таковым у больных с острой декомпенсированной СН. Наиболее низкое содержание натрия наблю-

далось у пациентов, умерших вследствие декомпенсации СН.

В табл. 2 представлены биохимические показатели при гипонатриемии и без неё у пациентов со стабильным течением ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ. Эти данные свидетельствуют о том, что наличие гипонатриемии у больных со стабильным течением СН и сохранённой ФВ ЛЖ ассоциировано с более низкими средними значениями концентрации альдостерона и более высокими уровнями

калия в сыворотке крови. В сравниваемых группах содержание NTproBNP, как и другие биохимические показатели, не различались.

В табл. 3 приведены биохимические показатели при гипонатриемии и без неё у пациентов с декомпенсацией СН. Как видим, ис-

Таблица 2. Биохимические показатели при гипонатриемии и без неё у пациентов со стабильным течением ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ, Ме (25%; 75%)

Показатель	Группа		p
	с Na<135 ммоль/л (n=6)	Na>135 ммоль/л (n=114)	
Альдостерон, пг/мл	39,2 (28,1; 51,0)	63,3 (50,0; 78,2)	0,006
K, ммоль/л	5,08 (5,05; 5,1)	4,4 (4,0; 4,9)	0,001
NTproBNP, пг/мл	147,7 (122,1; 194,4)	139,5 (127,4; 190,2)	0,883
Креатинин, мкмоль/л	75,6 (63,1; 91,0)	79 (67,5; 97,2)	0,489
Мочевина, ммоль/л	5,2 (3,4; 6,2)	6,0 (5,0; 7,4)	0,128
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (4,5; 6,4)	5,1 (4,6; 6,1)	0,950
ХС ЛПОНП	0,625 (0,420; 0,990)	0,690 (0,518; 0,843)	0,736
ХС ЛПНП	3,545 (2,348; 4,253)	3,100 (2,400; 3,900)	0,537
ХС ЛПВП	1,320 (1,038; 1,483)	1,300 (1,100; 1,580)	0,857
Триглицериды, ммоль/л	1,385 (940; 2,200)	1,450 (1,090; 1,745)	0,920

Примечание. p<0,05 – достоверность различий в группах.

Здесь и в табл. 3 и 4.

Таблица 3. Биохимические показатели при гипонатриемии и без неё у пациентов с декомпенсацией СН, Ме (25%; 75%)

Показатель	Группа			Группа			p
	с Na<135 ммоль/л (n=42)			с Na>135 ммоль/л (n=121)			
K, ммоль/л	4,4	3,9	4,7	4,4	4,1	4,9	0,238
Креатинин, мкмоль/л	58,9	0,08	118,5	92,1	0,174	113,9	0,070
Мочевина, ммоль/л	6,8	4,5	9,2	6,9	5,4	8,9	0,543
Общий холестерин, ммоль/л	4,3	3,8	5,4	4,6	3,9	5,5	0,594
ХС ЛПОНП	0,720	0,465	0,950	0,540	0,405	0,743	0,324
ХС ЛПНП	2,600	1,256	3,390	2,360	1,985	3,540	0,599
ХС ЛПВП	0,600	0,600	0,600	1,160	1,030	1,260	0,157
Триглицериды, ммоль/л	1,660	1,053	2,483	1,170	0,800	1,410	0,076

следуемые биохимические показатели в сравниваемых группах не различались. В группе пациентов с гипонатриемией наблюдалось некоторое снижение уровня креатинина в сыворотке крови, однако отличия не достигали критерия достоверности.

В табл. 4 представлены биохимические показатели при гипонатриемии и без неё у умерших вследствие острой декомпенсации пациентов с СН. У пациентов, умерших вследствие острой декомпенсации СН с сохранённой ФВ ЛЖ, содержание калия и липидов в группе гипонатриемии не отличалось от такового у лиц с нормальным содержанием натрия в сыворотке крови.

отражает более тяжёлое течение многих заболеваний, в том числе и синдрома СН. Имеются сведения о том, что снижение концентрации натрия в сыворотке крови ниже 140 ммоль/л, выявленное при госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, сопровождается увеличением сроков пребывания больных в стационаре, частыми повторными госпитализациями и является предиктором кратко- и долгосрочной смертности [15].

За последние годы сформировалось представление о том, что гипонатриемия усугубляет течение ХСН и приводит к неблагоприятным последствиям у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ. Сам факт наличия гипонат-

Таблица 4. Биохимические показатели при гипонатриемии и без неё у умерших вследствие острой декомпенсации пациентов с СН, Me (25%; 75%)

Показатель	Группа с Na _≤ 135 ммоль/л (n=30)			Группа с Na _{>} 135 ммоль/л (n=49)			p
	Me	25%	75%	Me	25%	75%	
К, ммоль/л	4,8	4,1	5,4	4,6	4,1	5,2	0,592
Общий холестерин, ммоль/л	4,7	2,9	–	4,1	3,4	5,0	0,794
ХС ЛПОНП	0,600	0,560	–	0,620	0,448	0,875	0,896
ХС ЛПНП	2,920	1,440	–	2,010	1,680	3,150	0,770
ХС ЛПВП	1,930	1,640	–	1,14	1,040	1,500	0,143
Триглицериды, ммоль/л	1,330	1,240	–	1,380	0,993	1,943	0,896

Обсуждение результатов

Гипонатриемия нередко встречается при тяжёлой СН. Это известный неблагоприятный прогностический маркёр, поскольку её наличие ассоциировано с тяжёлыми неврологическими нарушениями и увеличением риска смерти больных. Гипонатриемия сложно поддается терапии, поэтому поиск лекарственных средств и стратегий борьбы с ней остаётся важной составляющей в изучении СН. Согласно полученным нами данным, гипонатриемия достоверно чаще наблюдалась при декомпенсированном течении СН. Наиболее высокая частота гипонатриемии установлена у лиц, умерших вследствие острой декомпенсации СН. Анализ уровней натрия в сыворотке крови показал, что у пациентов со стабильным течением СН с сохранённой ФВ ЛЖ содержание натрия оказалось достоверно выше по сравнению с таковым у больных с остро декомпенсированной СН. Самые низкие показатели натриемии наблюдались у пациентов, умерших вследствие декомпенсации СН. Полученные нами результаты совпадают с известными данными о том, что снижение уровня натрия сыворотки ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и

риемии, независимо от степени её выраженности, ассоциируется с плохим прогнозом у пациентов, urgently госпитализированных в отделения неотложной помощи. Даже незначительное снижение уровня натрия в сыворотке больного увеличивает риск смертельного исхода. Поэтому определение уровня сывороточного натрия таких пациентов может рассматриваться в качестве маркера неблагоприятного прогноза в различных моделях стратификации риска. Среди вероятных механизмов повышения смертности, связанных с низким содержанием в сыворотке натрия, может быть индуцированный гипонатриемией оксидативный стресс [16]. Даже незначительное уменьшение сывороточного уровня натрия ниже 139 ммоль/л может оказаться достаточным для индукции накопления свободных радикалов кислорода с последующим повреждением молекул белков, липидов и ДНК. Имеются сведения о том, что медиаторы воспаления ИЛ-1 и ИЛ-6 могут индуцировать гипонатриемию через усиление выделения вазопрессина [17]. Гипонатриемия оказалась независимым предиктором смертности в исследовании EFFECT, включавшем 2624 больных с ХСН со сниженной и сохранённой ФВ ЛЖ, половину из кото-

рых составляли женщины. Через 30 дней и 12 месяцев после госпитализации риск смерти возрастал соответственно в 1,53 и 1,46 раза при каждом снижении уровня натрия на 1 ммоль/л начиная со значения 136 ммоль/л, и это не зависело от величины ФВ ЛЖ.

Выводы

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что гипонатриемия у пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ часто сопровождается декомпенсацией СН и является прогностическим фактором риска внутригоспитальной смерти.

References

1. McMurray J.V. (2015). Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur. Heart J.* 3: 3467–3470.
2. Filippatos G., Khan S.S., Ambrosy A.P. et al. (2015). International Registry to assess medical Practice with longitudinal observation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF): rationale for and design of a global registry. *Eur. J. Heart Fail.* 17: 27–533.
3. Schrier R.W. (2006). Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *Jam Soc Nephrol.* 17: 1820–1832.
4. Schrier R.W., Sharma S., Shchekochikhin D. (2013). Hyponatremia: more than just a marker of diseases everity? *Nat Rev Nephrol.* 9: 37–50.
5. Ayus J.C., Achinger S.G., Arieff A. (2008). Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Am. J. Renal. Physiol.* 295: F619–F624.
6. Gankam Kengne F., Andres C., Sattar L. et al. (2008). Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM.* 101: 583–588.
7. Verbalis J.G., Barsony J., Sugimura Y. et al. (2010). Hyponatremia – induced osteoporosis. *J. Bone Miner Res.* 25: 554–563.
8. Schekochihin D.Yu., Kopylov F.Yu., Kozlovskaya N.L., Syrkin A.L. (2014). Giponatriemiya pri hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Kardiologiya.* 6: 63–66.
9. Damman K., Valente M.A., Voors A.A. et al. (2014). Renal impairment, worsen in grenal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur. Heart J.* 35: 455–469.
10. Filippatos G., Farmakis D., Parissis J. (2014). Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur. Heart J.* 35: 416–418.
11. Chawla L.S., Eggers P.W., Star R.A. et al. (2014). Acute kidney injury and chronic kidney diseases inter connected syndromes. *New Engl. J. Med.* 371: 58–66.
12. Damman K., Testani J.M. (2015). The kidney in heart failure: an update. *Eur. Heart J.* 36: 1437–1444.
13. Gheorghide M., Gattis W.A., O'Connor C.M. et al. (2004). Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 291: 1963–1971.
14. Klein L., O'Connor C.M., Leimberger J.D. et al. (2005). Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation.* 111: 2454–2460.
15. Rusinaru D., Tribouilloy C., Berry C., et al. (2012). Relationship of serum concentration to mortality in wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Meta analysis global group in chronic heart failure (MAGGIC).* *Eur. J. Heart Fail.* 14: 1139–1146.
16. Barsony J., Sugimura Y., Verbalis J.G. (2011). Osteoclast response to lower tracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone loss. *J. Biol. Chem.* 286: 10864–10875.
17. Park S.J., Shin J.I. (2013). Inflammation and hyponatremia: an under recognized condition? *Korean J. Pediatr.* 56: 519–522.

Перспективы дальнейших исследований

Для получения убедительных данных и построения более чёткой прогностической модели, связывающей уровень натриемии с прогрессированием СН с сохранённой ФВ ЛЖ, необходимы более масштабные исследования с участием таких пациентов. Хотя результаты нашего исследования носят предварительный характер, они могут быть полезными в практической работе врача-клинициста с пациентами, страдающими ХСН и с сохранённой ФВ ЛЖ, при условии простоты определения концентрации натрия в сыворотке крови.

К.Л. Лазіди, Ю.С. Рудик

**РОЛЬ РІВНЯ ІОНІВ НАТРІЮ В СИРОВАТЦІ КРОВІ В ПРОГНОЗІ РИЗИКУ СМЕРТНОСТІ
У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ
ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА**

Всі хворі, включені в дослідження, були розділені на три групи: 1-шу склали 120 пацієнтів зі стабільним перебігом ХСН і збереженою ФВ ЛШ, 2-гу – 163 пацієнти з ХСН і збереженою ФВ ЛШ, що надійшли до відділення реанімації та інтенсивної терапії у зв'язку з декомпенсацією СН, 3-тю – 79 хворих з СН і збереженою ФВ ЛШ, померлих внаслідок гострої декомпенсації СН за період 2010–2015 рр. В 1-й групі у 6 (5,0%) хворих спостерігалася гіпонатріємія, у решти пацієнтів вміст іонів натрію в сироватці був вище 135 ммоль/л. У 2-й групі гіпонатріємія визначена у 42 (25,8%) пацієнтів. У групі померлих хворих, що склали 3-тю групу, у 30 (38%) осіб була виявлена гіпонатріємія. У всіх осіб, у яких визначався найбільш низький рівень іонів натрію в сироватці крові, клінічний перебіг захворювання був більш важким, ніж у осіб, які не мають гіпонатріємії. Отримані дані свідчать, що гіпонатріємія у пацієнтів з ХСН та збереженою ФВ ЛШ часто супроводжує декомпенсацію СН і є фактором ризику внутрішньогоспітальної смерті.

Ключові слова: *серцева недостатність, збережена фракція викиду лівого шлуночка, гіпонатріємія, прогноз, смертність.*

E.L. Lazidi, I.S. Rudyk

**ROLE OF SERUM SODIUM IN THE PROGNOSIS THE RISK OF MORTALITY IN PATIENTS WITH
CHRONIC HEART FAILURE AND PRESERVED EJECTION FRACTION**

All patients included in the study were divided into 3 groups: group 1 – 120 patients with stable CHF with PEF, group 2 – 163 patients with CHF and PEF at the intensive care unit (ICU) due to decompensation of heart failure. The group consisted of 79 patients with heart failure with PEF, who died in the ICU due to acute decompensation of heart failure during the period from 2010–2015. In group 1 6 (5.0%) patients had hyponatremia; in the remaining patients, the content of serum sodium was higher than 135 mmol/l. In the second group, hyponatremia was identified in 42 (25.8%) patients. In the group of decreased patients who made up group 3, 30 (38%) persons had hyponatremia. In all individuals who have the lowest level of serum sodium, the clinical course of the disease was more severe than in those without hyponatremia. Our findings indicate that hyponatremia in patients with CHF and PEF often accompanies decompensation of HF and is a risk factor for intrahospital death.

Keywords: *heart failure, preserved ejection fraction, hyponatremia, prognosis, mortality.*

Надійшла 10.11.17

Контактная информация

Лазиди Екатерина Леонидовна – аспирант отдела клинической фармакологии и фармакогенетики неинфекционных заболеваний ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины».

Адрес: 61000, г. Харьков, просп. Л.Т. Малой, 2а.

Тел. +380974363031.

E-mail: Lazidi.Katerina@gmail.com.

Рудик Юрий Степанович – доктор медицинских наук, заведующий отделом клинической фармакологии и фармакогенетики неинфекционных заболеваний ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины».

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616-053.2-08-036.838:613.81-055.26

*Н.М. Коновалова, О.О. Піга**Харківський національний медичний університет***ПРОГРАМА РЕАБІЛІТАЦІЇ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, НАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ, ЯКІ ВЖИВАЮТЬ АЛКОГОЛЬ**

Проведено ранню діагностику порушень розвитку у дітей раннього віку з розладами фетоалкогольного спектра: вроджених вад, пов'язаних з алкоголем (24 дитини), фетоалкогольного синдрому (28 дітей) та часткового фетоалкогольного синдрому (33 дитини). Визначено недостатню діагностику розладів фетоалкогольного спектра, починаючи з народження дитини. Результати оцінювання доменів розвитку (когнітивного, моторного, мовленевого, соціоемоційного, адаптативного) за допомогою шкали KIDS-RCDI-2000 показали різну частоту їх відставання у дітей в залежності від фенотипу розладів фетоалкогольного спектра. Наведено модель реабілітації таких дітей із залученням фахівців мультидисциплінарної команди. З урахуванням наявності у дітей раннього віку з розладами фетоалкогольного спектра медичних проблем і проблем розвитку представлено концепцію організації та інноваційні елементи спостереження.

Ключові слова: діти раннього віку, розлади фетоалкогольного спектра, розвиток, реабілітація.

Розлади фетоалкогольного спектра (ФАС) – це стани, які не підлягають лікуванню та спостерігаються у пацієнтів упродовж усього життя. В літературі зазначається, що медичні працівники мають складнощі щодо діагностики цих станів [1, 2]. Це, насамперед, алкогольний синдром плода, частковий фетоалкогольний синдром, неврологічні розлади внаслідок пренатальної дії алкоголю, нейроповедінкові розлади, пов'язані з експозицією пренатального алкоголю, вроджені дефекти, пов'язані з алкоголем. Неврологічні розлади внаслідок пренатального алкоголю, нейроповедінкові розлади, пов'язані з експозицією пренатального алкоголю діагностуються у дітей понад 3 років [3–5].

До складнощів діагностики розладів ФАС відносяться відсутність знань про вплив на майбутню дитину алкоголізму матері під час вагітності, відсутність опитувальників та скринінгу вагітних жінок на виявлення вживання алкоголю та визначення ризику вагітності. Медичні працівники також можуть мати недостатньо знань про діагностичні особливості та діагностичні критерії, брак ведення

дітей з ФАС, включаючи невизначеність щодо реабілітації, діагностичних послуг та лікування [1, 2]. Прогноз залежить від тяжкості вроджених дефектів, необхідності проведення хірургічних і лікувальних процедур, а також від ефективності реабілітації. Варто зазначити, що рання діагностика ФАС дозволяє раніше втрутитися в процес реабілітації. Є дані, що рання діагностика знижує ризик вторинної інвалідності дітей [6, 7].

Недостатнє медичне спостереження та несвоєчасна реабілітація дітей з розладами ФАС має багато проблем у майбутньому житті людини: лише 14% молодих людей живуть самостійно, тоді як 27% живуть в установах та 35% – в умовах асигнування [8].

Рання діагностика розладів ФАС може мати практичні переваги: наприклад, надати право годувальникам на «допомогу на інвалідність» або іншу державну фінансову підтримку, право на реабілітаційні сервіси, надання позаштатних або виправних вчителів у класі та безкоштовний доступ до приладів, наприклад, слухових апаратів та ін.

© Н.М. Коновалова, О.О. Піга, 2017

Мета даної роботи – удосконалення моделі реабілітаційних програм завдяки впровадженню інноваційних елементів спостереження за дітьми раннього віку, народжених від матерів, які вживають алкоголь, у Харківській області.

Матеріал і методи

До 2012 р. в КЗОЗ «ХОСБД № 1» усім дітям раннього віку надавалися реабілітаційні послуги, які включали загальний масаж, лікувальну фізичну культуру індивідуально. З 2012 р. реабілітаційні послуги для дітей включали інтенсивний формат надання – цілодобова форма перебування в групах медико-соціальної реабілітації тривалістю чотири тижні 2 рази на рік з використанням послуг фізичного терапевта, гідрокінезотерапії, педагогічної корекції, логопедичної корекції. З 2013 р., окрім дворічного курсу цілодобової форми перебування в групах медико-соціальної реабілітації упродовж чотирьох тижнів, включено амбулаторний прийом, що передбачає тривалий супровід сім'ї, яка виховує дитину з особливими потребами, з навчанням родини філософії та технологіям раннього втручання, які батьки виконують вдома.

Означені моделі реабілітаційних послуг призначені для дітей з ризиком розвитку інвалідності або з особливими потребами. Окрім дітей з родин, реабілітаційні послуги надаються вихованцям будинку дитини. Проаналізовано історії життя та розвиток дітей раннього віку, народжених від матерів, які вживають алкоголь, за період 2011–2017 рр.

Проспективно проведено спостереження за розвитком 85 дітей, народжених від матерів, які вживали алкоголь, упродовж раннього віку. В залежності від морфологічних проявів пренатальної дії алкоголю дітей розподілено на групи: 1-ша група – 24 дитини з вродженими дефектами, пов'язаними з алкоголем; 2-га група – 28 дітей з розладами фетоалкогольного спектра; 3-тя – 33 дитини з частковим фетоалкогольним синдромом. Критеріями включення в групи спостереження були діти, які зазнали пренатальної дії алкоголю з документальним підтвердженням вживання його матерями.

Критеріями виключення були генетичні захворювання, «випадання» з дослідження упродовж періоду спостереження внаслідок зміни місця мешкання, відмови батьків, усиновлення дитини.

Ретроспективно вивчали медичну документацію: форма 003/о – Медична карта стаціонарного хворого; форма 112/о – Історія розвитку дитини. Дизайн дослідження включав аналіз перинатального анамнезу, коморбідних станів, оцінювання мови та її розуміння, моторного, когнітивного, соціоемоційного та адаптативного розвитку за шкалою KID-RCDI-2000, розробленою Г. Айртоном (Kent Infant Development Scale; KID Scale, США, 1996) в російськомовній версії [9]. Визначали поведінку дітей за 216 пунктами за наступними сферами: соціальна (40 пунктів); самообслуговування (40 пунктів); крупна моторика (30 пунктів); дрібна моторика (30 пунктів); розвиток мови (41 пункт); розуміння мови (40 пунктів). Особливості розвитку дитини фіксували в електронній базі даних. Результати порівнювали із статистичними характеристиками здорових ровесників, що дозволяло одержати чіткі кількісні характеристики рівня розвитку дитини. Отримані за даними KID<R> RCDI-2000 значення віку розвитку дитини для зручності розрахунків обчислювалися в місяцях. Для отримання результатів використовували програмне забезпечення для введення і комп'ютерної обробки оцінок розвитку. Рівень розвитку визначали за рекомендованими методикою балами: «віковий нормальний бал», «вікова межа легкого відставання», «вікова межа відставання», які представлені в таблицях та на лінійній шкалі розвитку, завдяки яким за кожним доменом визначалися відповідність розвитку віку дитини, категорії «нормальний розвиток», «легке відставання», «відставання». Статистична обробка матеріалу виконувалася за допомогою методів дескриптивної статистики.

Результати

Оскільки всі діти, які перебували в КЗОЗ «ХОСБД № 1», мали документальне підтвердження вживання матір'ю алкоголю, проводився аналіз «вхідних» діагнозів дітей та їх співставлення з клінічними даними розладів ФАС (вроджені вади, специфічні лицеві дисморфії, затримка фізичного розвитку).

Визначено, що лише у 10 (11,7%) дітей в діагнозі містилися позначення на токсичний вплив алкоголю на розвиток плода та дитини, причому формулювання було таким: «алкогольна фетопатія» «алкогольна ембріофетопатія» «фетоалкогольний синдром». В медичній документації навіть у дітей з важкими вадами розвитку, пов'язаними з дією алкоголю

не було діагнозів стосовно впливу алкоголю, зазвичай записи були наступними: «множинні вади розвитку». Це свідчить про відсутність знань лікарів і термінологічні складнощі. Якщо використовувати інструмент МКХ 10-го перегляду, в класах «P00-P96. Окремі стани, що виникають в перинатальному періоді», та «Q00-Q99. Вроджені вади розвитку, деформації та хромосомної аномалії» є коди: «P04.3. Ураження плода та новонародженого, обумовлене вживанням матір'ю алкоголю» та «Q86.0. Алкогольний синдром плода (дистрофічний)». В англійській версії МКХ 10-го перегляду код «Q86.0 «Fetal alcohol syndrome (dysmorphic)» пояснює, що фетоалкогольний синдром має включати дизморфії. Переклад же українською мовою версії МКХ спотворює термін «дизморфічний» на «дистрофічний» [10]. У зв'язку з цим варто зазначити, що жодну дитину не було направлено до реабілітаційного центру. Діти надходили в КЗОЗ «ХОСБД № 1» у зв'язку з позбавленням прав їхніх батьків. Клінічні діагнози розладів ФАС встановлювали після ретельного обстеження дитини.

Із 85 дітей 26 (30,5%) мали братів і сестер з розладами ФАС, що співпадає з даними дослідників [11], а дві дитини зазнали насильства з боку батьків: одна дитина мала закриту черепно-мозкову травму, інша – перелом плечової кістки.

Алкогольне ураження органів слуху та зору відбувалося у 20 (23,5%) дітей: езотропія (18,2%), атрофія зорових нервів (15,9%), мікрофтальмія (2,2%), лейкома (2,2%), двобічний птоз (2,2%), двобічна сенсоневральна туговухість (4,7%).

Результати оцінювання розвитку за допомогою спеціальної шкали дозволили констатувати відставання основних доменів розвитку у дітей при першому дослідженні та упродовж раннього віку. У дітей раннього віку, народжених від матерів, які вживають алкоголь, відбувається порушення розвитку за основними доменами (когнітивним, моторним, мовленевим, соціоемоційним, адаптивним) з різною частотою та залежно від фенотипу пренатальної дії алкоголю. У віці 24–36 місяців діти з вродженими дефектами, пов'язаними з алкоголем, мали значне відставання когнітивного (100%), моторного (82%), мовленевого (59%), соціоемоційного (77%) та адаптивного розвитку (77%). В такому ж віці діти з ФАС мали значне відставання ко-

гнітивного (54%), моторного (38%), мовленевого (58%), соціоемоційного (38%) та адаптивного розвитку (46%). У віці 24–36 місяців діти з частковим фетоалкогольним синдромом мали значне відставання когнітивного (10%), моторного (23%), мовленевого (42%), соціоемоційного (55%) та адаптивного розвитку (32%). Ми не виключаємо також впливу фактора батьківської деривації на розвиток дитини в умовах інституції. Адже сама дія алкоголю в пренатальний період призводить до ушкодження мозку.

З урахуванням виявленої частоти «відставання» розвитку дітям призначалися індивідуальні програми реабілітації з використанням Монтессорі-терапії, сенсорної інтеграції (авторський метод Дж. Ейрс), прикладного поведінкового аналізу для дітей з порушенням поведінки; логопедичної програми альтернативної комунікації; комп'ютерної логопедичної програми «Видима мова»; корекційної програми «Кароліна» для дітей з множинними вадами розвитку.

Основними принципами надання реабілітаційних послуг було визначення недоліків і сильні сторони дитини та формування мультидисциплінарної команди.

Окрім зазначеної моделі реабілітаційних послуг в КЗОЗ «ХОСБД № 1» та наступних спеціалістів: фізичного терапевта, логопеда, корекційного педагога, до мультидисциплінарної команди залучалися психолог дитячий та медичні працівники (дитячий невролог, генетик, сурдолог, офтальмолог, хірург, ортопед, офтальмолог).

Отже, з урахуванням отриманих даних вважаємо доцільним для надання медичних і реабілітаційних послуг дітям, які пренатально зазнали дію алкоголю, впроваджувати інноваційні елементи на регіональному рівні:

- проводити профілактику розладів ФАС серед вагітних жінок і активно виявляти таких, що вживають алкоголь, з метою комунікацій, психологічної підтримки шляхом опитувальників, тестів;
- налагодити зворотний зв'язок між первинною ланкою охорони здоров'я, акушерською та неонатальними службами, реабілітаційними центрами;
- покращити знання лікарів первинної ланки й акушерських стаціонарів щодо ранньої діагностики розладів ФАС і раннього направлення дітей на реабілітацію; впровадити «єдині» діагностичні критерії в медичних закладах

регіону, які надають допомогу дітям;

- налагодити сурдологічні та офтальмологічні оцінювання дітей починаючи з періоду новонародженості;

- створити план догляду лікарями первинної ланки з метою координації при виявленні додаткових потреб під час зростання дітей з розладами ФАС;

- створити інтегровано-логістичну модель системи спостереження за дітьми з розладами ФАС з використанням принципів мультидисциплінарності;

- розвивати сервіс раннього втручання за місцем мешкання родин дітей з розладами ФАС;

- з урахуванням багатой частки дітей з когнітивними відхиленнями розвивати та впроваджувати когнітивно-поведінкову терапію;

- зробити доступними реабілітаційні послуги на основі розроблення механізмів тісної співпраці з реабілітаційними центрами Міністерства соціальної політики, а також з громадськими організаціями;

- створити систему супроводу таких дітей аж до 18-річного віку з організацією спеціальних навчальних програм, технологій соціалізації, психологічною підтримкою, спостереженням психіатра тощо;

- поширювати знання серед населення регіону щодо шкідливого впливу алкоголю;

- створити регіональну стратегію та розробити національні рекомендації щодо споживання алкоголю під час вагітності; програми громадських освітніх програм і кампаній з охорони здоров'я людей з розладами ФАС.

References

1. Elliott E.J., Payne J., Haan E. et al. (2006). Diagnosis of foetal alcohol syndrome and alcohol use in pregnancy: A survey of paediatricians' knowledge, attitudes and practice. *J. Paediatr. Child Health.* 42: 698–703.

2. Payne J., Elliott E., D'Antoine H. et al. (2005). Health professionals' knowledge, practice and opinions about fetal alcohol syndrome and alcohol consumption in pregnancy. *Aus. N. Z. J. Public Health.* 29: 558–564.

3. American Academy of Pediatrics (2016). Fetal Alcohol Spectrum Disorders Toolkit. Common definition: <http://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/fetal-alcohol-spectrum-disorders-toolkit/Pages/Common-Definitions.aspx> (Accessed on Aug. 22).

4. American Psychiatric Association. Neurobehavioral disorder associated with prenatal alcohol exposure. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)* (2013). American Psychiatric Association, Arlington, VA: 798.

5. Cook J.L., Green C.R., Lilley C.M. et al. (2016). Fetal alcohol spectrum disorder: a guideline for diagnosis across the lifespan. *CMAJ.* 188: 191.

6. Streissguth A.P., Bookstein F.L., Barr H.M. et al. (2004). Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 25: 228–238.

7. Russell E. (2005). *Alcohol and pregnancy: a mother's responsible disturbance.* Mermaid Waters, Qld: Zeus Publications.

Ці кроки не лише зможуть покращити якість життя дітей з розладами ФАС, а й дозволять запобігти народженню наступної дитини з розладами ФАС, залучати батьків до розвитку дітей.

Висновки

1. Невирішеною проблемою є термінологія розладів ФАС, яка повинна бути уніфікована в межах країни, мати чіткі визначення термінів.

2. Лікарі не виставляють діагнози розладів фетоалкогольного спектра, тому для забезпечення уніфікації та об'єктивізації оцінки дітей існує потреба у створенні алгоритму діагностики розладів фетоалкогольного спектра у дітей.

3. Діти з розладами фетоалкогольного спектра несвоєчасно отримують реабілітацію.

4. Програми реабілітації дітей повинні бути засновані на визначенні доменів розвитку, індивідуально плануватися, для їх виконання слід залучати різних фахівців на основі мультидисциплінарності.

5. З метою оптимізації реабілітації дітей з розладами ФАС варто впровадити регіональну програму допомоги таким дітям із залученням усіх фахівців, які працюють з дітьми.

Перспективи подальших досліджень

Передбачається створення статистичних моделей прогнозування інвалідності у дітей раннього віку з розладами фетоалкогольного спектра з метою її попередження та своєчасного скеровування дітей в реабілітаційні програми.

8. Programma KID-RCDI dlia tochnoi otsenki razvitiia rebenka [Elektronnyi resurs] / Retrieved from: http://www.eii.ru/informacionnyj_cent/voprosnik_kid_i_rcdi/

9. Spohr H.L., Willms J., Steinhausen H.C. (2007). Fetal alcohol spectrum disorders in young adulthood. *J Pediatr.* 150: 175–179.

10. Mizhnarodna statystychna klasyfikatsija khvorob ta sporidnych problem ohcorony zdorovia Desiatogo peregliadu. Retrieved from: <http://mkh10.com.ua/>

11. Jones K.L. (2003). From recognition to responsibility: Josef Warkany, David Smith, and the fetal alcohol syndrome in the 21st century. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 67: 13–20.

Н.М. Коновалова, Е.А. Рига

ПРОГРАММА РЕАБИЛИТАЦИИ И ОРГАНИЗАЦИЯ НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЬ

Проведена ранняя диагностика нарушений развития у детей раннего возраста с расстройствами фетоалкогольного спектра: врождённых пороков, связанных с алкоголем (24 ребенка), фетоалкогольного синдрома (28 детей) и частичного фетоалкогольного синдрома (33 ребенка). Определена недостаточная диагностика расстройств фетоалкогольного спектра начиная с рождения ребенка. Результаты оценивания доменов развития (когнитивного, моторного, речевого, социоэмоционального, адаптивного) с помощью шкалы KIDS-RCDI-2000 показали различную частоту их отставания у детей в зависимости от фенотипа расстройств фетоалкогольного спектра. Приведена модель реабилитации таких детей с привлечением специалистов мультидисциплинарной команды. С учётом наличия у детей раннего возраста с расстройствами фетоалкогольного спектра медицинских проблем и проблем развития представлена концепция организации и инновационные элементы наблюдения.

Ключевые слова: дети раннего возраста, расстройства фетоалкогольного спектра, развитие, реабилитация.

Н.М. Konovalova, O.O. Riga

PROGRAM OF REHABILITATION AND CARE ORGANIZATION OF YOUNG CHILDREN FROM MOTHERS EXPOSED OF ALCOHOL

An early diagnosis of developmental abnormalities in young children with fetal alcohol spectrum disorders was observed: alcohol-related birth defects (24 children), fetal alcohol syndrome (28 children) and partial fetal alcohol syndrome (33 children). There was determined of defective diagnosis of the fetal alcohol spectrum disorders from the child's birth. The results of the evaluation of development domains (cognitive, motor, speech, socio-emotional, adaptive) using the KIDS-RCDI-2000 scale showed a different frequency of their delay in children, depending on the phenotype of the fetal alcohol spectrum disorders. The model of rehabilitation of such children with the involvement of specialists of the multidisciplinary team is presented. The presence in young children with fetal alcohol spectrum disorders of medical problems and developmental problems lead to create the concept of organization and innovative elements of care.

Key words: young children, fetal alcohol spectrum disorders, development, rehabilitation.

Надійшла 14.12.17

Контактна інформація

Коновалова Наталья Михайлівна – заочний аспірант кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, проспект Науки, 4.

Тел.: +380503384334.

E-mail: nkonovalova@ukr.net.

НЕОНАТОЛОГІЯ

УДК 616.12-007-053.1-053.31-079.4-073.432.19

*М.О. Гончарь, А.Д. Бойченко, І.Ю. Кондратова**Харківський національний медичний університет***ПИТАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ
ВІДКРИТОГО ОВАЛЬНОГО ВІКНА ТА ВРОДЖЕНОЇ ВАДИ СЕРЦЯ –
ВТОРИННОГО ДЕФЕКТУ МІЖПЕРЕДСЕРДНОЇ ПЕРЕГОРОДКИ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ В РАННІЙ НЕОНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОД**

У ранній неонатальний період проведено скринінгове обстеження 230 новонароджених, з них 125 передчасно народжених дітей (основна група), гестаційний вік яких 26–37 тижнів, і 105 здорових доношених новонароджених (контрольна група), з метою доповнення критеріїв диференційного підходу до діагностики відкритого овального вікна та вродженої вади серця – вторинного дефекту міжпередсердної перегородки. Встановлено, що гендерні відмінності, наявність відкритої артеріальної протоки, аневризми міжпередсердної перегородки не мали значущого впливу на термін спонтанного закриття відкритого овального вікна ($p > 0,05$). Після першого року життя частота спонтанного закриття відкритого овального вікна у доношених новонароджених складає 68,7%, у передчасно народжених – 34,4%. Анатомічне закриття відкритого овального вікна у доношених дітей відбувається на першому році життя $[(9,5 \pm 3,6) \text{ міс}, p \leq 0,05]$; у більшій частині передчасно народжених дітей – протягом другого року життя $[(14,3 \pm 2,6) \text{ міс}]$. Виявлено, що клініко-інструментальні дані (розмір дефекту в ділянці овальної ямки, його гемодинамічний розвиток, зміни камер серця, трикуспідальна регургітація II ст.), а також наявність генотипу GG поліморфізму гена $\beta 1$ -адренорецептора в поєднанні з брадикардією та зниження пульсаційного індексу в магістральних судинах мозку (передньої мозкової та/або середньої мозкової артерій) можуть бути додатковими критеріями диференційної діагностики між відкритим овальним вікном і дефектом міжпередсердної перегородки.

Ключові слова: відкрите овальне вікно, дефект міжпередсердної перегородки, диференційна діагностика.

Вступ

Відкрите овальне вікно є найбільш поширеним міжпередсердним сполученням та присутнє більше ніж у 20–25% дорослих. Диференційна діагностика клінічних проявів, пов'язаних з дефектом міжпередсердної перегородки або відкритим овальним вікном, є актуальною не тільки в педіатрії, але й в терапії з неврологією та хірургією [1–3]. Пацієнти з відкритим овальним вікном не мають специфічної симптоматики, тому ця особливість будови перегородки клінічно не виявляється. Найчастішим клінічним ускладненням відкритого овального вікна у дорослих вважається парадоксальна емболія судин головного мозку з розвитком ішемічних атак та інсульту,

інфаркт міокарда та тромбоемболія легеневої артерії [2–7]. Ступінь відкриття овального вікна, частота і обсяг шунтування крові на рівні дефекту залежать від декількох причин: розтяжності правого передсердя, градієнта тиску між передсердями, іншими порушеннями анатомії (розширення кореня аорти, підйом правого купола діафрагми та ін.) і, найбільшою мірою, від властивостей тканини міжпередсердної перегородки. При відносно щільній перегородці потік крові спрямовано зліва направо; зміна напрямку шунтування справа наліво може виникнути тільки при сильній фізичній напрузі. Якщо первинно перегородка дуже тонка і еластична або наявна аневризма міжпередсердної перегородки,

© М.О. Гончарь, А.Д. Бойченко, І.Ю. Кондратова, 2017

то відкриття вікна може відбуватися спонтанно, поєднано з фазами серцевого або дихального циклів [8, 9]. Відомо, що аневризма міжпередсердної перегородки асоціюється з відкритим овальним вікном, адже близько 60% пацієнтів з аневризмою міжпередсердної перегородки мають відкрите овальне вікно [10].

Сьогодні «золотим стандартом» діагностики відкритого овального вікна у дорослих є чезрестраховідна ехокардіографія з введенням контрасту або трансторакальна ехокардіографія при використанні контрасту і тканинної гармоніки [3, 8]. В педіатричній практиці першою лінією діагностики септальних дефектів залишається доплерехокардіографія.

Огляд існуючих в літературі досліджень показав, що немає специфічних остаточно визначених критеріїв диференційної діагностики відкритого овального вікна та дефекту міжпередсердної перегородки [11]. Вважаємо доцільним уточнити алгоритм диференційного діагнозу та динамічного спостереження відкритого овального вікна та вродженої вади серця (вторинного дефекту міжпередсердної перегородки) починаючи з неонатального періоду.

Метою даного дослідження було доповнення критеріїв диференційного підходу до діагностики відкритого овального вікна та вродженої вади серця – вторинного дефекту міжпередсердної перегородки у новонароджених шляхом клініко-інструментального співставлення та виділення значущих факторів з урахуванням поліморфізму гена $\beta 1$ -адренорецептора (ADRB1).

Матеріал і методи

Проведено скринінгове обстеження 230 новонароджених, з них 125 передчасно народжених (основна група): хлопчики – 52%, дівчатка – 48%, у гестаційному віці 26–37 тижнів та 105 здорових доношених новонароджених (контрольна група): хлопчики – 51,4%, дівчатка – 48,6%, у гестаційному віці 38–40 тижнів, середня маса тіла при народженні складала ($3320,1 \pm 407,3$) г, зріст – ($50,2 \pm 1,6$) см, у яких ранній неонатальний період проходив без ускладнень. Передчасно народжені діти були розподілені на групи залежно від маси тіла при народженні: 1-ша група ($n=29$) – діти з екстремально низькою масою тіла – маса при народженні ($779,5 \pm 63,4$) г, термін гестації 24–29 тижнів; 2-га група ($n=25$) – новонароджені дуже низької маси тіла – ($1296,1 \pm 115,6$) г, 30–34 тижні гестації; 3-тя група ($n=34$) – з низькою масою тіла –

($1859,1 \pm 118,1$) г, 31–35 тижнів гестації; 4-та група ($n=37$) – новонароджені з терміном гестації 34–37 тижнів, масою тіла при народженні ($2250,0 \pm 141,2$) г.

Пацієнти з вродженими вадами серця, важкими гемодинамічними розладами та іншою органічною патологією міокарда були виключені з дослідження.

Стан дітей у ранній неонатальний період оцінювали в сукупності з лабораторними та інструментальними методами дослідження: нейросонографії, доплерехокардіографії, ультразвукового дослідження черевної порожнини. З метою визначення вагомих факторів на користь відкритого овального вікна проводився аналіз даних акушерського анамнезу в співставленні з клініко-лабораторними та інструментальними методами обстеження. У ранній неонатальний період доплерехокардіографічне дослідження проводилося з використанням ультразвукового сканера MyLab25Gold фірми Esaote (Італія), в катанестичний період – Радмир Ultima PA (Україна) за стандартними методиками відповідно до Recommendations for neonatologist performed echocardiography in Europe: Consensus Statement endorsed by European Society for Pediatric Research (ESPR) and European Society for Neonatology (ESN) та запропонованими у посібниках з ехокардіографії. Методи вимірювання узгоджуються з конвенціями Американського товариства ехокардіографії [12, 13]. Реєстрація ЕКГ здійснювалась на апараті Мідас-ЕК1Т (Україна) та проводилась у 12 загальноприйнятих відведеннях (стандартні, посилені відведення від кінцівок, грудні) з оцінкою показників, які характеризують функцію автоматизму, збудливості, провідності. Також проводилося дослідження поліморфізму гена $\beta 1$ -адренорецептора (ADRB1) в позиції Ser49Gly методом SNP на тест-системах SPN-експрес НПФ Літех. Останні використовували в якості маркерів адекватності гемодинамічної адаптації серцево-судинної системи до нових умов кровообігу після народження, адже ген ADRB1 програмує забезпечення регуляторних і компенсаторних механізмів симптоадреналової системи.

Після виписування з перинатального центру у віці до 12–16 місяців фактичного віку обстежено 93 дитини, з них 61 – основної групи і 32 – контрольної групи. Діти були оглянуті в динаміці спостереження: в інтервалі 1, 6 та 12–16 місяців фактичного віку. За наявності показань пацієнти були консульто-

вані дитячим кардіологом і дитячим невропатологом.

Цифрові дані оброблені методом варіаційної статистики з використанням непараметричного критерію Манна–Уїтін. Відмінності вважали значущими, якщо ймовірність помилки була менше 5% ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

При аналізі анамнезу дітей основної групи встановлено, що загроза передчасних пологів була у 80 (66,4%, $p < 0,05$) жінок, преєклампсія і гестоз – у 48 (38,4%), відшарування плаценти – у 38 (30,4%), багатоплідна вагітність – у 11 (8,8%) матерів; 39 (31,2%) дітей народилися від другої та наступних вагітностей. Пологи шляхом кесаревого розтину були у 41 (32,8%) жінки. На екстрагенітальну патологію (вроджена вада серця, гіпертонічна хвороба, хронічний пієлонефрит, варикозне розширення вен нижніх кінцівок, цукровий діабет, первинний гіпотиреоз, ожиріння та ін.) страждала 71 (56,8%, $p \leq 0,05$) породіль.

Всі передчасно народжені діти проходили доплерехокардіографію та нейросонографію в ранній неонатальний період. У 100% новонароджених було встановлено функціонування відкритого овального вікна, діаметр якого у дітей 1-ї групи складав ($2,7 \pm 0,5$) мм, 2-ї та 3-ї груп – ($3,5 \pm 0,3$) мм, 4-ї – ($3,5 \pm 0,4$) мм; залежності діаметра відкритого овального вікна від маси тіла при народженні не встановлено.

У ранній неонатальний період у 84% малюків зареєстрована помірна дилатація правих камер і трикуспідальна регургітація I ст., за даними доплерехокардіографії. Отримана пряма кореляційна залежність між лінійним розміром правого шлуночка, лівого передсердя та діаметром відкритого овального вікна ($r = +0,44$ та $r = +0,36$ відповідно), що можна пояснити фізіологічно підвищеним тиском у малому колі кровообігу. У новонароджених, у яких мало місце «широке» овальне вікно [$(4,1 \pm 0,1)$ мм, $p \leq 0,01$], що викликало необхідність проведення диференційного діагнозу вродженої вади серця, висота правого шлуночка складала ($22,1 \pm 1,5$) мм ($p \leq 0,01$) у порівнянні з дітьми з «невеликим» відкритим овальним вікном – ($3,2 \pm 0,2$) мм, і була ($13,9 \pm 3,5$) мм. Це опосередковано свідчило про гемодинамічне перевантаження правого шлуночка та вимагало спостереження в динаміці.

Клінічно важливим вважали факт встановленої зворотної кореляційної залежності між пульсаційним індексом (PI) у магіст-

ральних судинах мозку (передня мозкова артерія та/або середня мозкова артерія) як показником стану периферичного опору судин і діаметром відкритого овального вікна ($r = -0,60$), що не дозволяє виключити можливість артеріовенозного шунтування при зниженні PI (норма $1,18 \pm 0,35$ [20]). Таким чином, у тих випадках, коли питання диференційної діагностики між «широким» овальним вікном і вторинним дефектом перегородки є наявним, доцільно враховувати стан церебральної гемодинаміки. Чим нижче пульсаційний індекс і змінений церебральний кровоток у сукупності, тим вірогідніше наявність вродженої вади серця – дефекту міжпередсердної перегородки.

Тільки у одній дитині з дефектом у ділянці овальної ямки діаметром 4,1 мм (термін гестації 30 тижнів, маса при народженні 1480 г) при проведенні доплерехокардіографії встановлено наявність аневризми міжпередсердної перегородки. Оскільки дитина мала морфологічні зміни камер серця (збільшення лінійних розмірів правого шлуночка, трикуспідальна регургітація II ст., середній тиск у легеневій артерії 28 мм рт. ст. протягом першого тижня життя та клапан відкритого овального вікна чітко не візуалізувався), було встановлено діагноз: вторинний дефект міжпередсердної перегородки та призначено динамічне спостереження дитячого кардіолога.

Виявлено, що гендерні відмінності, наявність відкритої артеріальної протоки, аневризми міжпередсердної перегородки не мали значущого впливу на термін спонтанного закриття відкритого овального вікна ($p > 0,05$).

Щодо контрольної групи обстежених, під час аналізу анамнезу новонароджених встановлено, що 60 (57,1%, $p \leq 0,05$) дітей народжені від матерів з екстрагенітальною патологією. Пологи шляхом кесарева розтину відбулися у 34 (32,4%) жінок.

Під час обстеження у ранній неонатальний період у 76 (72,4%; $p \leq 0,05$) здорових новонароджених функціонувало відкрите овальне вікно діаметром ($3,6 \pm 0,4$) мм. У 29 (27,6%) обстежених діаметр відкритого овального вікна складав ($4,2 \pm 0,3$) мм на фоні помірної дилатації правих камер, трикуспідальної регургітації I–II ст., що також вимагало проведення диференційного діагнозу між відкритим овальним вікном і вторинним дефектом міжпередсердної перегородки в динаміці спостереження. На думку інших дослідників від-

носно цього питання, з огляду на відсутність значущого впливу на гемодинаміку і можливість спонтанного закриття, всі отвори в ділянці овальної ямки розміром менше 5 мм пропонуються позначати як відрите овальне вікно, тоді як отвори більше 6 мм – як дефект міжпередсердної перегородки [14].

У 6 (5,7%) новонароджених, які мали аускультативну картину у вигляді «кляцання» на верхівці та короткого систолічного шуму в точці проекції клапана легеневої артерії, що й стало показанням для проведення доплерехокардіографії, виявлена аневризма міжпередсердної перегородки з пролабуванням її у порожнину правого та лівого передсердя залежно від фази серцевого циклу на 4–6 мм (рисунок).



Новонароджений, 39 тижнів гестації, 2-га доба життя. Аневризма міжпередсердної перегородки. Відкрите овальне вікно

Пацієнтам, у яких були певні труднощі диференційної діагностики міжпередсердного дефекту, проводили ЕКГ. Враховуючи неонатальний період, у 92 (87,7%; $p \leq 0,05$) новонароджених виявили правограму, що є нормальним показником на етапі гемодинамічної адаптації. Діагностично значущим моментом було сполучення правограми та неповної блокади правої гілки пучка Гіса, що було діагностичним критерієм на користь дефекту міжпередсердної перегородки у 2 пацієнтів.

У 2 (1,9%) випадках зареєстровано сполучення аневризми міжпередсердної перегородки та сітки Chiari (гнучка пересувна структура у вигляді мережі ниток у правому передсерді, які походять з ділянки євстахієвого клапана в отворі нижньої порожнистої вени з прикріпленням до верхньої стінки правого передсердя або передсердної перегородки). Частота зустрічальності сітки Chiari в популяції становить від 1,50 до 3,75% [15, 16].

В процесі динамічного спостереження виявлено різні варіанти визначення розміру міжпередсердного дефекту після доплерехокардіографії в режимі тканинного доплера. Так, у двох асимптоматичних доношених дітей при народженні було виявлено міжпередсердне сполучення в проекції овальної ямки діаметром 4,7 та 5,5 мм з ліво-правим шунтуванням крові, чіткістю контуру та відсутністю достовірної візуалізації клапана овального вікна на тлі дилатації правих відділів серця, трикуспідальної регургітації II ст., що дозволило встановити діагноз вродженої вади серця (дефект міжпередсердної перетинки). Через 6 місяців у однієї дитини була виявлена регресія дефекту до 3,7 мм, що дозволило переглянути діагноз на користь відкритого овального вікна. Але у другій дитини у подальшому при контрольному огляді у віці 9 місяців встановлено діаметр дефекту 7,8 мм з ліво-правим шунтуванням, чітким контуром, явним дефіцитом тканин перегородки, наявністю трикуспідальної регургітації II ст., дилатації правих відділів серця, що підтвердило наявність вторинного дефекту міжпередсердної перегородки. Таким чином, використання тканинної доплерографії допомогло уточнити наявність дефекту міжпередсердної перегородки або відкритого овального вікна.

За результатами ряду досліджень встановлено, що гомозиготи по Ser (генотип AA) мають більш низьку функціональну активність аденілатциклази у порівнянні з носіями алелі Gly (генотип GG), але є більш чутливими до стимуляції адреналіну. Висока чутливість до тривалої стимуляції катехоламінами проявляється у зменшенні кількості рецепторів і ослабленні їх реакції. Тому генотип GG поліморфізму гена $\beta 1$ -рецепторів у дорослих був названий «кардіопротективним». У клінічних дослідженнях гомозиготи по Gly мають більш низьку ЧСС у спокої [17, 18]. Тому вважаємо клінічно важливим факт виявленої нами залежності розміру відкритого овального вікна від генотипів AA та GG поліморфізму генів $\beta 1$ -адренорецептора (ADRB1) Ser49Gly, $p = 0,036$, що є своєрідним показником адекватності компенсації на етапах становлення кардіогемодинаміки. При індивідуальному аналізі встановлено, що наявність генотипу GG пов'язана з більш низькою ЧСС – ($112,3 \pm 4,0$) уд/хв, в групі контролю ЧСС – ($124,7 \pm 8,6$) уд/хв, та розміром відкритого овального вікна ($3,9 \pm 0,3$) мм, що потребує динамічного спостереження.

Під час катамнестичного спостереження була проведена тканинна доплерографія з метою оцінки поздовжньої скоротливої функції міокарда і діастолічної функції шлуночків серця та візуалізації безперервності контурів камер серця і клапанних структур. Під час використання кольорового двомірного режиму тканинної доплерографії, який характеризується найкращою просторовою роздільною здатністю, відзначено більш чітку візуалізацію контурів міжпередсердної перегородки, встановлено наявність/відсутність дефіциту тканини клапана на рівні відкритого овального вікна. При проведенні аналізу швидкісних показників руху міжшлуночкової перегородки та латеральних відділів шлуночків серця кореляційної залежності від розміру відкритого овального вікна не встановлено.

Частота спонтанного закриття відкритого овального вікна в залежності від віку у дітей досліджуваних груп під час катамнестичного спостереження представлена в таблиці.

Частота спонтанного закриття відкритого овального вікна (ВОВ) в залежності від віку у дітей досліджуваних груп під час катамнестичного спостереження

Група	Вік, міс	Кількість спостережень спонтанного закриття ВОВ	Розмір ВОВ, (M±m) мм
Основна	1	0 (0)	3,4±0,3
	6	3 (4,9)	2,3±0,8
	12–16	18 (29,5)	2,2±0,6
	Усього	21 (34,4)	
Контрольна	1	3 (9,3%)	3,5±0,4
	6	7 (21,9%)	2,4±0,9
	12–16	12 (37,5%)	2,2±0,5
	Усього	22 (68,7%)*	

Примітка. * Вірогідність відзнак між групами.

Отже, у 1/3 доношених новонароджених спонтанне закриття відкритого овального вікна відбувається до 6 місяців життя та у 1/3 дітей – до одного року; функціонування відкритого овального вікна зберігається після першого року життя у вірогідно меншій частині дітей у порівнянні з передчасно народженими дітьми. У першому півріччі тільки у 4,9% недоношених дітей відкрите овальне вікно не рееструвалося. Анатомічне закриття відкритого овального вікна у більшій частині передчасно народжених дітей відбувається протягом другого року життя. Встановлено, що розмір відкритого овального вікна не залежить від статі, маси при народженні, терміну ге-

стації. За даними інших авторів, у 50% здорових дітей відкрите овальне вікно продовжує функціонувати до одного року життя, анатомічне закриття у більшості настає на другому році життя [19].

Таким чином, з урахуванням клініко-інструментальних даних (розмір дефекту в ділянці овальної ямки, морфологічні зміни камер серця, наявність трикуспідальної регургітації II ст., зміни церебральної гемодинаміки), тенденції до брадикардії з урахуванням наявності генотипу GG поліморфізму гена $\beta 1$ -адренорецептора гемодинамічний розвиток дефекту можна прогнозувати з раннього неонатального періоду.

Висновки

1. Після першого року життя у доношених новонароджених частота спонтанного закриття відкритого овального вікна складає 68,7%, у передчасно народжених дітей – 34,4%.

2. Анатомічне закриття відкритого овального вікна у доношених дітей відбувається на

першому році життя [(9,5±3,6) міс, $p \leq 0,05$]; у більшій частині передчасно народжених дітей – протягом другого року життя [(14,3±2,6) міс].

3. Генотип GG поліморфізму гена $\beta 1$ -адренорецептора в поєднанні з брадикардією може бути додатковим фактором прогнозування наявності у дитини вродженої вади серця (дефекту міжпередсердної перегородки).

4. У ранній неонатальний період зниження пульсаційного індексу в магістральних судинах мозку (передньої мозкової та/або середньої мозкової артерії) може бути додатковим критерієм диференційної діагностики між відкритим овальним вікном і дефектом міжпередсердної перегородки.

References

1. Frank E. Silvestry, Meryl S. Cohen, Laurie B. Armsby et al. (2015). Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American

Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 28: 910–958.

2. Oh Young Banga, Mi Ji Leea, Sookyung Ryooa et al. (2015). Patent Foramen Ovale and Stroke—Current Status. *J. Stroke.* 17 (3): 229–237. doi: <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.3.229>.

3. Stefan Buchholz, Ayesha Shakil, Gemma A. Figtree et al. (2012). Diagnosis and management of patent foramen ovale. *Postgrad Med J.* 88: 217–225. doi: 10.1136/postgradmedj-2011-130368.

4. Shan Guo, Ingram Roberts, Jose Missri (2007). Paradoxical embolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism in a patient with patent foramen ovale: a case report. *J. Med. Case Reports.* 1: 104. doi: 10.1186/1752-1947-1-104.

5. Ramineni R., Daniel G.K. (2010). Association of a patent foramen ovale with myocardial infarction and pulmonary emboli in a peripartum woman. *Am. J. Med. Sci. Oct;* 340 (4): 326–328. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181e732b2.

6. DeSimone C.V., DeSimone D.C., Hagler D.J. et al. (2013). Cardioembolic stroke in patients with patent foramen ovale and implanted cardiac leads. *Pacing Clin Electrophysiol.* 36: 50.

7. Thaler D.E., Ruthazer R., Weimar C. et al. (2014). Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenic vs. other PFOs. *Neurology.* 83: 221.

8. Kuzhel D.A., Matiushin G.V., Savchenko E.A. (2014). Voprosy diagnostiki otkrytogo ovalnogo okna. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie,* 1: 70–75.

9. Gianluca Rigatelli (2014). Should we consider patent foramen ovale and secundum atrial septal defect as different steps of a single anatomo-clinical continuum? *J. Geriatr. Cardiol. Sep;* 11 (3): 177–179. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2014.03.004.

10. Shunichi Homma, Ralph L. Sacco (2005). Patent Foramen Ovale and Stroke. Contemporary reviews in cardiovascular medicine. *Circulation.* 112: 1063–1072. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524371>.

11. Ali Yildirim, Alperen Aydin, Tevfik Demir et al. (2016). Echocardiographic Follow-up of Patent Foramen Ovale and the Factors Affecting Spontaneous Closure. *Acta Cardiol. Sin. Nov;* 32 (6): 731–737. doi: 10.6515/ACS20160205A.

12. Willem P. de Boode, Yogen Singh, Samir Gupta et al. (2016). Recommendations for neonatologist performed echocardiography in Europe: Consensus Statement endorsed by European Society for Paediatric Research (ESPR) and European Society for Neonatology (ESN). *Pediatric Research.* 80. 4: 465–471

13. Rybakova M.K., Alekhin M.N., Mit'kov V.V. (2008). Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diahnostike. *Ekhokardiohrafii.* 2 izd., ispr. i dop. M.: Izdatel'skii dom Vidar. M. 512 s. [in Russian].

14. Sharykin A.S. (2009). Vrozhdennye poroki serdtsa. *Rukovodstvo dlia pediatrov, kardiologov, neonatologov.* 2 izd. M.: BINOM: 111–122 [in Russian].

15. Shivadeep S., Anandaraja S., Devi Jansirani D. (2015). An Embryological Remnant – A Case Report and Review. *Int. J. Clin. Cardiol.* 2: 3.

16. Devi Jansirani D., Shiva Deep S., Anandaraja S. (2015). Anatomical Study of Chiari Network and the Remnant of Left Venous Valve in the Interior of Right Atrium *Anat Res Int.* 2015: 247680. doi: 10.1155/2015/247680.

17. Nieminen T., Lehtimäki T., Laiho J. (2006). Effects of polymorphisms in β 1-adrenoceptor and α -subunit of G protein on heart rate and blood pressure during exercise test. *The Finnish Cardiovascular Study. J. Applied Physiology.* 100 (2): 507–511.

18. Babenko A.Yu., Kostareva A.A., Hryneva E.N. et al. (2014). Vklad rasprostranennykh odno-nukleotidnykh polymorfizmov hena β 1-adrenoretseptora v izmeneniia, proikhodiashchie v serdechno-sosudistoi sisteme pri tireotoksikoze. *Klinicheskaia i eksperimental'naia tireoidologhiia,* 10, 2: 22–31. doi: 10.14341/ket2014222-31 [in Russian].

19. Mutaf'yan O.A. (2005). Poroki i malyie anomalii serdtsa u detei i podrostkov: uch. metod. posobie. Pb., 93 s. [in Russian].

М.А. Гончарь, А.Д. Бойченко, И.Ю. Кондратова

ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОТКРЫТОГО ОВАЛЬНОГО ОКНА И ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА – ВТОРИЧНОГО ДЕФЕКТА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В РАННИЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

В ранний неонатальный период проведено скрининговое обследование 230 новорожденных, из них 125 недоношенных детей (основная группа) с гестационным возрастом 26–37 недель и 105 здоровых доношенных новорожденных (контрольная группа), с целью дополнения кри-

териев дифференциального подхода к диагностике открытого овального окна и врождённого порока сердца – вторичного дефекта межпредсердной перегородки. Установлено, что гендерные отличия, наличие открытого артериального протока, аневризмы межпредсердной перегородки не имели значимого влияния на срок спонтанного закрытия открытого овального окна ($p > 0,05$). После первого года жизни частота спонтанного закрытия открытого овального окна у доношенных новорождённых составляет 68,7%, у недоношенных – 34,4%. Анатомическое закрытие открытого овального окна у доношенных детей происходит на первом году жизни [(9,5±3,6) мес, $p \leq 0,05$]; у большей части недоношенных детей – на протяжении второго года жизни [(14,3±2,6) мес]. Выявлено, что клинично-инструментальные данные (размер дефекта в области овальной ямки, его гемодинамическое развитие, изменения камер сердца, трикуспидальная регургитация II ст.), а также наличие генотипа GG полиморфизма гена $\beta 1$ -адренорецептора в сочетании с брадикардией и снижение пульсационного индекса в магистральных сосудах мозга (передней мозговой и/или средней мозговой артерий) могут быть дополнительными критериями дифференциальной диагностики открытого овального окна и дефекта межпредсердной перегородки.

Ключевые слова: открытое овальное окно, дефект межпредсердной перегородки, дифференциальная диагностика.

М.А. Гончар, А.Д. Бойченко, І.Ю. Кондратова

ISSUES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE PATENT FORAMEN OVALE AND CONGENITAL HEART DISEASE – SECONDARY ATRIAL SEPTAL DEFECT IN NEWBORNS IN THE EARLY NEONATAL PERIOD

The study involved screening of 230 newborns in the early neonatal period, 125 of whom were prematurely born (main group) at gestational age of 26–37 weeks and 105 healthy full-term newborns (control group) in order to improve the criteria for a differential approach to diagnosing the patent foramen ovale (PFO) and congenital heart disease – secondary atrial septal defect. The study showed that gender differences, the presence of the open arterial duct and atrial septal aneurysm had no significant effect on the period of spontaneous closure of the PFO ($p > 0.05$). After the first year of life, the incidence of spontaneous closure of PFO in full-term infants is 68.7%, in pre-term infants – 34.4%. Anatomic closure of PFO in full-term infants occurs in the first year of life (9.5±3.6, $p \leq 0.05$ months); in the majority of pre-term infants during the second year of life (14.3±2.6) months. The study showed that clinical and instrumental data (the size of the defect in the oval fossa region, its hemodynamic development, changes in the heart chambers, 2nd degree tricuspid regurgitation), as well as the presence of GG genotype of polymorphism of $\beta 1$ -adrenoreceptor gene in combination with bradycardia and a decrease in the pulsation index in the great vessels of the brain (anterior cerebral and/or medial cerebral arteries) may be additional criteria for differential diagnosis of the patent foramen ovale and atrial septal defect.

Keywords: patent foramen ovale, atrial septal defect, interatrial septum.

Надійшла 15.12.17

Контактна інформація

Гончарь Маргарита Олександрівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 1 та неонатології, науковий консультант Харківського національного медичного університету.

Бойченко Альона Дмитрівна – кандидат медичних наук, докторант кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61093, м. Харків, вул. Озерянська, 5.

Тел. +380676808305.

e-mail: adboichenko@gmail.com.

Кондратова Ірина Юріївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.935-06:[616.345-008.87+616.15:577.15:577.118]-085.24

*К.В. Юрко**Харківський національний медичний університет***СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ШИГЕЛЬОЗ**

Результати вивчення вмісту мікроелементів у сироватці крові хворих на шигельоз свідчать про зниження кількості цинку й заліза та суттєве збільшення рівня міді. Виявлено, що в гострому періоді шигельозу спостерігається порушення антиоксидантного захисту, а саме збільшення вмісту церулоплазміну й гаптоглобіну у хворих усіх груп. Вміст каталази й супероксиддисмутази також збільшувався при легкому і середньому ступені тяжкості та знижувався при тяжкому.

Ключові слова: шигельоз, мікроелементи, металозалежні ферменти.

Вступ

Кишкові інфекційні захворювання є актуальною проблемою інфекційної патології. Протягом багатьох років як в Україні, так і в усьому світі шигельоз займає одне з провідних місць у структурі гострих кишкових інфекційних захворювань [1, 2].

У хворих на шигельоз може виникати дисбаланс вмісту мікроелементів (МЕ) і, як наслідок, металозалежних ферментів у сироватці крові [3]. До важливих і незамінних мікроелементів в організмі необхідно віднести цинк, що присутній в усіх нуклеотидтрансферазах, бере участь у різних метаболічних процесах, включаючи синтез і розпад вуглеводів, ліпідів, білків та нуклеїнових кислот [4, 5], а також відіграє значну роль у функціонуванні системи імунітету. Незамінним мікроелементом є також мідь, вона потрапляє до організму з харчовими продуктами, всмоктується у шлунку та тонкій кишці, а виводиться в основному через травний тракт, тому рівень міді в організмі до певної міри залежить від його функціональної активності [4]. Церулоплазмін (ЦП) – головний зовнішньоклітинний антиоксидант; циркулюючи в крові, він знешкоджує та запобігає появі шкідливих недоокиснених продуктів метаболізму (вільні радикали та ін.), які утворюються при багатьох захворюваннях у великих кількостях. Залізо є активатором багатьох ферментних процесів,

регулює реакції фосфорного обміну, гліколізу, бере участь у процесах дихання, в окисненні жирних кислот, еритропоезі, а також в процесах синтезу білків, ліпідів, синтезу та розпаду нуклеїнових кислот. Гаптоглобін (ГБ) – це залізоліазний фермент сироватки крові, однією з характерних властивостей якого є здатність утворювати з гемоглобіном крові комплексну сполуку, яка володіє пероксидазною активністю. Гаптоглобін є білком гострої фази [5].

Обмаль літературних даних, недостатня вивченість вмісту мікроелементів і активності металозалежних ферментів при шигельозі та величезна їх роль у біохімічних процесах обґрунтовують доцільність всебічного вивчення названих показників у хворих на шигельоз і виявлення зацікавленості в патогенезі даного захворювання.

Мета роботи – дослідження вмісту мікроелементів (МЕ) і активності металозалежних ферментів у крові хворих на шигельоз.

Матеріал і методи

Дослідження проведено в клініці кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, яка розташована на базі Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова

В роботі представлені результати клініко-бактеріологічних спостережень 230 хворих на шигельоз у віці 17–62 роки, серед яких 106 (46,09%) чоловіків і 124 (53,91%) жінки.

Етіологічна структура шигельозу представлена наступним чином: *S. flexneri* викликала захворювання у 111 (48,26 %) хворих, а *S. Sonnei* – у 119 (51,74%). У 128 (55,65%) досліджених хворих спостерігався середній ступінь тяжкості шигельозу, легкий склав 39,13%, тяжкий – 5,22%. Серед клінічних форм переважали ентероколітна (37,39%) і гастроентероколітна (35,65%).

Визначення вмісту МЕ (міді, цинку та заліза) в сироватці крові хворих на шигельоз проведено методом атомно-абсорбційної спектроскопії, визначення активності супероксиддисмутази (СОД) і каталази крові – спектроскопічним методом; визначення каталітичної концентрації ГБ та ЦП сироватки крові за методом Равіна в центральній науково-дослідній лабораторії ХНМУ. Отримані цифрові дані статистично обробили.

Результати

Клінічна картина шигельозу характеризувалась двома основними синдромами: синдромом загальної інтоксикації (гарячка, загальне нездужання, слабкість, головний біль) і синдромом ураження травної системи, частіше за все дистального відділу товстої кишки (домішки крові і слизу у випорожненнях, спазм і болючість сигмовидної кишки).

Вміст МЕ досліджено у 230 хворих на шигельоз і в контрольній групі методом атомно-абсорбційної спектроскопії. Контрольну групу склали практично здорові люди віком від 20 до 50 років.

Численними клінічними дослідженнями доведено, що МЕ суттєво впливають на життєдіяльність людини та жоден фізіологічний процес не відбувається без їхньої участі. Як надлишок, так і нестача МЕ порушує

нормальний перебіг процесів обміну в організмі.

У гострому періоді шигельозу відзначається зменшення загального рівня цинку та заліза до $(24,10 \pm 0,33)$ та $(11,42 \pm 0,18)$ мкмоль/л відповідно порівняно з показниками осіб контрольної групи – $(26,78 \pm 0,25)$ та $(18,77 \pm 0,47)$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,01$). У хворих із легким ступенем тяжкості хвороби рівень цинку та заліза в сироватці крові дорівнював $(24,89 \pm 0,32)$ та $(12,23 \pm 0,24)$ мкмоль/л, у хворих із середнім ступенем – $(24,22 \pm 0,52)$ та $(11,68 \pm 0,44)$ мкмоль/л, а з тяжким – $(22,20 \pm 0,43)$ та $(9,87 \pm 0,36)$ мкмоль/л відповідно (рис. 1).

Загальний рівень міди в сироватці крові у хворих на шигельоз дорівнював $(43,92 \pm 0,61)$ мкмоль/л, тобто був збільшеним майже в 2,5 рази порівняно зі здоровими особами – $(18,70 \pm 0,41)$ мкмоль/л ($p < 0,01$). У хворих із легким ступенем тяжкості хвороби рівень міди дорівнював $(39,37 \pm 0,21)$ мкмоль/л, із середнім – $(42,65 \pm 0,54)$ мкмоль/л, з тяжким – $(51,23 \pm 0,32)$ мкмоль/л (рис. 1).

Невелике збільшення вмісту міди в гострому періоді інфекційних хвороб, зокрема шигельозу, відіграє позитивну роль, оскільки стимулює антиоксидантну систему організму. Однак при шигельозі майже у всіх хворих спостерігаються больовий синдром і гарячка, що супроводжуються розпадом клітин і вивільненням міди, що у великій кількості надходить до крові та у вільному стані має токсичний вплив на тканини. Отже, результати дослідження свідчать про зменшення вмісту цинку й заліза в сироватці крові хворих на шигельоз і суттєве збільшення вмісту міди. Порушення вмісту МЕ поглиб-

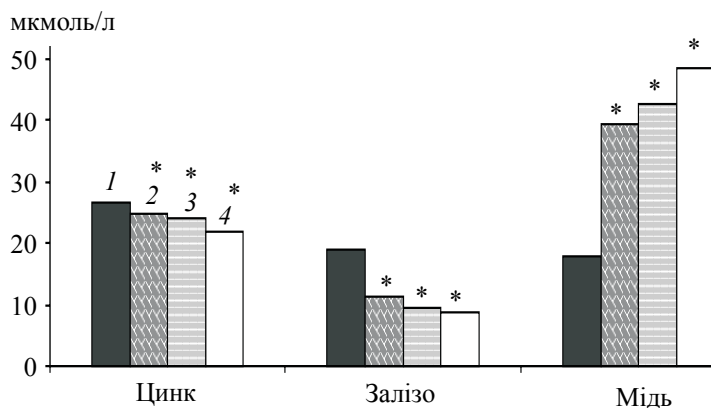


Рис. 1. Вміст мікроелементів у сироватці крові хворих на шигельоз:

1 – контроль; 2 – легкий ступінь; 3 – середній; 4 – тяжкий.

*Достовірна різниця ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою

люються в міру збільшення тяжкості захворювання.

Необхідно підкреслити, що біологічне значення МЕ визначається при взаємодії їх з білками організму з утворенням металоорганічних комплексів, а ферментативна активність металоферментів залежить від вмісту МЕ в органах і тканинах.

У гострому періоді шигельозу у хворих із легким перебігом хвороби активність каталази, залізовмісного ферменту, який каталізує реакцію розкладання перекису водню на воду та молекулярний кисень і забезпечує ефективний захист клітинних структур від дії перекису водню, дорівнювала ($5,19 \pm 0,16$) мкат/л, що перевищувало показники здорових осіб [$(4,47 \pm 0,22)$ мкат/л]. У хворих із середнім ступенем тяжкості вміст каталази становив ($4,96 \pm 0,22$) мкат/л, з тяжким – ($2,14 \pm 0,38$) мкат/л.

Рівень СОД, роль якої полягає в усуненні негативної дії супероксидного радикалу, змінювався аналогічно змінам каталази. Так, у хворих з легким ступенем хвороби рівень цього ферменту збільшувався до ($27,70 \pm 0,12$) мкг/мл проти показників контрольної групи ($21,53 \pm 0,64$) мкг/мл, із середнім ступенем – до ($25,22 \pm 0,36$) мкг/мл, з тяжким – до ($15,22 \pm 0,24$) мкг/мл ($p < 0,01$), рис. 2.

Таким чином, у гострому періоді шигельозу спостерігається збільшення активності СОД і каталази у хворих із легким і середнім ступенем хвороби, що свідчить про активацію антиоксидантної системи організму та зменшення рівня даних ферментів при шигельозі тяжкого ступеня, що обумовлено виснаженням антиоксидантного захисту. Поряд із цим, зменшення рівня заліза в гострому періоді

шигельозу не може не впливати на активність каталази, а цинку – на активність СОД.

У гострому періоді шигельозу відзначається збільшення загального рівня ЦП до ($3,76 \pm 0,14$) ммоль/л порівняно з нормою, що склала ($2,89 \pm 0,17$) ммоль/л ($p < 0,01$). При шигельозі легкого ступеня вміст ЦП дорівнював ($3,48 \pm 0,23$) ммоль/л, середньотяжкого – ($3,86 \pm 0,13$) ммоль/л, тяжкого – ($4,28 \pm 0,32$) ммоль/л (рис. 2).

Завдяки тому, що ЦП інгібує перекисне окиснення ліпідів, стимульоване іонами міді, можна припустити, що у хворих на шигельоз збільшення активності ЦП відбувається компенсаторно для зв'язування, транспорту та виведення надлишку цього елемента. Також ЦП є одним з необхідних факторів природного захисту організму, бере участь у реакціях «гострої фази», виступає головним зовнішньоклітинним антиоксидантом, який знешкоджує та попереджає появу шкідливих недоокиснених продуктів метаболізму, що утворюються в підвищених кількостях при багатьох захворюваннях, зокрема при шигельозі.

У гострому періоді шигельозу виявлено збільшення загальної кількості ГБ до ($2,48 \pm 0,12$) г/л у сироватці крові порівняно з показниками контрольної групи [$(0,32 \pm 0,24)$ г/л]. При шигельозі легкого ступеня вміст ГБ становив ($1,46 \pm 0,15$) г/л, середньотяжкого – ($2,63 \pm 0,11$) г/л, тяжкого – ($3,26 \pm 0,14$) г/л. На значну увагу заслуговують властивості ГБ, завдяки яким його було класифіковано як «білок гострої фази».

Виявлено помірну зворотну залежність між вмістом міді й активністю ЦП ($r = -0,269$; $p < 0,05$), помірну пряму залежність між вмістом заліза й активністю каталази ($r = 0,234$;

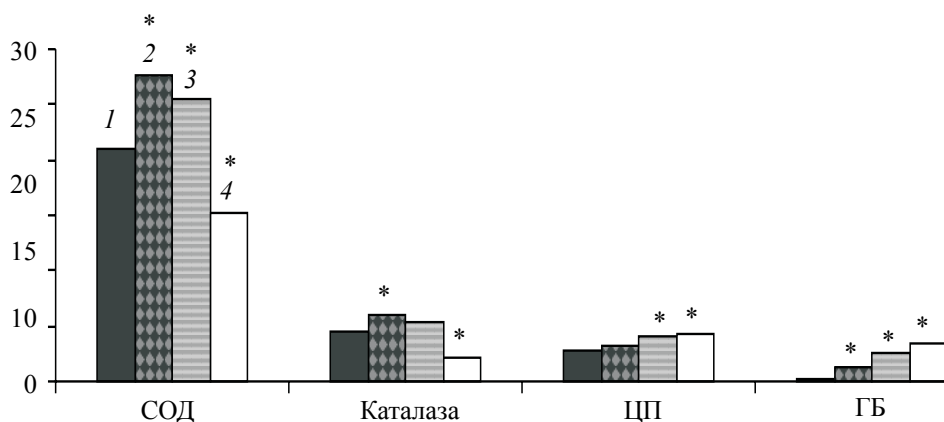


Рис. 2. Активність металозалежних ферментів у сироватці крові хворих на шигельоз:

1 – контроль; 2 – легкий ступінь; 3 – середній; 4 – тяжкий.

* Достовірна різниця ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою

$p < 0,05$), помірну пряму залежність між вмістом цинку та активністю СОД ($r = 0,268$; $p < 0,05$). Таким чином, у хворих на шигельоз існує взаємозв'язок між вмістом МЕ та активністю металозалежних ферментів у сироватці крові.

Висновки

1. При вивченні показників мінерального обміну у хворих на шигельоз, порівняно з показниками здорових людей, виявлено дефіцит цинку та заліза, суттєве збільшення вмісту міді в сироватці крові.

2. Порушення антиоксидантного захисту у хворих на шигельоз характеризувалися збільшенням активності церулоплазміну та гаптоглобіну в сироватці крові порівняно з контролем залежно від ступеня тяжкості хвороби.

3. Рівень каталази та супероксиддисмутази в сироватці крові також зазнає істотних змін у бік збільшення у хворих із легким і середнім ступенем та в бік зменшення у хворих з тяжким ступенем хвороби порівняно з особами контрольної групи.

Список літератури

1. *Чемич М.Д.* Клінічні, епідеміологічні та лабораторні особливості епідемічного шигельозу / М.Д. Чемич // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 3. – С. 52–56.
2. Інфекційні хвороби / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін. – Київ: ВСВ «Медицина», 2012. – 727 с.
3. *Курлан Н.Ю.* Мікроелементні порушення у дітей, хворих на шигельоз та інфікованих *Helicobacter pylori* / Н.Ю. Курлан, О.М. Ольховська // Інфекційні хвороби. – 2016. – № 4. – С. 64–68.
4. *Скальній А.В.* Биоэлементы в медицине / А.В. Скальній, И.А. Рудаков. – М.: ОНИКС 21 век, 2004. – 272 с.
5. *Akhmedjanova Z.I.* Disbalance of the macro- and microelements in HIV infected patients / Z.I. Akhmedjanova // Review of global medicine and healthcare research (RGMHR). – 2011. – № 2 (1). – P. 7–16.
6. *Зосимов А.Н.* Системный анализ в медицине / А.Н. Зосимов. – Харьков: Торнадо, 2000. – 82 с.

References

1. Chemich M.D. (2005). Clinical, epidemiological and laboratory features of epidemic shigellosis. Infectious diseases. 3: 52–56 [in Ukrainian].
2. Golubovska O.A., Andreichin M.A., Skurba A.V. et al. (2012). Infektsyini khvoroby. Kyiv: VSV «Medicina». 727 p. [in Ukrainian].
3. Kurlan N.Yu., Olhovskaya O.M. (2016). Mikroelementni porushennia u ditey, khvorykh na shygeliyoz ta infikovanykh *Helicobacter pylori*. Infektsyini khvoroby. 4: 64–68 [in Ukrainian].
4. Skalniy A.V., Rudakov I.A. (2004). Bioelementy v meditsine. M.: ONYX 21 vek. 272 p. [in Russian].
5. Akhmedjanova Z.I. (2011). Disbalance of the macro- and micro elements in HIV infected patients. Review of global medicine and healthcare research (RGMHR). 2(1): 7–16.
6. Zosimov A.N. (2000). Sistemnyi analiz v meditsine. Kharkov: Tornado, 2000. 82 p. [in Russian].

Е.В. Юрко

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ШИГЕЛЛЁЗОМ

Результаты изучения содержания микроэлементов в сыворотке крови больных шигеллёзом свидетельствуют о снижении содержания цинка и железа и существенном увеличении уровня меди. Выявлено, что в остром периоде шигеллёза наблюдается повышение содержания церулоплазмينا и гаптоглобина. Содержание каталазы и супероксиддисмутазы также увеличивалось при лёгкой и средней степени тяжести и снижалось при тяжёлой степени заболевания.

Ключевые слова: шигеллёз, микроэлементы, металлотависимые ферменты.

К. V. Yurko

STATE OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH SHIGELLESIS

Study of microelements content in the blood serum of patients with acute shigellosis is characterized by the decline of zinc and iron amount, but substantial increase of copper level. It is discovered that in acute period of shigellosis there are the increase of ceruloplasmin and haptoglobin contents at the patients

of all groups. Contents of catalase and superoxide dismutase were also increased at mild and moderate state that testifies to activating of the organism antioxidant system, and are reduced at severe state of shigellosis, that talks about exhausting of antioxidant defense.

Keywords: *shigellosis, microelements, metal-dependent enzymes.*

Надійшла 18.11.17

Контактна інформація

Юрко Катерина Володимирівна – доктор медичних наук, професор кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, проспект Науки, 4.

Тел.: +380996410027.

E-mail: kateryna_2008@ukr.net.

ДЕРМАТОЛОГІЯ

УДК 616.5-001/-002-091.8-085-022.532]-092.9

*І.І. Худан-Цільо, М.М. Корда, О.О. Шевчук, К.С. Волков**ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України»***УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ШКІРИ ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ
КОНТАКТНОГО НІКЕЛЕВОГО ДЕРМАТИТУ
НАНОІНКАПСУЛЬОВАНИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

В експерименті показано, що при контактному нікелевому дерматиті мають місце значні структурні зміни як ядерних, так і цитоплазматичних утворів. Спостерігаються пікноз ядер і зменшення їх розмірів, осміофілія каріоплазми, пошкодження ядерних мембран. Відмічаються руйнування органел і лізис тонофіламентів, набряк аморфного компонента міжклітинної речовини, лізис волокнистих структур дерми. У некротичних ділянках дерми шкіри наявна деструкція компонентів мікроциркуляторного русла. Застосування комбінації наноінкапсульованих препаратів пегільованої супероксиддисмутази, високоселективного інгібітора індукцйбельної NO-синтази 1400 W та бетаметазону дипропіонату призводить до загоєння і відновлення пошарового розташування епідермоцитів, їх диференціації, кератинізації та утворення рогових лусочок. Епідермоцити базального та остистого шарів включають округлі ядра з чітко контурованою каріолею, у цитоплазмі багато мікрофіламентів та наявні малозмінені органели. Відсутні ознаки периваскулярного набряку. Нормалізується трофіка шкіри. Використання полімерних наночастинок для трансдермальної доставки препаратів з антизапальними і антиоксидними властивостями, а також інгібіторів NO-синтази є перспективним напрямом для подальшого дослідження і впровадження в клінічну практику для лікування контактних дерматитів.

Ключові слова: контактний нікелевий дерматит, наночастинки, бетаметазон, супероксиддисмутаза, високоселективний інгібітор iNOS 1400 W.

Вступ

Захворювання шкіри значно погіршують якість життя хворого, знижують соціальну адаптацію та мають значний негативний вплив на самооцінку [1]. За даними Н.В. Lim et al. [2], щорічно прямі витрати охорони здоров'я США (лікування, діагностика тощо) з приводу захворювань шкіри склали 74 млрд, а непрямі – 11 млрд доларів. Ці суми порівнюються до річних витрат на серцево-судинні захворювання та діабет. На четвертому місці серед звертань – контактні дерматити.

Шкіра – це бар'єр, який захищає організм від зовнішніх чинників різного генезу: механічних, фізичних, хімічних та біологічних. Середня її площа у дорослої людини складає приблизно 2 м², у ній акумульована майже

третина ОЦК [3]. З гістологічної точки зору це багатошаровий складний утвір товщиною 50–150 мм, який складається з епідермісу, дерми, гіподерми та містить багато спеціалізованих клітин і структур. Основна функція шкіри – захист тіла від зовнішніх патогенів. Окрім цього, це й чутливий орган, який, у тому числі, підтримує температурний гомеостаз і захищає від надмірних втрат рідини та солей. Кератиноцити шкіри «цементуються» ліпідами: кераміди, незамінні жирні кислоти, холестерол, сквален, тригліцериди. Гідроліпідна плівка, яка покриває шкіру, має кислу рН, заселена сапрофітами та захищає від розмноження патогенів [4]. За допомогою імуноцитохімічних і інших сучасних методик у шкірі людини виявлено більше 30 нейрогормо-

© І.І. Худан-Цільо, М.М. Корда, О.О. Шевчук, К.С. Волков, 2017

монів і нейромедіаторів, що вказує на різноманіття її функцій [5, 6].

Оскільки основна функція шкірного покриву – це захист, важливою проблемою є черезшкірна доставка діючої речовини до глибоких шарів епідермісу та дерми, оскільки *stratum corneum* є бар'єром, що лімітує проникнення лікувальних засобів. Адже фармакотерапією вибору контактних дерматитів є топічне місцеве застосування лікарських засобів. Сучасним напрямком вирішення цієї проблеми є використання нанотехнологій з метою створення полімерних наночастинок з інкапсульованими в них препаратами. Полімерні наночастинок прекрасно підходять для трансдермального доставляння ліків завдяки їх особливим властивостям, як ефективність захоплення лікарського середника, контрольована швидкість його вивільнення в тканинах, пригнічення деградації ензимами [7, 8].

Як відомо, застосування топічних глюкокортикостероїдів (ГКС) не забезпечує адекватний контроль тяжкості захворювання, і при цьому важливими складовими патогенезу контактних алергічних дерматитів залишається розвиток оксидативного та нітрооксидативного стресу [9–11]. Попередньо проведені нами дослідження показали високу ефективність наноінкапсульованих бетаметазону дипропіонату, пегільованої супероксиддисмутази (СОД) та високоселективного інгібітора iNOS 1400 W при їх окремому застосуванні для лікування експериментального контактного нікелевого дерматиту [12, 13]. Тому наступним етапом нашої роботи стало вивчення їх комбінованого застосування. Проблема вивчення морфологічних, а особливо ультрамікроскопічних, критеріїв діагностики та ефективності лікування контактних дерматитів полягає у болісності самої процедури та відсутності необхідності проведення біопсії для диференціальної діагностики з іншими шкірними хворобами.

Мета дослідження – вивчення ультраструктурної реорганізації шкіри при експериментальному нікелевому дерматиті за умов застосування комбінації наночастинок бетаметазону, СОД та 1400 W для його корекції.

Матеріал і методи

Досліди проведено на 25 статевозрілих білих щурах, які були розподілені на три групи: 1-ша – інтактні тварини (5 особин), 2-га – тварини з експериментальним контактним дерматитом (10 особин), 3-тя – тварини, яким прояви дерматиту коригували аплікаціями

наночастинок бетаметазону, СОД та 1400 W (10 особин). При проведенні досліджень дотримувалися міжнародних правил і принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та з іншою науковою метою» (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.09) та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах.

Експериментальний контактний дерматит моделювали шляхом щоденного нанесення протягом 12 днів на ретельно вистрижену ділянку шкіри (площею 3×3 см) щурів 4 г ланоліну, що містив 5% NiSO₄. Групі інтактних тварин наносився тільки ланолін.

Для досліджень використовували бетаметазон 17,21-дипропіонат (Sigma, Aldrich, USA), високоселективний інгібітор індукбельної NO-синтази N-(3-(амінометил)бензил)ацетамідин (1400 W) (Sigma, Aldrich, USA) та пегільовану супероксиддисмутази (ПЕГ-СОД) (Sigma, Aldrich, USA).

Наночастинок з інкапсульованими бетаметазоном, СОД та 1400 W готували за методикою Z. Hussain et al. [8]. Полімерні хітозанові наночастинок готували шляхом іонного «зшивання» хітозану з триполіфосфатом натрію. Розчин хітозану (0,2%-вий) готували на 1%-вому розчині оцтової кислоти (pH=5) та інкубували, перемішуючи з 1400 W (1 мг/мл) протягом 30 хв при кімнатній температурі. До 25 мл інкубаційної суміші по краплях додавали 10 мл 0,1%-вого водного розчину триполіфосфату натрію. Суміш постійно перемішували за допомогою магнітної мішалки (11 с⁻¹). Отримані наночастинок відцентрували (460 с⁻¹) протягом 30 хв. Розмір наночастинок визначали за допомогою морфометричної програми ВідеоТест – 5.0, КАРА ImageBase, за даними електронної мікроскопії їх розмір коливався від 40 до 100 нм.

Суміш наночастинок з водним ланоліном після формування контактного нікелевого дерматиту наносили протягом 7 днів на уражену ділянку шкіри 2 рази на добу. Декапітацію тварин проводили під тіопенталовим наркозом на 20-й день експерименту. Забір матеріалу для електронно-мікроскопічних досліджень проводили згідно із загальноприйнятими методиками. Для ультраструктурних досліджень забирали маленькі шматочки шкіри, фіксували у 2,5–3,0%-вому розчині глютаральдегіду, постфіксували в 1%-вому

розчині тетраокису осмію на фосфатному буфері рН 7,2–7,4, зневоднювали у спиртах і пропіленоксиді та заливали в суміш епоксидних смол [14]. Ультратонкі зрізи контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю за Рейнольдсом і вивчали за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К.

Результати та їх обговорення

Електронно-мікроскопічні дослідження структурних компонентів шкіри тварин інтактної групи показали, що вона побудована з епідермісу (багатошаровий плоский зроговілий епітелій) та дерми (сполучнотканинна основа). В епідермісі тонкої шкіри виділяють чотири шари епітеліоцитів: базальний, остистий (шипуватий), зернистий та рогових лусочок.

Субмікроскопічно для епідермоцитів базального шару характерно округло-овальної форми ядро, в каріоплазмі якого переважає еухроматин і наявне ядерце. В цитоплазмі клітин є органели: рибосоми і полісоми, тонофіламенти, невеликі мітохондрії. В складі базальних епітеліоцитів спостерігаються камбіальні клітини, що мають невеликі розміри. Епідермоцити базального шару розташовані на базальній мембрані, до якої приєднуються за допомогою напівдесмосом, а між собою з'єднуються у пласти десмосомами (рис. 1).

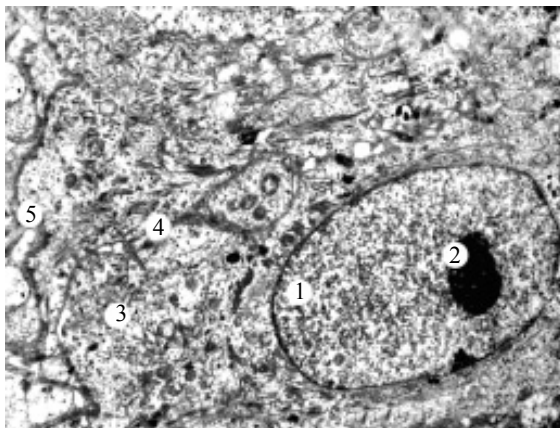


Рис. 1. Ультраструктурна організація епітеліоцита базального шару епідермісу шкіри тварини інтактної групи:

- 1 – ядро; 2 – ядерце; 3 – цитоплазма;
- 4 – тонофібрили; 5 – базальна мембрана, × 10 000

Остистий шар побудований епідермоцитами, які мають округлі, чітко контуровані ядра з великими ядерцями. В їх цитоплазмі багато тонофібрил, які розташовані або поодинокі, або утворюють окремі пучки, щільність інших органел невисока. Клітини цього шару відокремлені одна від одної вузькими міжклі-

тинними просторами, але щільно з'єднані десмосомальними контактами (рис. 2).

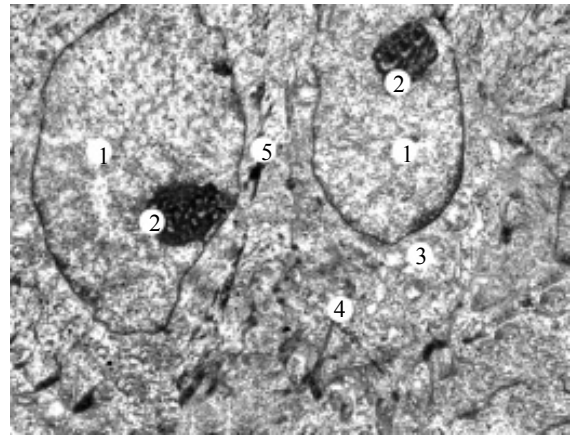


Рис. 2. Ультраструктурна організація епітеліоцита остистого шару епідермісу шкіри тварини інтактної групи:

- 1 – ядро; 2 – ядерце; 3 – цитоплазма;
- 4 – тонофібрили; 5 – десмосоми; × 10 000

В клітинах базального та остистого шарів спостерігаються мітотичні поділи (росткова зона епідермісу). Епідермоцити зернистого шару невеликі, мають довгасту форму. Їх ядра еліпсоподібної форми з електронно-щільною каріоплазмою, у цитоплазмі наявні осміофільні грудки кератогіаліну. Роговий шар епідермісу складають рогові лусочки – дегенеративно змінені поверхнево розташовані епідермоцити.

Сосочковий шар дерми представлений пухкою сполучною тканиною, у якій є колагенові та еластичні волокна, електронно-світла аморфна речовина, клітини фібробластичного ряду та інші сполучнотканинні клітини. Також у цьому шарі спостерігаються судини мікроциркуляторного русла.

Проведені субмікроскопічні дослідження шкіри тварин при експериментальному дерматиті виявили значні структурні зміни як ядерних, так і цитоплазматичних утворів.

В епітеліальному шарі шкіри тварин спостерігався пікноз ядер та зменшення їх розмірів, осміофілія каріоплазми, пошкодження ядерних мембран. Відмічається руйнування органел і лізис тонофіламентів (рис. 3). Щодо дерми, то відмічається набряк аморфного компонента міжклітинної речовини, лізис волокнистих її структур. Цитоплазма фібробластів має нерівномірно потовщені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, на мембранах яких мало рибосом. Комплекс Гольджі займає невелику площу, в його диктіосомах неупорядковано розташовані короткі, розширені

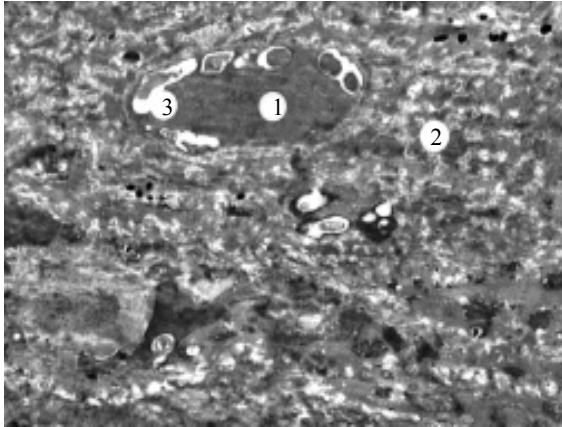


Рис. 3. Субмікроскопічні зміни епідермоцитів епітеліальної пластинки шкіри тварини при експериментальному дерматиті:
1 – пікнотичне ядро; 2 – гомогенізована ділянка цитоплазми; 3 – світла порожнина;
× 9 000

цистерни і вакуолі. Мітохондрій мало, вони гіпертрофовані, втрачають кристи. Відмічаються первинні та вторинні лізосоми (рис. 4).

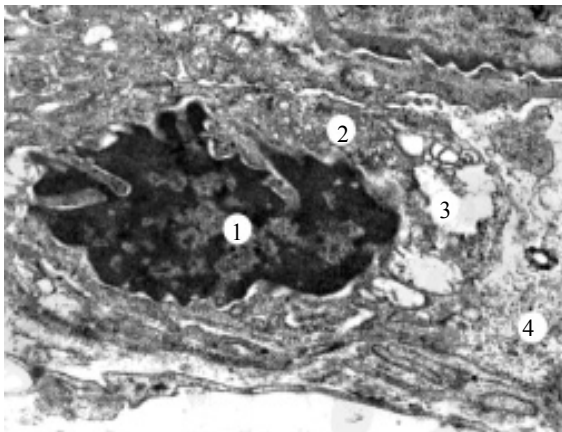


Рис. 4. Субмікроскопічні зміни сполучної тканини шкіри тварини при експериментальному дерматиті:
1 і 2 – електронно-щільне, неправильної форми ядро і цитоплазма фібробласта;
3 – пошкоджені органи, 4 – міжклітинна речовина; ×12 000

В пошкодженій дермі збільшується вміст лімфоцитів, нейтрофілів, макрофагів. Субмікроскопічно в міжклітинній речовині зростає вміст формених елементів крові, що характеризує її інфільтрацію. В некротичних ділянках дерми шкіри наявна деструкція компонентів мікроциркуляторного русла. Пошкоджується структура гемакапілярів, багато з них тромбуються і гинуть. Епідермоцити периферійних ділянок ураженої шкіри також змінені, але не так значно, як у центральній ділянці.

Субмікроскопічні дослідження шкіри тварин при експериментальному дерматиті за

умов застосування наноформи СОД, 1400 W та бетаметазону дипропіонату показали, що центральні ділянки місця загоєння вкриті тонким епітеліальним пластом. Для епідермоцитів характерним є пошарове розташування, ознаки диференціації, кератинізація та утворення рогових лусочок (рис. 5, 6).

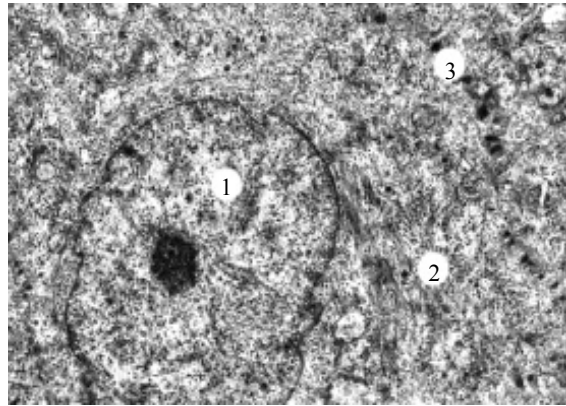


Рис. 5. Субмікроскопічний стан епідермоцитів базального шару епідермісу шкіри тварини при експериментальному дерматиті за умов застосування наночастинок, СОД, 1400 W та бетаметазону дипропіонату:
1 і 2 – ядро і цитоплазма епідермоцита базального шару; 3 – міжклітинні контакти,
×15 000

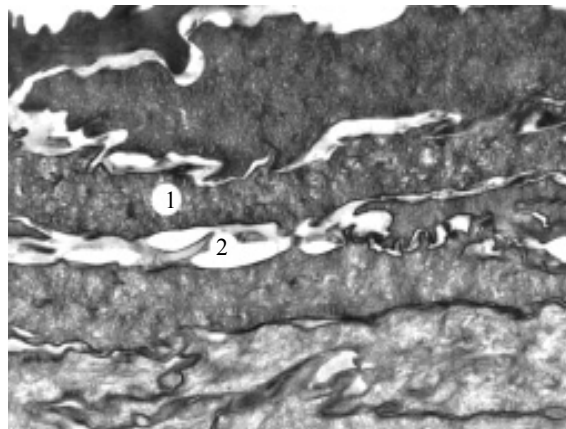


Рис. 6. Ультраструктура рогового шару епідермісу шкіри тварини при експериментальному дерматиті за умов застосування наночастинок, СОД, 1400 W та бетаметазону дипропіонату:
1 – рогова лусочка, 2 – міжклітинний простір;
×17 000

Епідермоцити базального та остистого шарів включають округлі ядра з чітко контурованою каріолемою, в їх каріоплазмі переважає еухроматин. У цитоплазмі багато мікрофіламентів і наявні малозмінені органи. Міжклітинні контакти добре структуровані, а міжклітинні простори мають помірні розміри (рис. 5).

Довгастої форми рогові лусочки мають цитоплазматичні вирости, що контактують між собою. Залежно від розташування цитоплазма лусочок має різну електронну щільність, у ній спостерігаються фібрилярні структури та різних розмірів пухирці. Міжклітинні простори нерівномірні, але вони невеликі (рис. 6).

У пухкій волокнистій сполучній тканині дерми спостерігаються добре структуровані гемокапіляри, що свідчить про нормалізацію трофіки шкіри. На відносно рівномірній базальній мембрані розташовані ендотеліоцити, що включають довгасті ядра та цитоплазму з непошкодженими органелами, піноцитозними пухирцями та вакуолями. На апікальній поверхні плазмолемі наявні цитоплазматичні випинання у вигляді мікрворсинок та інвагінації. Ознаки периваскулярного набряку відсутні (рис. 7).

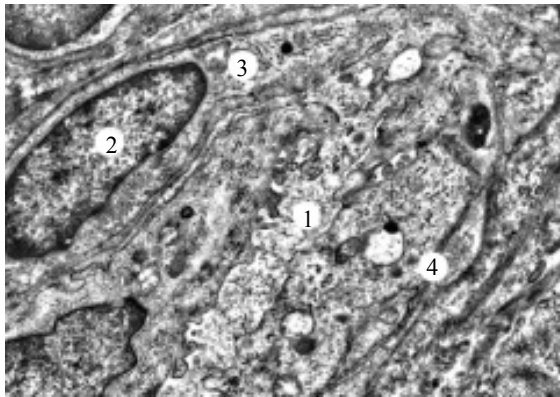


Рис. 7. Ультраструктурний стан гемокапіляра дерми шкіри тварини при експериментальному дерматиті за умов застосування наночастинок, СОД, 1400 W та бетаметазону дипропіонату: 1 – просвіт капіляра; 2 і 3 – ядро і цитоплазма ендотеліоцита; 4 – базальна мембрана; × 12 000

Електронно-мікроскопічні дослідження дерми при експериментальному дерматиті за умов поєднаного застосування корегуючих препаратів показали, що зрілі фібробласти включають великі овальної форми ядра. В їх каріоплазмі виявляються еухроматин і ядерця. В електронно-світлій гіалоплазмі спостерігаються добре розвинені органели білоксинтезуючого апарату. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки помірно розширені з рибосомами на поверхні мембран. Комплекс Гольджі представлений системою цистерн пухирців і вакуолей. Мітохондрії з чітко вираженими кристами та світлим матриксом (рис. 8).

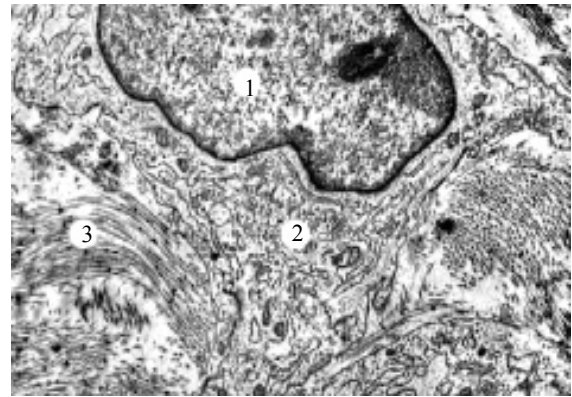


Рис. 8. Субмікроскопічний стан сполучної тканини шкіри тварини при експериментальному дерматиті за умов застосування наночастинок, СОД, 1400W та бетаметазону дипропіонату: 1 і 2 – округло-овальне ядро і цитоплазма фібробласта; 3 – колагенові волокна у міжклітинній речовині; ×12 000

Це сприяє оновленню волокнистих структур міжклітинної речовини сполучної тканини сосочкового та сітчастого шарів дерми.

Висновки

1. При експериментальному контактному нікелевому дерматиті мають місце значні структурні зміни як ядерних, так і цитоплазматичних утворів. Спостерігаються пікноз ядер і зменшення їх розмірів, осміофілія каріоплазми, пошкодження ядерних мембран. Відмічається руйнування органел і лізис тонофіламентів, набряк аморфного компоненту міжклітинної речовини, лізис волокнистих структур дерми. У некротичних ділянках дерми шкіри наявна деструкція компонентів мікроциркуляторного русла.

2. Застосування комбінації наноінкапсульованих СОД, 1400 W та бетаметазону дипропіонату приводить до загоєння та відновлення пошарового розташування епідермоцитів, їх диференціації, кератинізації та утворення рогових лусочок. Епідермоцити базального та остистого шарів включають округлі ядра з чітко контурованою каріолемою, у цитоплазмі багато мікрофіламентів та наявні малозмінені органели. Відсутні ознаки периваскулярного набряку. Нормалізується трофіка шкіри.

3. Використання полімерних наночастинок для трансдермального доставляння препаратів з антизапальними і антиоксидними властивостями, а також інгібіторів NO-синтази є перспективним напрямом для подальшого дослідження та впровадження у клінічну практику.

Список літератури

1. Ramirez F. A review of the impact of patch testing on quality of life in allergic contact dermatitis / F. Ramirez, M.-M. Chren, N. Botto // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2017. – V. 76, № 5. – P. 1000–1004.
2. The burden of skin disease in the United States / H.W. Lim, S.A.B. Collins, J.S. Resneck et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2017. – V. 76, № 5. – P. 958–972.
3. Задымова Н. Коллоидно-химические аспекты трансдермальной доставки лекарств (обзор) / Н. Задымова // *Коллоидный журнал.* – 2013. – Т. 75, № 5. – P. 543–556.
4. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention / E.L. Simpson, J.R. Chalmers, J.M. Hanifin et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – V. 134, № 4. – P. 818–823.
5. Misery L. Atopic dermatitis and the nervous system / L. Misery // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2011. – V. 41, № 3. – P. 259–266.
6. Шандра О. Атопический дерматит и взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем / О. Шандра, В. Шухтін // *Дерматологія та венерологія.* – 2015. – № 2. – С. 30–41.
7. Чекман І.С. Наночастинки: властивості та перспективи застосування / І.С. Чекман // *Український біохімічний журнал.* – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 122–128.
8. Self-assembled polymeric nanoparticles for percutaneous co-delivery of hydrocortisone/hydroxytyrosol: An ex vivo and in vivo study using an NC/Nga mouse model / Z. Hussain, H. Katas, M.C.I. Mohd Amin et al. // *Int. J. Pharm.* – 2013. – V. 44, № 1–2. – P. 109–119.
9. Schieber M. ROS function in redox signaling and oxidative stress / M. Schieber, N. Chandel // *Curr. Biol.* – 2014. – V. 24, № 10. – P. 453–462.
10. Ross R. The role of NO in contact hypersensitivity / R. Ross, A.B. Reske-Kunz // *Int. Immunopharmacol.* – 2001. – V. 1, № 8. – P. 1469–1478.
11. Coondoo A. Topical corticosteroid misuse: The Indian Scenario / A. Coondoo // *Indian J. Dermatol.* – 2014. – V. 59, № 5. – P. 451.
12. Худан-Цільо І.І. Наноформа препарату супероксиддисмутази – перспективний метод лікування контактного дерматиту / І.І. Худан-Цільо, М.М. Корда // *Вісник наукових досліджень.* – 2017. – № 3. – С. 144–148.
13. Худан-Цільо І.І. Структурні зміни шкіри при контактному нікелевому дерматитові за умов пригнічення iNOS / І.І. Худан-Цільо, М.М. Корда // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* – 2017. – № 3. – С. 165–169.
14. Горальський Л.П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології: навч. посіб. / Л.П. Горальський, В.Т. Хомич, О.І. Кононський; за ред. Л.П. Горальського; Вид. 3-тє, випр. і доповн. – Житомир: Полісся, 2015. – 286 с.

References

1. Ramirez F., Chren M.-M., Botto N. (2017). A review of the impact of patch testing on quality of life in allergic contact dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 76(5): 1000–1004.
2. Lim H.W., Collins S.A.B., Resneck J.S. et al. (2017). The burden of skin disease in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 76(5): 958–972.e2.
3. Zadymova N. (2013). Kolloidno-khymycheskye aspekty transdermalnoy dostavky lekarstv (obzor). *Kolloidnyy Zhurnal.* 75(5): 543–556 [in Russian].
4. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M. et al. (2014). Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 134(4): 818–823.
5. Misery L. (2011). Atopic dermatitis and the nervous system. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* 41(3): 259–266.
6. Shandra O., Shukhtin V. (2015). Atopycheskyy dermatyt y vzaymodeystvye nervnoy, endokrynnoy y ymmunnoy system. *Dermatolohiya ta Venerolohiya.* (2): 30–41 [in Russian].
7. Chekman I.S. (2009). Nanochastynky: vlastyvosti ta perspektyvy zastosuvannya. *Ukrayinskyy Biokhimichnyy Zhurnal.* 81(1): 122–128 [in Ukrainian].
8. Hussain Z., Katas H., Mohd Amin M.C.I. et al. (2013). Self-assembled polymeric nanoparticles for percutaneous co-delivery of hydrocortisone/hydroxytyrosol: An ex vivo and in vivo study using an NC/Nga mouse model. *International Journal of Pharmaceutics.* 444(1–2): 109–119.

9. Schieber M., Chandel N. (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Current Biology*. 24(10): 453–462.
10. Ross R., Reske-Kunz A.B. (2001). The role of NO in contact hypersensitivity. *International Immunopharmacology*. 1(8): 1469–1478.
11. Coondoo A. (2014). Topical corticosteroid misuse: The Indian Scenario. *Indian Journal of Dermatology*. 59(5): 451.
12. Khudan-Tsilo I.I., Korda M.M. (2017). Nano-forma preparatu superoksyddysmutazy – perspektyvnyy metod likuvannya kontaktnoho dermatytu. *Visnyk Naukovykh Doslidzhen*. (3): 144–148 [in Ukrainian].
13. Khudan-Tsilo I.I., Korda M.M. (2017). Strukturni zminy shkiry pry kontaktnomu nikelovomu dermatytovi za umov pryhnychennya iNOS. *Zdobutky Klinichnoyi i Eksperymental'noyi Medytsyny*. 1(3): 165–169 [in Ukrainian].
14. Horal's'kyy L., Khomych V.T. (2015). *Osnovy histolohichnoyi tekhniky i morfofunktsionalni metody doslidzhen u normi ta pry patolohiyi*. (L.P. Horal's'kyy. Ed.) (3rd ed.). Zhytomyr: Polissya [in Ukrainian].

И.И. Худан-Цильо, М.М. Корда, О.О. Шевчук, К.С. Волков

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ ПРИ КОРРЕКЦИИ КОНТАКТНОГО НИКЕЛЕВОГО ДЕРМАТИТА НАНОИНКАПСУЛИРОВАННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

В эксперименте показано, что при контактном никелевом дерматите поражаются как ядерные, так и цитоплазматические структуры. Наблюдаются пикноз ядер и уменьшение их размера, осмиофилия кариоплазмы, повреждение ядерных мембран. Отмечается разрушение органелл и лизис тонофиламентов, отёк аморфного компонента межклеточного вещества, лизис волокнистых структур дермы. В некротически изменённых участках дермы наблюдается деструкция компонентов микроциркуляторного русла. Применение комбинации наноинкапсулированных препаратов пегилированной супероксиддисмутазы, высокоселективного ингибитора индуцибельной NO-синтазы 1400 W и бетаметазона дипропионата способствует заживлению и восстановлению послойной структуры эпидермиса, их дифференциации, кератинизации и образованию роговых чешуек. Эпидермоциты базального и шиповатого слоев включают округлые ядра с чётко контурированной кариолеммой. В их цитоплазме много микрофиламентов, органеллы практически не изменены. Отсутствуют признаки периваскулярного отёка. Нормализуется трофика кожи. Использование полимерных наночастиц для трансдермальной доставки препаратов с противовоспалительными и антиоксидными свойствами, а также ингибиторов NO-синтазы является перспективным направлением для изучения и внедрения в клиническую практику лечения контактных дерматитов.

Ключевые слова: *контактный никелевый дерматит, наночастицы, бетаметазон, супероксиддисмутазы, высокоселективный ингибитор iNOS 1400 W.*

I.I. Khudan-Tsilo, M.M. Korda, O.O. Shevchuk, K.S. Volkov

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF SKIN AT CORRECTION OF CONTACT NICKEL DERMATITIS WITH NANO-ENCAPSULATED MEDICATIONS

It was demonstrated in experiment that profound structural changes of nuclei and cytoplasm are observed in contact nickel dermatitis. Pyknosis of nuclei, and its shrinking was seen, karyoplasm's osmiophilia and injury of nucleoli membranes were observed also. Organelles were damaged, lysis of tonofilaments was fixed. In necrotic areas of skin derma components of microcirculation were destroyed. Application of nano-encapsulated medications of pegylated superoxide dismutase, highly selective inhibitor of iNOS 1400 W and betamethasone propionate causes skin healing and restoring of layers structure of epidermis, its differentiation, keratinization and the formation of horny scales. Epidermocytes of basal and spinous layers include rounded nuclei with clearly contoured karyolemma. Cytoplasm contains a lot of microfilaments, organelles are unchanged. Perivascular edema is absent. Skin trophic is normalized. Polymeric nanoparticles with encapsulated anti-inflammatory and anti-oxidizing medications and NO-synthase inhibitors for transdermal delivery are the prospective direction for further investigation and clinical implementation for treatment of contact dermatitis.

Keywords: *contact nickel dermatitis, nanoparticles, betamethasone, superoxide dismutase, highly selective inhibitor of iNOS 1400 W.*

Надійшла 14.12.17

Контактна інформація

Худан-Цільо Іванна Іванівна – заочний аспірант кафедри медичної біохімії Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», лікар-дерматовенеролог Ужгородської районної поліклініки.

Адреса: Україна, 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

Тел. +380956637578

E-mail: hudani@ukr.net

Корда Михайло Михайлович – доктор медичних наук, професор кафедри медичної біохімії Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Шевчук Оксана Олегівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології з клінічною фармакологією Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Волков Костянтин Степанович – доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри гістології та ембріології Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України».

НЕВРОЛОГІЯ

УДК 616.831.2-089.5-31.81

*С.С. Дубівська**Харківський національний медичний університет***СТАН КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ**

Досліджено динаміку змін когнітивної функції на різних строках після операції та розраховано показник загального когнітивного дефіциту у пацієнтів з гострою хірургічною патологією. Результати дослідження вказують на наявність когнітивних змін після операції з використанням загальної анестезії. Динаміка післяопераційних когнітивних змін має різну структуру та залежить від віку пацієнтів, дає загальну картину післяопераційних змін їх вивчення відносно доопераційного стану та максимально ймовірного результату по кожній шкалі. Отримані результати вказують на необхідність відповідної медикаментозної корекції післяопераційної когнітивної дисфункції. Головним критерієм треба вибрати розрахунок показника загального когнітивного дефіциту.

Ключові слова: анестезія, когнітивна дисфункція, неврологія, показник загального когнітивного дефіциту.

Вступ

Переважає більшість анестетиків різною мірою впливає на діяльність вищих мозкових функцій, що може призводити до виникнення когнітивної дисфункції різного ступеня та тривалості. Ступінь і виразність патологічних змін з боку ЦНС залежить від типу анестезії, стану соматичного та неврологічного статусу пацієнта на передопераційний період, віку пацієнта та інших факторів. У ранньому післяопераційному періоді когнітивна дисфункція визначається приблизно у 30% хірургічних втручань, виконаних за допомогою загальної анестезії, спостерігається впродовж трьох місяців у 10% пацієнтів [1–7].

В патогенезі післяопераційної когнітивної дисфункції беруть участь багато факторів перебігу загальної анестезії, у тому числі метаболічні, гемореологічні, гіпоксичні, токсичні, що призводять до пошкодження стінок церебральних судин на рівні мікроциркулярного русла, порушення обміну внутрішньоклітинного кальцію, роз'єднання асоціативних і міжнейрональних зв'язків на рівні різних структур головного мозку. Центральні анестетики накопичуються в основному в головному моз-

ку, а швидкість їх виведення і метаболізму в організмі знаходиться в зворотній залежності від тривалості загальної анестезії [2, 8–12].

Наявність когнітивних змін достовірно підтверджується психометричними тестами у всіх вікових категоріях пацієнтів, однак соціальні та економічні наслідки вивчені недостатньо, не виділений узагальнений критерій цих змін. Якщо операційне втручання є необхідним і запланованим, то однією з найважливіших умов передопераційної підготовки пацієнтів з високим ризиком післяопераційних когнітивних змін є консультація, а також проведення додаткових методів діагностики, включаючи нейрофізіологічні і нейропсихологічні, та узагальнення отриманих результатів [8–13].

На жаль, до теперішнього часу не розроблено жодних стандартизованих неврологічних рекомендацій з тактики ведення пацієнтів, щоб запобігти виникненню або погіршенню когнітивної дисфункції після операції. Крім того, прогресуюче старіння населення і збільшення тривалості активного життя ставлять перед анестезіологами завдання розробити стандарт, що забезпечує безпечно вико-

нання загальної анестезії в усіх пацієнтів, також з різними ускладнюючими факторами [4, 8, 9, 12].

Метою дослідження було створення динаміки змін когнітивної функції на різних строках після операції та розрахунок показника загального когнітивного дефіциту (ПЗКД) у пацієнтів з гострою хірургічною патологією.

Дослідження було проведено в хірургічних відділеннях різного профілю на базі Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова. Всім пацієнтам проводили стандартну внутрішньовенну премедикацію. Оперативне втручання проводили в умовах загальної багатокомпонентної анестезії зі штучною вентиляцією легенів з використанням пропофолу та фентанілу, тіопенталу-натрію та фентанілу.

Проведено дослідження когнітивної сфери у пацієнтів молодого, середнього, похилого та старечого віку з гострою хірургічною патологією до операції та на 1-шу, 7-му і 30-ту добу після оперативного втручання в порівнянні з передопераційним періодом.

Дослідження когнітивної сфери: шкала MMSE, тест малювання годинника, тест «10 слів», батарея тестів на лобну дисфункцію, метод Шульте. Пацієнти були ознайомлені з даними про своє захворювання, обсяг оперативного втручання, що планується, з можливими ускладненнями. Всім хворим було проведено повний комплекс передопераційного обстеження відповідно клінічному протоколу.

Для обчислення ПЗКД визначали величину відсоткових відхилень кожного результату дослідження когнітивної функції (по п'яти тестам) від максимально вірогідного значення. Потім ПЗКД розраховували як показник середнього арифметичного значення відсоткових відхилень від максимально вірогідного значення результатів дослідження когнітивних порушень [13].

Результати

В усіх пацієнтів у доопераційний період, за даними MMSE, отримані результати змін когнітивної функції виявилися максимально нижчими за ймовірний результат на 9,9%. Показники тесту малювання годинника в усіх пацієнтів від максимально ймовірного результату був нижче норми на 4,0%. За шкалою FAB в усіх пацієнтів він був нижче на 7,61%

від максимально ймовірного значення. За методом А.Р. Лурія дані усіх пацієнтів були нижче максимально ймовірного значення на 21,4%. Дослідження за методикою Шульте вказує, що в усіх пацієнтів цей показник був на 5,52% нижче. ПЗКД дорівнював 9,68.

У пацієнтів молодого віку в передопераційний період, за даними MMSE, показник нижче максимально ймовірного результату на 4,3%, у пацієнтів середнього віку – на 9,6%, похилого – на 15,6%. Показники тесту малювання годинника у пацієнтів молодого та середнього віку зберігалися в межах максимально ймовірного результату, у пацієнтів похилого віку були нижче норми на 8,0%. За шкалою FAB у пацієнтів молодого та середнього віку показники нижче на 2,7 та 3,8% відповідно, похилого віку – на 16,1% від максимально ймовірного значення. За методом А.Р. Лурія дані пацієнтів молодого віку були нижче максимально ймовірного значення на 6,0%, середнього – на 19,0%, похилого віку – на 39,0%. Дослідження за методикою Шульте вказує, що у пацієнтів молодого віку дані були в межах максимально ймовірного результату, у пацієнтів середнього віку на 8,2% нижче, у хворих похилого віку також на 18,2% нижче.

ПЗКД на доопераційному періоді у пацієнтів молодого віку 3,0, середнього віку – 8,52, похилого – 19,38.

Після оперативного втручання проводилось дослідження стану когнітивної функції в порівнянні з доопераційним періодом та максимально ймовірним результатом. Так, після оперативного втручання за шкалою MMSE в усіх пацієнтів на 1-шу добу стан когнітивної функції знизився на 11,5%, на 7-му добу – на 7,28%, до 30-ї доби відновився до рівня у доопераційний період. Відносно максимально ймовірного результату за шкалою MMSE в усіх пацієнтів на 1-шу добу показник був нижче на 20,3%, на 7-му добу – на 16,45%, на 30-ту – на 12,3%.

Показники тесту малювання годинника в усіх пацієнтів на 1-шу добу дослідження були знижені на 13,5%, на 7-му добу – на 9,3 %, на 30-ту – на 3,8% у порівнянні з доопераційним періодом та на 17,0; 13,0; 7,7% відповідно відносно максимально ймовірного результату.

За шкалою FAB в усіх пацієнтів на 1-шу добу показники були знижені на 11,6 %, на

7-му добу – на 6,4%, на 30-ту – на 2,4% у порівнянні з доопераційним періодом, а відносно максимально ймовірного результату на 1-шу добу – на 18,3%, на 7-му добу – на 13,5%, на 30-ту – на 9,8 %

За методом А.Р. Лурія в усіх пацієнтів на 1-шу добу дослідження показники були знижені на 14,7%, на 7-му добу – на 7,1%, на 30-ту – на 2,9% у порівнянні з доопераційним періодом та відносно максимально ймовірного результату на 1-шу добу на 33,0%, на 7-му – на 27,0%, на 30-ту – на 23,7%.

По результатах таблиць Шульце в усіх пацієнтів на 1-шу добу дослідження показники були знижені на 36,2%, на 7-му – на 26,6%, на 30-ту – на 8,6% у порівнянні з доопераційним періодом і відносно максимально ймо-

вірного результату на 1-шу добу на 43,8%, на 7-му – на 33,6%, на 30-ту – на 14,6%.

Висновки

Результати дослідження вказують на наявність когнітивних змін після операції з використанням загальної анестезії. Динаміка післяопераційних когнітивних змін має різну структуру та залежить від віку пацієнтів, різною є динаміка відновлення. Дає загальну картину післяопераційних змін їх вивчення відносно доопераційного стану та максимально ймовірного результату по кожній шкалі. Отримані результати вказують на необхідність відповідної медикаментозної корекції післяопераційної когнітивної дисфункції. Головним критерієм треба вибрати розрахунок показника загального когнітивного дефіциту.

References

1. Bendo A.A., Kass I.S., Hartung J. et al. (2006). Anesthesia for neurosurgery. Barash P.G. et al., eds. *Clinical Anesthesia* / 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins: 746–789.
2. Newman S., Stygall J., Hirani S. et al. (2007). Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*. 106 (3): 572–590.
3. Patel P.M., Drummond J.C. (2005). Cerebral physiology and the effects of anesthetics and techniques. Miller R.D., ed. *Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Science: 813–858.
4. Davydova N.S. (2004). Vozmozhnye kriterii prognoza narushenij mozgovogo krovoobrashcheniya pri anestezi. *Vestnik Intensivnoj Terapii*. 5: 232–234 [in Russian].
5. Luriya A.R. (2008). Vysshie korkovye funkci cheloveka. SPb.: Piter. 621s. [in Russian].
6. Profilaktika i korrekciya posleoperacionnyh kognitivnyh disfunkcij u bol'nyh pozhilogo vozrasta. Metodicheskie rekomendacii pod red. Usenko L.V., Rizk SHadi Ejd, Krishtafor A.A., Kanyuka G.S., Kushch I.P. (2008). Dnepropetrovsk. 56s. [in Russian].
7. Shnajder N.A., Shprah V.V., Salmina A.B. (2005). Posleoperacionnaja kognitivnaja disfunkcija: profilaktika, diagnostika, lechenie. Metodicheskoe posobie dlya vrachej. Krasnojarsk: Operativnaja poligrafija. 95s. [in Russian].
8. Shnajder N.A. (2006). Novyj vzglyad na problemu posleoperacionnoj kognitivnoj disfunkcii. *Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*. 5: 47–49 [in Russian].
9. Usenko L.V., Krishtofor A.A., Polinchuk I.S. et al. (2015). Posleoperacionnyie kognitivnyie rasstrojstva kak oslozhnenie obshchej anestezi. *Znachenie rannego vosstanovleniya nejroprotektornymi preparatami. Medicina neotlozhnyh sostojanij*. 2(65): 24–31 [in Ukrainian].
10. Dubivs'ka S.S. (2017). Formuvannia napriamkiv korekcii pisliaoperacijnoji kognitivnoji disfunkcii. *Visnik problem biologiji i medicyny*. 4, 1 (139): 146–150 [in Ukrainian].
11. Hizhniak A.A., Sokolov A.S., Dubovskaya S.S. et al. (2016). Rol' kombinirovannoj metabolicheskoi terapii v vosstanovitel'nom periode posleoperacionnoj kognitivnoj disfunkcii u gerontologicheskikh bol'nyh, perenesshih neotlozhnye abdominal'nye operacii. *Medicina neotlozhnyh sostojanij*. 4(75): 84–88 [in Russian].
12. Shnajder N.A., Salmina A.B. (2004). Nevrologicheskie oslozhneniya obshchej anestezi. Krasnojarsk: KrasGMA. 383 s. [in Russian].
13. Patent Ukrainy na vinahid № 113265 «Sposib nejroprotektornoj terapii pislyaoperacijnyh kognitivnyh dysfunkcij». Dubivs'ka S.S., Hizhniak A.A., Bitchuk M.D. et al. Data publ. 26.12.2016. *Biul.* 24, 2016. [in Ukrainian].

С.С. Дубовская

СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Исследована динамика изменений когнитивной функции на разных сроках после операции и рассчитан показатель общего когнитивного дефицита у пациентов с острой хирургической патологией. Результаты указывают на наличие когнитивных изменений после операции с использованием общей анестезии. Динамика послеоперационных когнитивных изменений имеет различную структуру и зависит от возраста пациентов, дает общую картину послеоперационных изменений их изучения относительно дооперационного состояния и максимально возможного результата по каждой шкале. Полученные результаты указывают на необходимость соответствующей медикаментозной коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции. Главным критерием надо выбрать расчёт показателя общего когнитивного дефицита.

Ключевые слова: анестезия, когнитивная дисфункция, неврология, показатель общего когнитивного дефицита.

S.S. Dubivska

STATE OF THE COGNITIVE FUNCTION AT DIFFERENT STAGES AFTER THE OPERATION

The purpose of this study is the dynamics of changes in cognitive function at different times after surgery and the calculation of the total cognitive deficit in patients with acute surgical pathology. The results of our study indicate the presence of cognitive changes after surgery using general anesthesia. The dynamics of postoperative cognitive changes has a different structure and depends on the age of the patients, gives a general picture of postoperative changes in their study regarding the preoperative state and the maximum possible result for each scale. The obtained results indicate the need for appropriate drug correction of postoperative cognitive dysfunction. The main criterion is to choose the calculation of the indicator of the total cognitive deficit.

Key words: anesthesia, cognitive dysfunction, neurology, indicator of general cognitive deficiency.

Надійшла 28.11.17

Контактна інформація

Дубівська Світлана Станіславівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри нервових хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, проспект Науки, 4.

Тел. +380577381068.

E-mail: dubovskaya@ukr.net.

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ, АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

УДК 616-001-031.14-083.88-089.168.1-085.212-053.9

М.О. Долженко

Харківський національний медичний університет

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛГЕЗІЇ У GERONTOLOGIЧНИХ ХВОРИХ З ПОЛІТРАВМОЮ

Досліджували ефективність і безпечність післяопераційної аналгезії у геронтологічних хворих з політравмою. Всі пацієнти залежно від застосованої схеми післяопераційного знеболення були розділені на три групи. Пацієнти 1-ї групи отримували морфін по 10 мг з частотою, необхідною для ефективного знеболення, 2-ї групи – налбуфін по 10 мг, 3-ї – комбінацію центрального інгібітора циклооксигенази інфулгану з ревомоксикамом. Дослідження проводилося на 1-шу, 3-тю, 5-ту та 7-му добу після операції. Вивчали рівень больових відчуттів за візуальною аналоговою шкалою, концентрацію маркерів стресу, враховували добову потребу в аналгетиках, частоту їх введення, побічні ефекти препаратів для знеболення, тривалість ефективної аналгезії. Виявили, що ефективність всіх трьох схем післяопераційного знеболення у геронтологічних хворих з політравмою практично однакова, але використання налбуфіну має перевагу перед застосуванням морфіну, для якого характерні такі небезпечні побічні ефекти, як пригнічення дихання. Тому оптимальним є застосування комбінації центрального і периферичного інгібіторів циклооксигенази інфулгану і ревомоксикаму, оскільки така схема дозволяє значно знизити потребу в опіатах і уникнути їх небезпечних побічних ефектів.

Ключові слова: аналгезія, геронтологічні пацієнти, політравма, інгібітор циклооксигенази, візуальна аналогова шкала.

Вступ

Широкий науковий інтерес до проблеми множинної та поєднаної травми виник в останні 10–20 років у зв'язку із значним зростанням інвалідизації та летальності [1–3]. На сучасному етапі травматична хвороба класифікується в залежності від тяжкості, поширеності, характеру та локалізації ушкоджень [4, 5].

За даними багатьох дослідників, останніми роками значно зростає доля геронтологічних хворих, що перебувають на лікуванні у стаціонарах, а за прогнозами ООН чисельність населення похилого й старечого віку в світі у 2020 р. складатиме близько 15% усього населення [6]. В процесі старіння в організмі настають численні інволютивні зміни, які характеризуються пригніченням, а в ряді випадків перевертанням обмінних процесів, зниженням функціональних можливостей органів і систем, реактивності й резистент-

ності до стресорних впливів [7]. Все це обумовлює особливості анестезії та інтенсивної терапії у геронтологічних хворих на відміну від пацієнтів інших вікових груп.

Однією з найважливіших проблем й досі залишається післяопераційний больовий синдром, у тому числі у геронтологічних хворих. Больовий синдром обумовлює дихальну недостатність, надзвичайну активацію симпатoadреналової системи (САС), яка, у свою чергу, збільшує потребу міокарда в кисні й підвищує концентрацію катехоламінів-прокоагулянтів у плазмі, знижує моторику кишечника. Больовий синдром сам по собі, його наслідки та лікування у геронтологічних хворих перебігають на фоні вікових змін і супутньої патології, а політравма є одним з найсильніших ноцицептивних подразників [8]. Все це вимагає поглибленого підходу до вказаної проблеми.

© М.О. Долженко, 2017

Мета дослідження – вивчення ефективності та безпечності післяопераційної аналгезії у геронтологічних хворих з політравмою.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на базі відділення політравми комунальної установи «Харківська міська клінічна лікарня швидкої і невідкладної медичної допомоги ім. проф. А.І. Мещанінова». Всі пацієнти залежно від застосованої схеми післяопераційного знеболення були розподілені на три групи (табл. 1). Середній час з моменту отримання травми складав ($2,02 \pm 0,64$) год серед обстежених 1-ї групи та ($2,01 \pm 0,65$) і ($2,02 \pm 0,68$) год відповідно 2-ї та 3-ї груп.

Таблиця 1. Розподіл обстежених хворих по групах

Група	Схема післяопераційного знеболення	Вік, роки (M±σ)	Маса тіла, кг (M±σ)	Чол.	Жін.	Всього
1-ша	Морфін	70,3±8,2	76,3±7,6	17	14	31
2-га	Налбуфін	68,4±11,3	79,4±7,9	16	15	31
3-тя	Інфулган + ревомоксикам	69,6±10,3	76,1±9,7	16	16	32
Всього		69,4±9,9	77,3±8,5	49	45	94

Обстежені усіх груп не мали достовірних відмінностей за представленими показниками і даними анамнезу. Всі вони одержували однаковий комплекс інтенсивної терапії, що включав інфузійну терапію, ентеральне і парентеральне харчування, антибіотикотерапію, антиоксиданти, антигіпоксанти, дезагреганти, антикоагулянти, противиразкові препарати, вітаміни. Групи хворих різнилися за схемою післяопераційного знеболення. Знеболення у всіх пацієнтів проводили таким чином, щоб інтенсивність больових відчуттів не перевищувала 30 балів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). При цьому в 1-й групі для післяопераційної аналгезії пацієнти отримували морфін по 10 мг з частотою, необхідною для ефективного знеболення, у 2-й групі – налбуфін по 10 мг, у 3-й – комбінацію центрального інгібітора ЦОГ інфулгану з периферичним інгібітором ЦОГ мелоксикамом. Знеболення інфулганом починали на етапі введеної анестезії (інфузія 1 г препарату протягом 15 хв). Наступне введення інфулгану виконували після закінчення загальної анестезії на фоні залишкової дії опіатів, уведених під час операції. Тоді ж внутрішньом'язово вводили 15 мг ревомоксикаму. Надалі інфузію інфулгану по 1 г призначали кожні 8 годин протягом трьох діб, ін'єкції ревомоксикаму по 15 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу також протягом трьох

діб. При посиленні болю понад 30 балів за ВАШ додатково вводили 10 мг налбуфіну.

Дослідження проводили на наступних етапах: 1) момент надходження; 2) 1-ша доба після операції; 3) 3-тя доба після операції; 4) 5-та доба після операції; 5) 7-ма доба після операції. На цих етапах вивчали рівень больових відчуттів за ВАШ, з метою оцінки напруженості стресорних реакцій – концентрацію маркерів стресу (глюкози і кортизолу), враховувалися добова потреба в аналгетиках, частота їх введення, побічні ефекти препаратів для знеболення, тривалість ефективної аналгезії, а також взаємозв'язки між отриманими показниками.

Результати та їх обговорення

Тривалість ефективної аналгезії

У 1-шу добу після операції, коли ноцицептивна імпульсація максимальна, частота введення морфіну хворим 1-ї групи коливалася від 4 до 5 разів на добу (в середньому $4,1 \pm 0,3$), тобто ефективна аналгезія тривала ($5,9 \pm 0,4$) год. Частота введення налбуфіну в 1-шу добу після операції пацієнтам 2-ї групи коливалася від 3 до 4 разів на добу (в середньому $3,2 \pm 4,0$), ефективна аналгезія тривала ($7,6 \pm 0,8$) год. Ці відмінності пов'язані з різним періодом напівелімінації морфіну і налбуфіну ($2,9-4,5$ у морфіну і близько 5 год у налбуфіну). У 3-й групі необхідність у введенні налбуфіну виникла лише у 19 (59,4%) пацієнтів, у яких об'єм оперативного втручання був великим (стабілізація кісток тазу, металоостеосинтез гомілки, стегна). Частота введення налбуфіну у 16 (50,0 %) пацієнтів склала один раз на добу, у двох (12,5 %) – 2 рази на добу і у одного (6,3 %) – 3 рази на добу. Тривалість аналгезії налбуфіном в 1-шу добу в 3-й групі склала ($21,9 \pm 5,1$) год (рис. 1).

У 3-тю добу після операції, коли ноцицептивна імпульсація залишалася ще значною, частота введення морфіну хворим 1-ї групи коливалася від 3 до 5 разів на добу (в середньому $3,8 \pm 0,5$), тривалість ефективної аналгезії була на рівні ($6,4 \pm 0,9$) год. Частота введення

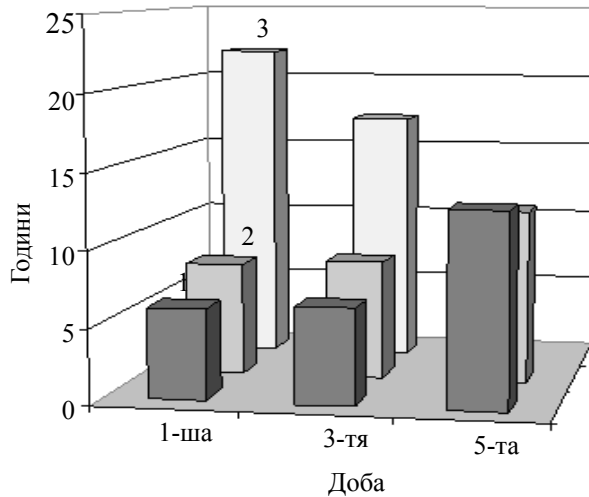


Рис. 1. Тривалість ефективною опіятної аналгезії в обстежених групах хворих:
1 – 1-ша група; 2 – 2-га; 3 – 3-тя

ня налбуфіну на цьому ж етапі у хворих 2-ї групи була в межах 24 рази на добу ($3,1 \pm 0,4$), тривалість ефективною аналгезії – ($8,0 \pm 1,3$) год. У 3-й групі налбуфін вводився тільки 7 (21,9 %) пацієнтам, трьом (9,4 %) з них – 1 раз на добу, чотирьом (12,5 %) – 2 рази на добу. Тривалість аналгезії налбуфіном у 3-тю добу в 3-й групі склала ($17,1 \pm 6,4$) год. Укорочення тривалості аналгезії в порівнянні з попереднім етапом було недостовірним і обумовлено тим, що зменшилася кількість пацієнтів, що продовжували отримувати налбуфін, у тих же, хто все ще потребував додаткового знеболення, ноцицептивна імпульсація зберігалася на високому рівні.

У 5-ту добу після операції, коли ноцицептивна імпульсація закономірно зменшилася, частота введення морфіну пацієнтам 1-ї групи знизилася до 14 разів на добу ($2,2 \pm 0,8$), а ефек-

тивна аналгезія тривала ($12,8 \pm 5,9$) год. Частота введення налбуфіну у хворих 2-ї групи також знизилася до 14 ($2,3 \pm 0,8$) разів на добу, а тривалість ефективною аналгезії зросла до ($11,7 \pm 4,7$) год. У 3-й групі на цьому етапі додаткове введення налбуфіну вже було не потрібне. На 7-му добу жодному з обстежених хворих знеболення вже не було потрібне.

Добова потреба в опіатах

Потреба в опіатах визначалася інтенсивністю ноцицептивної імпульсації. У 1-шу добу вона була найбільшою і склала в 1-й групі ($0,54 \pm 0,11$) мг/кг морфіну на добу, в 2-й – ($0,41 \pm 0,09$) мг/кг налбуфіну на добу і в 3-й групі – всього ($0,09 \pm 0,08$) мг/кг налбуфіну на добу (рис. 2). У 3-тю добу в 1-й і 2-й групах добова доза опіатів суттєво не змінилася і склала відповідно ($0,51 \pm 0,12$) і ($0,39 \pm 0,04$) мг/кг на добу. У 3-й групі на цьому етапі відбулося

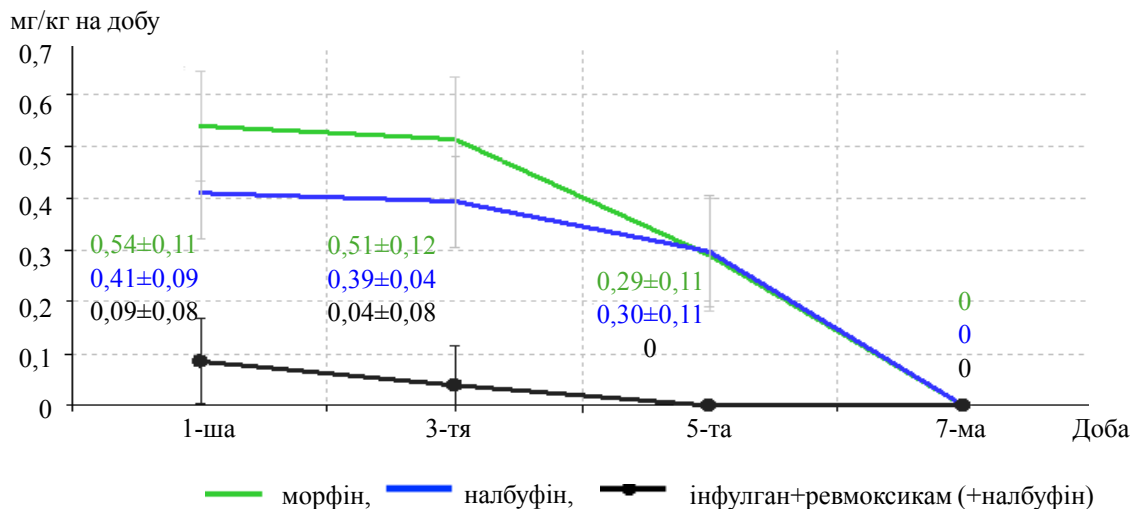


Рис. 2. Добова потреба в опіатах в обстежених групах

суттєве і достовірне зниження необхідності в опіатах, добова доза налбуфіну знизилася до $(0,04 \pm 0,08)$ мг/кг на добу. На 5-ту добу і в 1-й і в 2-й групах добова доза опіатів достовірно знизилася: до $(0,29 \pm 0,11)$ мг/кг на добу морфіну в 1-й групі і до $(0,30 \pm 0,11)$ мг/кг на добу налбуфіну в 2-й групі. У 3-й групі на цьому етапі необхідності у введенні налбуфіну не виникало, так само як і на 7-му добу в усіх групах.

Побічні ефекти при застосуванні різних схем післяопераційного знеболення

Побічні ефекти таких μ -агоністів, як морфін, широко відомі і були відмічені у низки пацієнтів 1-ї групи. Перш за все це стосується пригнічення дихання. В 1-шу добу після операції мінімальна за добу спостереження частота дихальних рухів (ЧДР) в 1-й групі була на рівні $(13,4 \pm 1,6)$ хв⁻¹ (рис. 3), причому

у 6 пацієнтів мінімальна ЧДР коливалася від 10 до 11 хв⁻¹. Максимальне за добу спостереження pCO_2 артеріальної крові (рис. 4) при цьому складало $(46,1 \pm 4,4)$ мм рт. ст. (максимум 53 мм рт. ст.). У 2-й і 3-й групах ознак депресії дихання не спостерігалось, мінімальна ЧДР була відповідно $(14,5 \pm 1,1)$ і $(14,3 \pm 1,2)$ хв⁻¹, максимальне pCO_2 – $(41,2 \pm 3,4)$ і $(40,2 \pm 3,3)$ мм рт. ст.

У 3-тю добу після операції в 1-й групі ситуація докорінно не змінилася, мінімальна за добу спостереження ЧДР знаходилася на рівні $(13,7 \pm 1,7)$ хв⁻¹, максимальне за добу спостереження pCO_2 – на рівні $(45,8 \pm 3,0)$ мм рт. ст. (максимум 50 мм рт. ст.). З 5-ї доби вентиляція легенів нормалізувалася.

Крім того, спостерігалися і інші побічні ефекти, частота яких наведена в табл. 2.

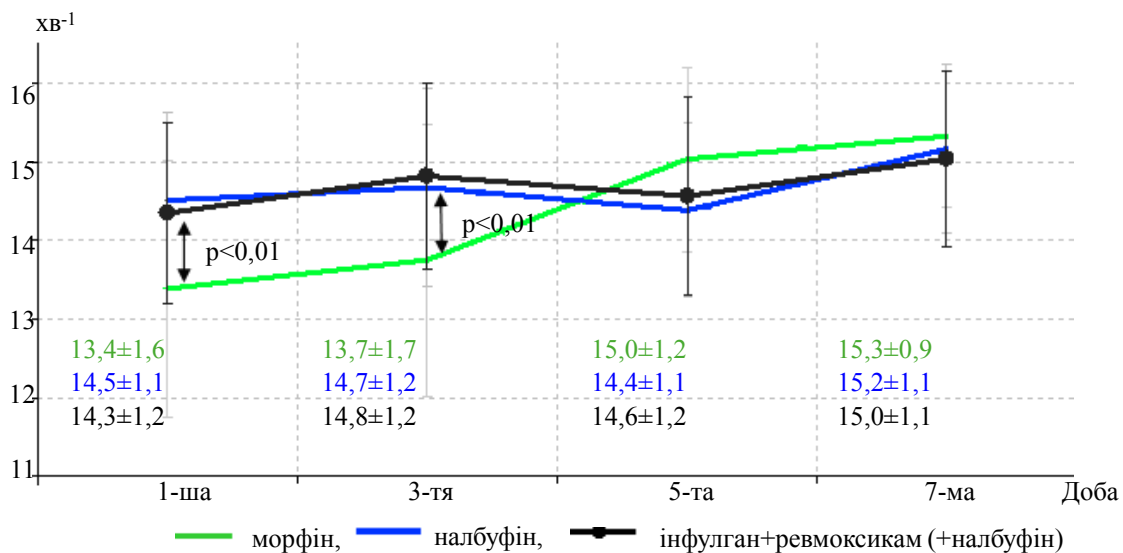


Рис. 3. Мінімальна ЧДР в обстежених групах хворих

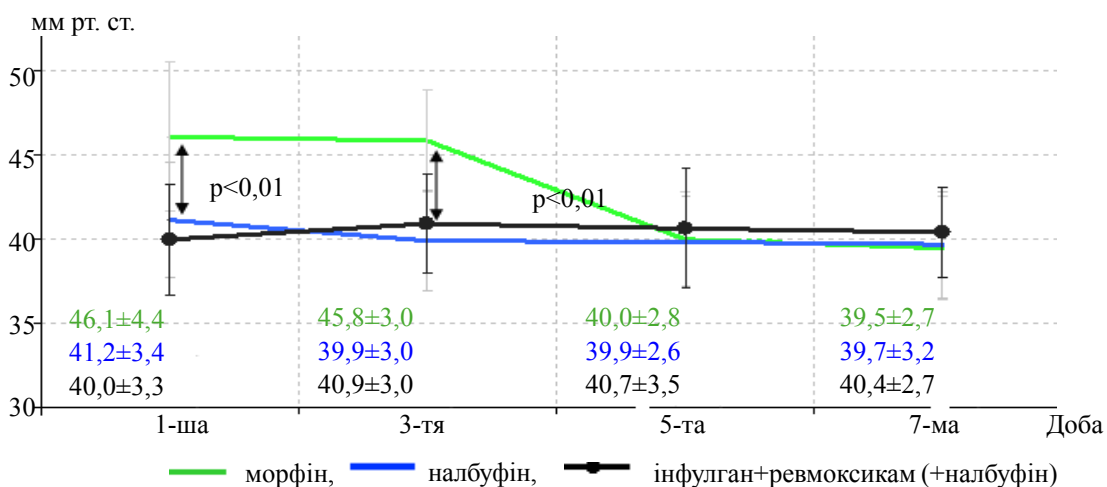


Рис. 4. Максимальне p_aCO_2 в обстежених групах хворих

Таблиця 2. Побічні ефекти опіатів у обстежених групах хворих (виключаючи депресію дихання)

Доба	Група	Кількість хворих, абс. (%)		
		Сонливість	Нудота	Шкіряний свербіж
1-ша	1-ша	16 (51,6)	8 (25,8)	2 (6,5)
	2-га	8 (25,8)	2 (6,5)	0
	3-тя	2 (6,3)	1 (3,1)	0
3-тя	1-ша	14 (45,2)	6 (19,4)	1 (3,2)
	2-га	4 (12,9)	0	0
	3-тя	1 (3,1)	0	0
5-та	1-ша	3 (9,7)	0	0
	2-га	0	0	0
	3-тя	0	0	0

В 1-шу добу після операції сонливість спостерігалася у 16 (51,6 %) пацієнтів 1-ї групи, у 8 (25,8 %) – 2-ї та у 2 (6,3 %) – 3-ї групи. На цьому ж етапі помірна нудота спостерігалася у 8 (25,8 %) пацієнтів 1-ї групи, у 2 (6,5 %) пацієнтів 2-ї групи та у 1 (3,1 %) – 3-ї групи. Шкіряний свербіж зафіксовано в 1-шу добу тільки у 2 (6,5 %) хворих 1-ї групи.

У 3-тю добу після операції сонливість в 1-й групі зустрічалася майже так само часто, як і в 1-шу добу, – у 14 (45,2 %) хворих. Частота цього побічного ефекту в 2-й групі знизилася в 2 рази і відмічена у 4 (12,9 %) хворих. У 3-й групі сонливість на цьому етапі мала місце тільки у одного (3,1 %) пацієнта. Помірна нудота була у 6 (19,4 %) хворих 1-ї групи, у решти хворих нудота не зафіксована. Шкіряний свербіж відмічено тільки у одного (3,2 %) пацієнта 1-ї групи. На 5-ту добу побічні ефекти мали місце тільки у 3 (9,7 %) хворих 1-ї групи у вигляді сонливості. На 7-му добу анальгетики не вводилися.

Напруженість стресорних реакцій в післяопераційному періоді у геронтологічних хворих з політравмою при застосуванні вивчених схем знеболювання

Динаміка глікемії у обстежених хворих була схожою в усіх групах, статистично значущих відмінностей не зафіксовано (рис. 5). У 1-шу добу глікемія була максимальною в усіх групах і носила стресорний характер (хворі з супутнім цукровим діабетом не включалися). У 3-тю добу в усіх групах відбулося достовірне зниження концентрації глюкози в крові, на подальших етапах зниження тривало.

Також не було статистично значущих відмінностей між групами і по рівню кортизолу (рис. 6). Максимальна концентрація кортизолу була в 1-шу добу після операції, потім на кожному етапі кортизолемія в усіх групах достовірно знижувалася.

Таким чином, отримані дані свідчать про рівну анальгетичну ефективність всіх трьох

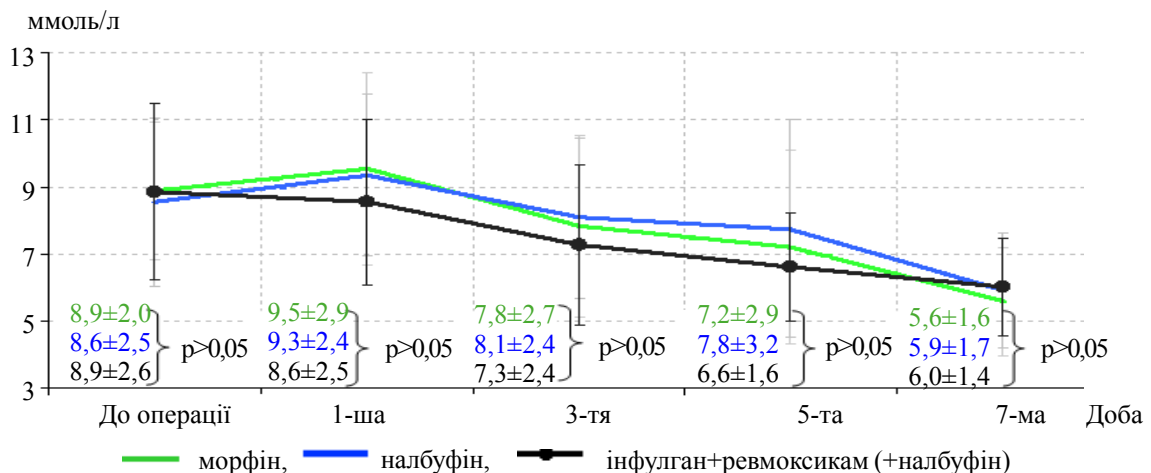


Рис. 5. Динаміка глікемії в обстежених групах хворих

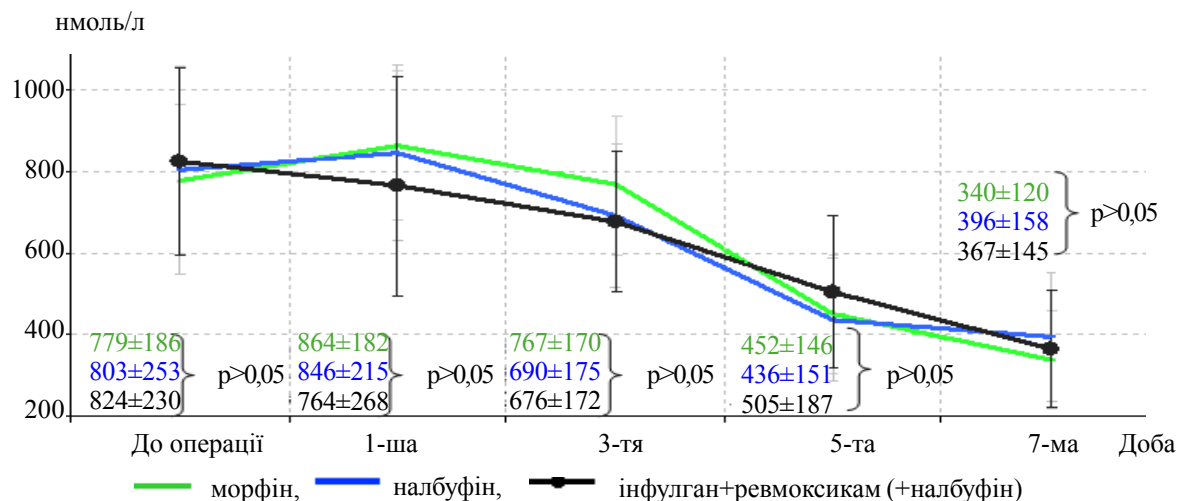


Рис. 6. Динаміка рівня кортизолу в обстежених групах хворих

схем післяопераційного знеболення, але, незважаючи на високу анальгетичну активність опіатів, їх застосування обмежене великою ймовірністю розвитку небажаних і навіть не-

безпечних побічних ефектів. Використання комбінації периферичних і центральних інгібіторів ЦОГ різко знижує потребу в опіатах і, отже, частоту їх побічних ефектів.

Список літератури

1. Ахаладзе Н.Г. Взаимосвязь некоторых форм хронической патологии и биологического возраста / Н.Г. Ахаладзе, Л.М. Ена // Проблемы старения и долголетия. – 2009. – Т. 18, № 2. – С. 187–199.
2. Гуманенко Е.К. Травматическая болезнь – современная концепция лечения тяжелых сочетанных травм / Е.К. Гуманенко // Проблемы политравмы. Лечение множественных и сочетанных повреждений и переломов: Материалы юбилейной конференции. – Смоленск, 1998. – С. 23–24.
3. Чепелевська Л.А. Прогнозні тенденції смертності населення України / Л.А. Чепелевська, О.В. Любінець // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2009. – № 3. – С. 10–15.
4. Лыткин М.И. Методологический анализ теории травматической болезни / М.И. Лыткин, В.П. Петленко // Военно-медицинский журнал. – 1998. – № 41. – С. 11–14.
5. Кардіометаболічна терапія та її місце в попередженні серцево-судинних ускладнень у геріатричних хірургічних хворих / В.В. Жебровський, Є.П. Смуглов, С.Г. Гривенко та ін. // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 2. – С. 20–22.
6. Чекман І.С. Похідні янтарної кислоти як лікарські засоби: геронтологічний аспект / І.С. Чекман, О.О. Максимчук, І.О. Горчакова // Рациональна фармакотерапія в геріатрії: Матер. наук.-практ. конф. (13 жовтня, 2009 р.). – К., 2009. – С. 65.
7. Чепкій Л.П. Геріатрична анестезіологія та реанімація / Л.П. Чепкій, Л.В. Усенко. – К.: Здоров'я, 1994. – 256 с.
8. Воликов І.А. Сравнительная оценка различных вариантов упреждающей аналгезии при операциях у геронтологических больных / И.А. Воликов // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2008. – № 1. – С. 48–53.

References

1. Akhaladze N.G., Ena L.M. (2009). Vzaimosvyaz nekotorykh form khronicheskoy patologii i biologicheskogo vozrasta. Problemy stareniya i dolgoletiya. 18, 2: 187–199 [in Russian].
2. Gumanenko E.K. (1998). Travmaticheskaya bolezn – sovremennaya kontseptsiya lecheniya tyazhelykh sochetannykh travm. Problemy politravmy. Lecheniye mnozhestvennykh i sochetannykh povrezhdeniy i perelomov: Materialy yubileynoy konferentsii. Smolensk. 23–24 [in Russian].
3. Chepelevs'ka L.A., Lyubinetz O.V. (2009). Prohnozni tendentsiyi smertnosti naseleण्या Ukrayiny. Visn. sots. hihiyeny ta orh. okhorony zdorov'ya Ukrayiny. 3: 10–15 [in Ukrainian].
4. Lytkin M.I., Petlenko V.P. (1998). Metodologicheskiiy analiz teorii travmaticheskoy boleznii. Voenno-meditsinskiy zhurnal. 41: 11–14.

5. Zhebrows'kyi V.V., Smuhlov Ye.P., Hryvenko S.H. et al. (2007). Kardiometabolichna terapiya ta yiyi mistse v poperedzhenni sertsevo-sudynnykh uskladnen' u heriatrychnykh khirurhichnykh khvorykh. Shpytal'na khirurhiya. 2: 20–22 [in Ukrainian].

6. Chekman I.S., Maksymchuk O.O., Horchakova I.O. (2009). Pokhidni yantarnoyi kysloty yak likars'ki zasoby: herontologichnyy aspekt. Ratsional'na farmakoterapiya v heriatriyi: materialy nauk.-prakt. konf. (13 zhovtnya). K. 65 s. [in Ukrainian].

7. Chepkiy L.P., Usenko L.V. (1994). Heriatrychna anesteziolohiya ta reanimatsiya. K.: Zdorov'ya. 256 s.

8. Volikov I.A. (2008). Sravnitel'naya otsenka razlichnykh variantov uprezhdayushchey analgezii pri operatsiyakh u gerontologicheskikh bolnykh. Bil. znebolyuvannya i intensivna terapiya. 1: 48–53.

М.А. Долженко

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛГЕЗИИ У ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОЛИТРАВМОЙ

Исследовали эффективность и безопасность послеоперационной анальгезии у геронтологических больных с политравмой. Все пациенты в зависимости от применённой схемы послеоперационного обезболивания были разделены на три группы. Пациенты 1-й группы получали морфин по 10 мг с частотой, необходимой для эффективного обезболивания, 2-й группы – налбуфин по 10 мг, 3-й – комбинацию центрального ингибитора циклооксигеназы инфулгана с ревмоксикамом. Исследование проводили на 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки после операции. Изучали уровень болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале, концентрацию маркеров стресса, учитывали суточную потребность в анальгетиках, частоту их введения, побочные эффекты препаратов для обезболивания, продолжительность эффективной анальгезии. Обнаружили, что эффективность всех трёх схем послеоперационного обезболивания у геронтологических больных с политравмой практически одинакова, но использование налбуфина имеет преимущество перед применением морфина, для которого характерны такие опасные побочные эффекты, как угнетение дыхания. Поэтому оптимальным является применение комбинации центрального и периферического ингибитора циклооксигеназы инфулгана и ревмоксикама, поскольку такая схема позволяет значительно снизить потребность в опиатах и избежать их опасных побочных эффектов.

Ключевые слова: анальгезия, геронтологические пациенты, политравма, ингибитор циклооксигеназы, визуальная аналоговая шкала.

М.О. Dolzhenko

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF POSTOPERATIVE ANALGESIA IN GERONTOLOGIC PATIENTS WITH POLYTRAUMA

The aim of the study was to compare the effectiveness and safety of postoperative analgesia in gerontologic patients with polytrauma. All patients, depending on the applied scheme of postoperative analgesia, were divided into 3 groups. In group 1 patients received morphine 10 mg with the frequency needed for effective analgesia, in group 2 – nalbuphine 10 mg, in group 3 – a combination of the central inhibitor of cyclooxygenase (COG) infulgan with rheumoxicam. The study was conducted on 1, 3, 5 and 7 days after surgery. We studied the level of pain sensation for visual analog scale, concentration of stress markers, taking into account the daily need for analgesics, the frequency of their administration, the side effects of drugs for analgesia, the duration of effective analgesia. It was found that the effectiveness of all three regimens of postoperative anesthesia in gerontologic patients with polytrauma is practically the same, but the use of nalbuphine has an advantage over the use of morphine, which is characterized by such dangerous side effects as respiratory depression. Therefore, it is optimal to use a combination of central and peripheral COG inhibitors of infulganum and rheumoxicam, since such a scheme reduces the need of opiates and avoids their dangerous side effects.

Key words: analgesia, gerontologic patients, polytrauma, cyclooxygenase inhibitor, visual analog scale.

Надійшла 15.11.17

Контактна інформація

Долженко Марина Олександрівна – асистент кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, проспект Науки, 4.

Тел. +380501593361.

E-mail: marina25doll@gmail.com.

КАРДІОЛОГІЯ

УДК 616.12-008.331.1-085.817-085.22-036"32"

Т.А. Дерієнко¹, Д.Е. Волков², Д.А. Лопин², Н.И. Яблчанский¹

¹ *Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

² *ГУ «Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины им. В.Т. Зайцева»,
г. Харьков, Украина*

ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ И СТЕПЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ НА ГОДОВОМ ЭТАПЕ ИМПЛАНТАЦИИ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Наблюдали 131 пациента (70 мужчин и 61 женщину) в возрасте (69,5±11,6) лет на годовом этапе поддерживающей медикаментозной терапии после имплантации электрокардиостимуляторов (ЭКС) в режимах DDD/DDDR, VVI/VVIR. Пациенты были разделены на три группы – соответственно 1-й, 2-й и 3-й степени артериальной гипертензии (АГ). В зависимости от степени АГ оценивали базовую частоту стимуляции, атриовентрикулярную задержку (стимулированную и детектированную), порог стимуляции желудочков, импеданс желудочкового электрода, процент желудочковой стимуляции на каждом из этапов исследования. Результаты показали отсутствие различий в изменении параметров электрокардиостимуляции между режимами DDD/DDDR и VVI/VVIR на годовом этапе поддерживающей медикаментозной терапии у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами и АГ. Порог стимуляции желудочков, импеданс желудочкового электрода, АВ-задержка стимулированного и детектированного комплексов, процент желудочковой стимуляции определялись степенью АГ.

Ключевые слова: *электрокардиостимуляция, степень артериальной гипертензии, режимы стимуляции.*

Введение

Контроль артериального давления (АД) является неотъемлемой частью ведения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и постоянной электрокардиостимуляцией [1]. Электрокардиостимуляция существенно улучшает гемодинамические и клинические показатели, однако их контроль невозможен без динамического мониторинга параметров электрокардиостимуляции [2, 3].

В литературе имеются данные об изменении параметров стимуляции у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами с разной длительностью QT и QRS [4, 5]. Данных относительно изменения параметров электрокардиостимуляции у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами и АГ на годовом этапе после имплантации и медикаментозной терапии нет.

Цель работы – оценка параметров электрокардиостимуляции у пациентов на годовом этапе наблюдения после имплантации и медикаментозной терапии в зависимости от степени АГ.

Материал и методы

На базе отделения ультразвуковой и инструментальной диагностики с малоинвазивными вмешательствами в ГУ «Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины им. В.Т. Зайцева» наблюдался 131 пациент (70 мужчин и 61 женщина) в возрасте (69,5±11,6) лет, которые подверглись постоянной электрокардиостимуляции. У 13 пациентов была диагностирована АГ мягкой степени, у 73 – АГ умеренной степени и у 45 – АГ тяжелой степени в соответствии с рекомендациями Ассоциации кардиологов Украины [6]. Среди показаний к имплантации электрокардиостимуляторов были атриовентрикулярная

блокада (АВ) – 62%, синдром слабости синусового узла – 24%, постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) – 14%, с режимами стимуляции DDD/DDDR и VVI/VVIR.

Критериями включения в исследование явились имплантация электрокардиостимуляторов и АГ. Критериями исключения была стимуляция правого желудочка (ПЖ) или левого желудочка (ЛЖ) менее 50% на протяжении годового периода наблюдения и возраст менее 40 лет. До имплантации в раннем послеоперационном (3–5 дней), полугодовом и годовом периодах после имплантации в зависимости от степени АГ оценивали такие параметры электрокардиостимуляции, как базовая частота стимуляции, атриовентрикулярная задержка (стимулированная и детектированная), порог стимуляции желудочков, импеданс желудочкового электрода, процент желудочковой стимуляции. Данные параметры были измерены с помощью программаторов к имплантированным устройствам Medtronic, Vitatron, Sorin, St. Jude Medical. Медикаментозное сопровождение пациентов с АГ после имплантации электрокардиостимуляторов – диуретики, блокаторы β -адренорецепторов), антагонисты Са, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II. Кроме

того, все пациенты по показаниям получали антикоагулянты, новые антикоагулянты: прямые ингибиторы тромбина и прямые ингибиторы фактора Ха, антиагреганты, ингибиторы гидроксиметилглутарил коэнзима А(КоА)- (статины), антиаритмические препараты.

Изменения параметров электрокардиостимуляции на этапах наблюдения оценивали и сравнивали в группах пациентов, данные заносили в базу Microsoft Excel. Для статистической оценки результатов использовали параметрические критерии (среднее значение – М, среднее отклонение – SD). Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты изучения параметров электрокардиостимуляции у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами и АГ на годовом этапе после имплантации и медикаментозной терапии в зависимости от степени АГ в режимах стимуляции DDD(R) представлены в табл. 1.

Базовая частота стимуляции в среднем составляла 66 уд/мин и не имела существенных различий между группами пациентов на всём этапе наблюдения после имплантации элек-

Таблица 1. Параметры электрокардиостимуляции у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами и АГ на годовом этапе после имплантации и медикаментозной терапии в зависимости от степени АГ в режимах стимуляции DDD(R) (M \pm sd)

Параметры стимуляции	Степень АГ								
	1-я			2-я			3-я		
	3–5 сутки	6 мес	1 год	3–5 сутки	6 мес	1 год	3–5 сутки	6 мес	1 год
Базовая частота, в 1 мин	67 \pm 6	65 \pm 6	63 \pm 5	68 \pm 7	66 \pm 5	65 \pm 5	70 \pm 8	67 \pm 5	65 \pm 5
Порог стимуляции желудочков, В	0,5 \pm 0,2	0,5 \pm 0,3**	0,5 \pm 0,3	0,75 \pm 0,3	0,74 \pm 0,3**	0,70 \pm 0,4	0,75 \pm 0,3	0,74 \pm 0,3**	0,70 \pm 0,4
Импеданс желудочкового электрода, ом	485 \pm 65	430 \pm 58**	367 \pm 51	504 \pm 79	410 \pm 68**	390 \pm 61	510 \pm 80	430 \pm 71**	400 \pm 61
АВ-задержка, мс									
paced	178 \pm 12	185 \pm 18**	190 \pm 15	194 \pm 16	220 \pm 14**	250 \pm 14	205 \pm 18	230 \pm 16**	255 \pm 14
sensed	136 \pm 15	145 \pm 21	153 \pm 21^	150 \pm 11	160 \pm 17	210 \pm 14^	160 \pm 17	170 \pm 18	210 \pm 14^
Процент желудочковой стимуляции, %	92 \pm 13*	94 \pm 12	96 \pm 12	95 \pm 11*	98 \pm 10	99 \pm 10	95 \pm 11*	98 \pm 10	99 \pm 10

Примечание. $p < 0,05$; * между значениями в группе АГ в острый период после имплантации электрокардиостимуляторов; ** между значениями в группе АГ через 6 мес после имплантации электрокардиостимуляторов; ^ между значениями в группе АГ через 1 год после имплантации электрокардиостимуляторов.

Здесь и в табл. 2.

трокардиостимуляторов в режиме DDD(R) и медикаментозной терапии. В ранний послеоперационный период порог стимуляции желудочков был выше в группах АГ 2-й и 3-й степени и имел тенденцию к снижению во всех группах в течение всего периода наблюдения. Исходно импеданс желудочкового электрода определялся степенью АГ и был выше в группе АГ 3-й степени, к годовому периоду постепенно снижался во всех группах и в среднем уменьшился на 22%. АВ-задержка стимулированного и детектированного комплекса в ранний послеоперационный период была выше в группе АГ 3-й степени. В течение годового этапа наблюдения она увеличилась во всех группах без статистической значимости различий между группами.

Исходно процент желудочковой стимуляции был выше в группах АГ 2-й и 3-й степени и имел тенденцию к увеличению во всех группах на всём периоде наблюдения без статистической значимости различий между группами.

Результаты изучения параметров электрокардиостимуляции у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами и АГ в течение года после имплантации и медикаментозной терапии в зависимости от степени АГ в режимах стимуляции VVI(R) представлены в табл. 2.

Базовая частота стимуляции в среднем составляла 66 уд/мин и не имела существенных

различий между группами пациентов на протяжении всего этапа наблюдения после имплантации ЭКС в режиме VVI(R) и медикаментозной терапии.

В ранний послеоперационный период порог стимуляции желудочков был выше в группах АГ 2-й и 3-й степени и имел тенденцию к снижению во всех группах на протяжении всего периода наблюдения.

Исходно импеданс желудочкового электрода был выше в группе АГ 3-й степени и постепенно снижался на каждом этапе наблюдения во всех группах, к годовому периоду в среднем уменьшился на 23%.

В ранний послеоперационный период АВ-задержка стимулированного и детектированного комплекса определялась степенью АГ и была выше в группе АГ 3-й степени; к годовому периоду постепенно увеличивалась во всех группах без статистической значимости различий между группами.

Исходно процент желудочковой стимуляции был выше в группах АГ 2-й и 3-й степени. К годовому периоду постепенно увеличивался во всех группах на всём периоде наблюдения без статистической значимости различий между группами.

Данное исследование не выявило значимого различия в изменении параметров электрокардиостимуляции между режимами стимуляции DDD/DDDR и VVI/VVIR на годовом этапе поддерживающей медикамен-

Таблица 2. Параметры электрокардиостимуляции у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами и АГ на годовом этапе после имплантации и медикаментозной терапии в зависимости от степени АГ в режимах стимуляции VVI(R) (M±sd)

Параметры стимуляции	Степень АГ								
	1-я			2-я			3-я		
	3-5 сутки	6 мес	1 год	3-5 сутки	6 мес	1 год	3-5 сутки	6 мес	1 год
Базовая частота, в 1 мин	66±6	65±6	62±5	67±7	66±5	65±5	72±8	67±5	64±5
Порог стимуляции желудочков, В	0,5±0,2	0,5±0,3**	0,5±0,3	0,75±0,3	0,74±0,3**	0,70±0,4	0,75±0,3	0,74±0,3**	0,73±0,4
Импеданс желудочкового электрода, ом	490±65	440±59**	380±54	515±80	450±70**	400±61	550±85	470±81**	420±66
АВ-задержка, мс									
paced	175±12	186±18**	195±15	200±19	235±19**	262±16	210±18	240±18**	270±19
sensed	138±15	150±21	158±21^	155±11	165±17	215±14^	168±19	179±19	221±17^
Процент желудочковой стимуляции, %	92±13*	94±12	96±12	95±11*	98±10	99±10	95±11*	98±10	99±10

тозної терапії у пацієнтів з імплантованими електрокардіостимуляторами і АГ. Отримані більш високі параметри при VVI/VVIR стимуляції, що частково підтверджено в дослідженнях [4, 5].

Установлено середня базова частота стимуляції 60–65 уд/мин у пацієнтів з АГ на річному етапі спостереження після імплантації і медикаментозної терапії, що позитивно впливає на функцію ЛЖ незалежно від режиму стимуляції і знайшло підтвердження в дослідженні [4].

Знайдений нами спад імпедансу шлуночкового електрода при ЕКС обумовлено так званим «зріванням» електрода, що підтверджено в дослідженні [7].

Згідно отриманих даних, ступінь АГ суттєво впливає на вибір параметрів стимуляції електрокардіостимуляторами, що підтверджується збільшенням частоти стимуляції ЛЖ з відростанням ступеня АГ.

Висновки

1. Відмінності в зміні параметрів електрокардіостимуляції між режимами

стимуляції DDD/DDDR і VVI/VVIR на річному етапі підтримуючої медикаментозної терапії у пацієнтів з імплантованими електрокардіостимуляторами і АГ не виявлено.

2. Порог стимуляції шлуночків, імпеданс шлуночкового електрода, АВ-затримка стимульованого і виявленого комплексів, частота шлуночкової стимуляції визначаються ступенем АГ, причому на всіх етапах спостереження АГ 3-го ступеня вимагало більш високих параметрів стимуляції, ніж АГ 1-го і 2-го ступеня.

3. Медикаментозний контроль пацієнтів з АГ і електрокардіостимуляторами з урахуванням ступеня АГ дозволяє покращити параметри електрокардіостимуляції.

Перспективи подальших досліджень

Представляється цілком обґрунтованим вивчення змін параметрів електрокардіостимуляції у пацієнтів з АГ в період більш ніж одного року з корекцією частоти призначення і доз різних медикаментозних препаратів.

References

1. Lazebnik L.B., Komisarenko I.A. (2000). Arterial'naya gipertoniya i soputstvuyushchie zabolvaniya. V mire lekarstv. 3: 20–26 [in Russian].
2. Gold M., Daubert C., Abraham W. et al. (2015). The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: results of the REVERSE study. Heart Rhythm. 12: 30–524.
3. Schuchert A., Muto C., Maounis T. et al. (2014). Relationship between pre-implant ejection fraction and outcome after cardiac resynchronization therapy in symptomatic patients. Acta Cardiol. 69: 32–424.
4. Maltseva M.S. (2014). QTC interval duration class and stimulation parameters in patients during first six months after pacemaker. Visnyk Kharkivskogo natsionalnogo universytetu imeni V.N. Karazina «Medytsyna». 29: 39–44.R
5. Shanina I.V., Volkov D.E., Lopin D.A. (2013). QRS complex duration and clinical features of patient with permanent pacemakers. J.V.N. Karazin` KhNU. 1044: 42–44.
6. Rekomendatsii Ukrainiskoi Assotsiatsii kardiologiv z profilaktiki ta likuvannya arterialnoi gipertenzii. Posibnyk do Nacionalnoi programy profilaktiki i likuvannya arterialnoi gipertenzii. – K.: PP VMB;2008. – 80 s. 4e vidannya, vipravlene i dopovnene. 8–11 [in Ukrainian].
7. Mitov V., Perisic Z., Jolic A. et al. (2013). The effect of right ventricle pacemaker lead position on lead stability. Timocki medicinski glasnik. 38: 129–132.

Т.А. Дерієнко, Д.Є. Волков, Д.А. Лопін, Н.І. Яблунчанський

ПАРАМЕТРИ ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯЦІЇ І СТУПІНЬ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ НА РІЧНОМУ ЕТАПІ ІМПЛАНТАЦІЇ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Спостерігали 131 пацієнта (70 чоловіків і 61 жінку) у віці (69,5±11,6) року на річному етапі підтримуючої медикаментозної терапії після імплантації електрокардіостимуляторів (ЕКС) у режимах DDD / DDDR, VVI / VVIR. Пацієнти були розділені на три групи – відповідно 1-го, 2-го і 3-го ступеня АГ. В залежності від ступеня АГ оцінювали базову частоту стимуляції, атріовентрикулярну затримку (стимульовану і детектовану), поріг стимуляції шлуночків, імпеданс шлуночкового електрода, відсоток шлуночкової стимуляції на кожному з етапів дослідження. Результати свідчать

про відсутність відмінностей у зміні параметрів ЕКС між режимами стимуляції DDD / DDDR і VVI / VVIR на річному етапі підтримуючої медичної терапії у пацієнтів з імплантованими ЕКС і АГ. Поріг стимуляції шлуночків, імпеданс шлуночкового електрода, АВ-затримка стимульованого і детектованого комплексів, відсоток шлуночкової стимуляції визначалися ступенем АГ.

Ключові слова: електрокардіостимуляція, ступінь артеріальної гіпертензії, режими стимуляції.

T.A. Derienko, D.E. Volkov, D.A. Lopyn, N.I. Yabluchansky

PARAMETERS OF CARDIAC PACING AND THE DEGREE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS AT THE ANNUAL STAGE OF IMPLANTATION AND DRUG THERAPY

We observed 131 patients (70 men and 61 women) aged $69,5 \pm 11,6$ at the annual stage of drug therapy after implantation of pacemakers in the DDD / DDDR and VVI / VVIR modes. Patients were divided into 3 groups—1,2 and 3 degree of AH. There were estimated the base rate of stimulation, detected and stimulated AV-delay, the threshold of stimulation of the right (RV) and left ventricle (LV), the impedance to LV and RV electrodes, the percentage of ventricular stimulation depending on the degree of AH at each stage of observation. The results showed no differences in the changes of the parameters of stimulation between the DDD / DDDR and VVI / VVIR mode at the annual stage of implantation and drug therapy. Ventricular stimulation threshold, the impedance of ventricular electrode, AV-delay of stimulated and detected complexes, percentage of ventricular stimulation, were determined by the degree of AH.

Keywords: pacing, degree of hypertension, modes of stimulation.

Надійшла 15.11.17

Контактная информация

Дериенко Татьяна Анатольевна – ассистент кафедры внутренней медицины Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина.

Адрес: Украина, 61103, г. Харьков, пер. Балакирева, 5.

Тел.: +380509028616.

E-mail: derienko.1990@gmail.com.

Волков Дмитрий Евгеньевич – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующий отделением ультразвуковой и клинко-инструментальной диагностики и мини-инвазивных вмешательств.

Лопин Дмитрий Александрович – младший научный сотрудник ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины».

Яблучанский Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина.

UDC 616.12-008.46

Yu.I. Karpenko, Mohamed Hanafi
Odessa National Medical University, Odessa

RISK OF COMPLICATIONS IN THE IMPLANTATION OF ARTIFICIAL PACEMAKER SYSTEMS

The purpose of this study was to assess the incidence of various complications of ECS using epi- and endocardial placement of electrodes. There was demonstrated that the occurrence of complications after ECS installation does not exceed 15%. The most frequent complications were the dislocation of electrodes, the formation of microemboli and suppuration in the area of the postoperative wound. The main risk factors for complications were the history of an acute infectious disease and / or fever on the eve of surgery, previous temporary pacing, renal failure, corticosteroids and anticoagulants on the eve of surgery, and insufficient experience of the surgeon. The occurrence of the complications does not depend on the various methods of ECS placement.

Keywords: *artificial pacemaker, heart insufficiency, ventricular dysynchrony.*

Introduction

In 1889 John McWilliam published the results of an experimental study of the use of electrostimulation in asystole. Almost 40 years later, in 1926 Mark Leadville and Edgar Booth created a portable device for electrostimulation of cardiac activity, which was successfully used in a still-born child. Five years later, Albert Hyman developed a device called him «an artificial pacemaker». Since then, the use of pacemakers has become routine in the practice of treating rhythm and conduction disorders. The first patient, who was implanted by APM, Arne Larsson, lived after the operation for another 43 years, having replaced 26 devices during this time and survived not only the inventor of the first implantable APM, but also the surgeon who operated him. According to experts, more than 600,000 APM are implanted in the world each year, and the total number of patients living with a pacemaker exceeds 3 million [1, 2]. Conducting biventricular or resynchronizing cardiac pacing can effectively eliminate disturbed coordination in the work of the ventricular myocardium and improve the systolic function of the heart [2, 3].

However, the installation of pacemakers (ECS) may cause a number of complications, such as surgical (perforating in the form of hemo- and pneumothorax, intercostal syndrome, hemo-pericard and cardiac tamponade, as well as purulent septic ones) and non-surgical, including

electrolyte-dissociative complications [4, 5]. The purulent-septic complications include hematomas of the ECS bed, electrode sore, ECS sore, as well as suppuration of the postoperative wound. The unfavorable hemodynamic effects of ECS stand out, including the pacemaker syndrome, a complex of clinical disorders that depends on the adverse hemodynamic and (or) electrophysiological effects of ventricular stimulation, including hypotensive reactions, neurological disorders, and development of circulatory insufficiency. Signs of poorly expressed PMS include neck vein pulsation, fatigue, weakness, malaise, fatigue, palpitation, dizziness, coughing, a sense of fear, heaviness in the chest. With moderate severity of the syndrome, pain in the jaws, chest pain, dizziness, hypotension, dyspnea with physical exertion, changes in thinking, headache. In severe cases, with the appearance of presyncope and syncope, patients can feel even worse with stimulation in the VVI regimen than before implantation of the ECS.

The development of the pacemaker syndrome is associated with a number of mechanisms, of which the leading is the retention of ventriculo-atrial conduction with retrograde atrial excitation during electrical stimulation, and in some cases – with the advent of echo-complexes [5]. In some patients with intact VA without a clinically expressed PMS at rest, during exercise with stimulation in VVIR mode, hemodynamics may

© Yu.I. Karpenko, Mohamed Hanafi, 2017

not improve, since the beneficial effect of increased heart rate is offset by the unfavorable hemodynamic effect of constant retrograde conduction. Implantation of the VVIR-type ECS does not guarantee the patient from the development of the PMS at rest and / or during physical exertion [5, 6].

PMS can occur in patients with VVIR stimulation in the following situations:

1) continuous stimulation while maintaining VA exercise during exercise;

2) patients with chronotropic insufficiency may remain at normal sinus rhythm at rest, and during an inadequate increase in the frequency of the sinus rhythm leads to the inclusion of ventricular stimulation (with a frequency exceeding the sinus rhythm) with retrograde conduction;

3) VA is dynamic, and in some patients with blocked VA, alone, it can be improved and restored by physical activity under the influence of catecholamines or other factors. Conversely, PMS, observed at rest, may disappear during exercise, if the increase in ventricular stimulation blocks VA conduction.

SC with atrial or two-chamber stimulation is observed in the following situations:

- long programmed AV delay (AR or PR interval > 200 ms);

- EKS-mediated (endless circular) tachycardia;

- stimulation in DDI or DDIR modes (varying PV intervals);

- sinus bradycardia is less frequent than the base frequency when stimulated in VDD mode;

- switching the stimulation mode (from DDDR to VVIR);

- «rhythm smoothing» function for two-chamber stimulation.

A fairly rare cause of MS development may be increased atrial latency (> 40 ms).

The purpose of this study was to assess the incidence of various complications of ECS using epi- and endocardial placement of electrodes.

Material and methods

The study was completed during 2014–2017 on the basis of cardiosurgery department OKB (Odessa, Ukraine). During this period 54 ECS

were established, including 21 - with endocardial positioning of electrodes and 33 – with epicardial electrodes. The frequency of intraoperative and postoperative complications was analyzed.

Under local anesthesia, a horizontal incision 6 cm long by 4 cm below the clavicle with the spread of the lateral part of the incision to the s. deltoideopectoralis forms the ECS bed. This allows you to place the stimulator away from the armpit, avoiding its displacement when the arm moves in the shoulder. Under the control of the fluoroscopic system, an endocardial electrode is inserted through the lumen of the vein (v. Cephalica, v. Subclavia, v. Jugularis externa or interna) into the apex of the right ventricle or into the right atrium. The conductor of the second electrode must be inserted through the introducer, the third into the aperture interventricular septum endocardially.

After the introduction of the electrodes, the threshold of electrocardiostimulation and the value of the intracardiac potential (threshold < 0.7 V, R-wave amplitude > 5 mV) are determined. The provocative tests for the dislocation of the electrode (hyperventilation and coughing) and stimulation of the diaphragm are carried out. breathing in the vertical position and coughing (with the back position), this did not lead to the dislocation of the electrode due to longitudinal traction or the formation of a loop. The pacemaker is connected to the distal electrode connector is placed in the formed bed (subcutaneously or under the large pectoral muscle).

The statistical analysis was performed using STATISTICA 10.0 software (StatSoft Inc., USA) [7].

Results

As the results of the study showed, the most frequent complications were the dislocation of electrodes, the formation of microemboli and suppuration in the area of the postoperative wound (Table). The main risk factors for complications were the history of an acute infectious disease and / or fever on the eve of surgery, previous temporary pacing, kidney failure, corticosteroids and anticoagulants on the eve of surgery, and insufficient experience of the surgeon.

The frequency of complications in the installation of pacemakers by different methods

Complications	Epicardial location (n=33)	Endocardial location (n=21)
Electrode dislocation	2 (6,1%)	2 (9,5%)
Microemboli	2 (6,1%)	4 (19,0%)
Purulent inflammation	1 (3,0%)	–
PMS	–	–

A more detailed analysis showed that the introduction of a new method of implantation of the pacemaker increased the risk of complications.

For the prevention of complications, we recommend categorical compliance with the rules of asepsis and antiseptics, the use of preoperative sedation (premedication) in any age group, strict adherence to operative-anatomical rules for puncture implantation of electrodes with an adequate choice of intraduser. The adequate size of the intraduser, for puncture of the subclavian vein, should not exceed 7F. Compliance with the rules of patient management in the early postoperative period under the control of anticoagulant and antiaggregant therapy. For the prevention of long-term complications, it is recommended to monitor the function of the pacemaker every 6 months.

It should be noted that in our study there were no cases of PMS. For the prevention of this condition, a change in the mode of electrostimulation, transition to «physiological stimulation regimens» (AAI, DDD, VDD, DDI) is recommended; change in the base frequency of stimulation with the introduction of hysteresis in patients with

transient disturbances of AV conduction or weakness of the sinus node if the rhythm itself exceeds 50–60 beats per minute; transition to «frequency-adaptive» stimulation, if a slight increase in the frequency of stimulation develops a ventriculo-atrial blockade that persists with exercise. In a number of cases, a pharmacological or non-pharmacological (transvenous ablation of the AV compound) is used to correct retrograde conduction.

Conclusion

1. The occurrence of complications after ECS installation does not exceed 15%.

2. The most frequent complications were the dislocation of electrodes, the formation of microemboli and suppuration in the area of the postoperative wound.

3. The main risk factors for complications were the history of an acute infectious disease and / or fever on the eve of surgery, previous temporary pacing, renal failure, corticosteroids and anticoagulants on the eve of surgery, and insufficient experience of the surgeon.

4. There were no significant differences between various methods of ECS placing.

References

1. Guo T., Li R., Zhang L. et al. (2015). Biventricular pacing with ventricular fusion by intrinsic activation in cardiac resynchronization therapy. *Int. Heart J.* May 13; 56(3): 293–297.
2. Daoud E.G. (2015) Cardiac resynchronization therapy is appropriate for all patients requiring chronic right ventricular pacing: the con perspective. *Card Electrophysiol Clin. Sep*; 7(3): 445–453.
3. Leyton-Mange J.S., Mela T. (2017). Novel Pacing Strategies for Heart Failure Management. *Curr. Treat. Options Cardiovasc Med.* Aug; 19(8): 64.
4. Rahbi H., El-Din M., Salloum M. (2014). Complex cardiac pacing in the setting of a district general hospital: procedural success and complications. *Heart Asia.* Jun 24; 6(1): 94–99.
5. Kirkfeldt R.E., Johansen J.B., Nohr E.A. et al. (2011). Risk factors for lead complications in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28,860 Danish patients. *Heart Rhythm.* Oct; 8(10): 1622–1628.
6. Banavalikar B., Sivasubramonian S., Namboodiri N. et al. (2017). Takotsubo syndrome presenting as syncope in a patient with permanent pacemaker. *J. Electrocardiol. Sep. - Oct*; 50(5): 690–693.
7. Petri A., Sebin K. (2003). *Nagliadnaia statistika v meditsine: ucheb. posobie: per. s angl. M.: GEOTAR-MED: 143 s.*

Ю.І. Карпенко, Мохамед Ханафі

РИЗИК УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ІМПЛАНТАЦІЇ ШТУЧНИХ КАРДІОСТИМУЛЯТОРНИХ СИСТЕМ

Оцінювали частоту різних ускладнень ECS, використовуючи епі- та ендокардіальне розташування електродів. Було продемонстровано, що виникнення ускладнень після встановлення ECS не перевищує 15%. Найчастішими ускладненнями були дислокація електродів, утворення мікроемболів та нагноєння в ділянці післяопераційної рани. Основними факторами ризику ускладнень були історія гострого інфекційного захворювання та / або лихоманки напередодні хірургічного втручання, попередня установка тимчасового стимулятора, ниркова недостатність, призначення кортикостероїдів і антикоагулянтів напередодні операції та недостатній досвід хірурга. Виникнення ускладнень не залежить від різних методів розміщення ECS.

Ключові слова: штучний кардіостимулятор, серцева недостатність, дисинхронія шлуночків.

Ю.И. Карпенко, Мохамед Ханафи

РИСК ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ ИСКУССТВЕННЫХ КАРДИОСТИМУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ

Оценивали частоту различных осложнений ECS, используя эпи- и эндокардиальное расположение электродов. Было продемонстрировано, что возникновение осложнений после установления ECS не превышает 15%. Частыми осложнениями были дислокация электродов, образования микроэмболов и нагноение в области послеоперационной раны. Основными факторами риска осложнений были история острого инфекционного заболевания и / или лихорадки накануне хирургического вмешательства, предварительная установка временного стимулятора, почечная недостаточность, назначение кортикостероидов и антикоагулянтов накануне операции и недостаточный опыт хирурга. Возникновение осложнений не зависит от различных методов размещения ECS.

Ключевые слова: искусственный кардиостимулятор, сердечная недостаточность, диссинхрония желудочков.

Надійшла 19.12.17

Contact information

Karpenko Iurii Ivanovych – MD, PhD, Prof., Head of Regional Cardiovascular Centre, Head of department of internal medicine №1 and cardio-vascular pathology Odessa National Medical University.

Mohamed Hanafi – post-graduate student of the Department of Internal Medicine № 1 and cardio-vascular pathology Odessa National Medical University.

Address: Ukraine, 65025, Odessa, 26, Zabolotno St.

Tel.: +380936487061.

E-mail: mohamedhanafi22@yahoo.com

УДК 616.127-002-085

С.В. Чернюк*ДУ «Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ***ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ
У ПАЦІЄНТІВ З МІОКАРДИТОМ**

Обстежено 32 пацієнти з клінічно підозрюваним гострим дифузним міокардитом і систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Обстеження проводились в 1-й місяць від дебюту захворювання до призначення терапії глюкокортикостероїдами та через 6 місяців лікування. У всіх пацієнтів досліджено імунний статус, виконано ехокардіографію та магнітно-резонансну томографію серця. Встановлено, що після 6-місячного курсу лікування глюкокортикостероїдами відбувалося збільшення величини фракції викиду та показника поздовжньої глобальної систолічної деформації лівого шлуночка на 21,7 і 23,6% відповідно, визначалась менша активність гуморальної ланки імунітету: нижчий на 25,1% титр антитіл до міокарда, нижча концентрація імуноглобулінів класу М та G, а також менша частота виявлення активних запальних змін міокарда при проведенні МРТ серця, ніж до призначення лікування. Отримані дані свідчать про ефективність глюкокортикостероїдної терапії у хворих з гострим дифузним міокардитом і супутнім запальним ураженням перикарда щодо зменшення активності імунопатологічних реакцій та покращення структурно-функціонального стану серця.

Ключові слова: міокардит, глюкокортикостероїди, імунний статус, магнітно-резонансна томографія.

Вступ

Одним з найбільш актуальних і складних питань на сучасному етапі розвитку кардіологічної науки є проблема розробки адекватних схем етіотропного та патогенетичного лікування дифузного міокардиту, оскільки до цього часу єдиною рекомендованою стратегією лікування пацієнтів з міокардитом залишається терапія серцевої недостатності згідно сучасних рекомендацій. В цьому напрямку проведені дослідження із використанням імуносупресантів, глюкокортикостероїдів, препаратів інтерферону, стовбурових клітин, імуноадсорбції та ін., однак результати цих досліджень суперечливі і, на думку більшості експертів, поки що не можуть бути імplementовані в повсякденну клінічну практику [1–5]. Тим не менше, в останні роки в зарубіжній літературі з'являється все більше даних щодо ефективності використання імуносупресивної терапії, зокрема глюкокортикостероїдів, для лікування міокардиту з систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) і превалюванням аутоімунного компонента [4, 6–8]. Багатьма дослідниками такий підхід до лікування міо-

кардиту визнано патогенетично обґрунтованим [2–4, 6]. Тому провідними вітчизняними і зарубіжними спеціалістами визнається необхідність проведення подальших досліджень ефективності патогенетичної терапії у пацієнтів з міокардитом.

Мета даного дослідження – обґрунтування нових підходів до патогенетичного лікування хворих з міокардитом.

Матеріал і методи

Результати роботи базуються на дослідженні 32 пацієнтів з клінічно підозрюваним гострим дифузним міокардитом, серед яких 20 (62,5%) чоловіків і 12 (37,5%) жінок, середній вік – (36,1±2,4) року, які протягом 6 місяців від дебюту захворювання отримували терапію глюкокортикостероїдами (ГКС): преднізолон в дозі 0,25 мг/кг на добу або метилпреднізолон у порівнянній дозі. Обстеження хворих проводили в динаміці – в 1-й місяць від дебюту захворювання до призначення ГКС і через 6 місяців лікування ГКС. Усі пацієнти були залучені в патологічний процес перикарда, тобто характеризувались наявністю периміокардиту – запальним ура-

© С.В. Чернюк, 2017

женням перикарда на тлі превалюючого дифузного запального процесу в міокарді, тому призначення ГКС даній категорії хворих відповідало рекомендаціям з діагностики і лікування перикардиту Робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України [9].

Всі пацієнти знаходились на обстеженні та стаціонарному лікуванні у відділі некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України і на момент включення в дослідження мали знижену фракцію викиду (ФВ) ЛШ, що складала $\leq 40\%$ згідно стандартів з діагностики і лікування серцево-судинних захворювань та функціональний клас (ФК) серцевої недостатності II або вище за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) [10].

Діагноз міокардиту встановлювали на основі положень Робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів (2013 р.) і відповідного проекту рекомендацій з діагностики та лікування міокардиту Асоціації кардіологів України [11, 12]. Наявність запального ураження перикарда підтверджувалась за допомогою ехокардіографічного обстеження і магнітно-резонансної томографії серця.

Дослідження пацієнтів було добровільним. Всі пацієнти були проінформовані про характер обстежень і отримували стандартну терапію СН, включаючи інгібітори АПФ, бета-блокатори в порівнянних дозах, сечогінні, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів [13]. При наявності відповідних показань призначалися антикоагулянти і антиаритмічні препарати.

Всім пацієнтам у периферичній крові визначали:

- інтенсивність проліферативної аутоімунної відповіді лімфоцитів, сенсibiliзованих до специфічного антигену міокарда за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТІм);

- середній титр антитіл до міокарда (АТм) за допомогою реакції зв'язування комплекменту, вміст імуноглобулінів (Іг) класів М та G методом Mancini;

- кількість і відсотковий вміст лімфоцитів із антигенними детермінантами CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺.

Для оцінки функціонального класу СН за критеріями NYHA проводили тест із 6-хвилинною ходьбою.

Для дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам проводили трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) на ультразвуковому діагностичному апараті Aplio Artida SSH-880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія). У 2D-режимі в період систоли та діастолі обчислювали кінцево-діастолічний об'єм (КДО) і кінцево-сistolічний об'єм (КСО) ЛШ, ФВ ЛШ оцінювали біплановим методом дисків по Сімпсону [14]. Виміряні показники КДО і КСО ЛШ співвідносили до площі поверхні тіла і отримували індексовані показники ІКДО та ІКСО ЛШ. За допомогою спекл-трекінг (СТ) ЕхоКГ всім пацієнтам вимірювали величини по-здовжньої глобальної систолічної деформації (ПГСД), циркулярної глобальної систолічної деформації (ЦГСД), радіальної глобальної систолічної деформації (РГСД) ЛШ.

Магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця проводили на апараті Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 Тесла (Японія). Оцінювали присутність активних запальних змін міокарда – гіперемії та набряку, про що свідчили відповідно наявність раннього контрастування на T1-зважених зображеннях та посилення інтенсивності сигналу на T2-зображеннях, крім того, оцінювали наявність фібротичних змін у режимі відстроченого контрастування на T1-зважених зображеннях через 10–15 хв після введення контрасту. В якості контрастної речовини використовували томовіст.

Для статистичної обробки даних була створена комп'ютерна база даних за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, USA) і статистичної програми Statistica for Windows v. 6.0 (Statsoft, USA). Вираховували середню величину (М), похибку середньої величини (m), критерій достовірності (t) і значення достовірності (p). Взаємозв'язок між перемінними визначали за допомогою параметричного кореляційного аналізу.

Результати та їх обговорення

Через 6 місяців лікування ГКС порівняльний аналіз результатів ЕхоКГ показав, що відбулося достовірне зменшення порожнини ЛШ, про що свідчив менший на 16,6% ($p < 0,05$) показник ІКДО в порівнянні із таким в 1-й місяць (табл. 1). При цьому було встановлено достовірний приріст величини ФВ ЛШ на 21,7% ($p < 0,05$).

При дослідженні показників глобальної систолічної деформації ЛШ на тлі лікування ГКС також були встановлені статистично значущі відмінності. Так, через 6 місяців було

Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом через 6 місяців застосування ГКС

Показник	Величина показника (M±m)	
	1-й міс	через 6 міс лікування ГКС
ІКДО ЛШ, мл/м ²	105,8±6,7	88,2±6,5*
ІКСО ЛШ, мл/м ²	68,5±7,2	48,9±6,3*
ФВ ЛШ, %	35,3±2,7	44,5±3,0**
ПГСД, %	9,4±1,1	44,5±3,0**
ЦГСД, %	8,3±0,9	11,8±1,0*
РГСД, %	16,9±2,8	18,8±2,8

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими до призначення ГКС: * p<0,05, ** p<0,01.

виявлено на 23,6% (p<0,05) вищий показник ПГСД та на 29,7% більший показник ЦГСД, що свідчить про покращення скоротливої функції ЛШ, достовірних відмінностей РГСД виявлено не було. Показники ПГСД та ЦГСД на сьогодні багатьма авторами розглядаються як чутливі маркери для оцінки скоротливої функції ЛШ у хворих з міокардитом, їх збільшення нерідко є предиктором відновлення ФВ ЛШ і, як видно із результатів, представлених в табл. 1, через 6 місяців лікування ГКС було встановлено достовірне поліпшення систолічної функції ЛШ [2, 4, 6, 7].

За результатами порівняльного аналізу показників імунного статусу було встановлено, що через 6 місяців лікування виявлялася нижча активність гуморальної ланки імунітету, про що свідчив менший на 25,1% титр АТм, менший вміст ІgG та ІgM на 27,3 та 24,2% відповідно, а також менша на 23,8% концентрація CD19⁺, які відповідають за активацію аутоімунних реакцій гуморального типу та синтез антитіл (табл. 2).

Таким чином, на тлі зниження активності гуморальної ланки імунітету внаслідок лікування ГКС відбувалося зменшення порожнини ЛШ та поліпшення його скоротливої здатності, про що свідчать менший показник

ІКДО ЛШ і більш високі показники ФВ ЛШ та ПГСД. Наслідком цього стало збільшення толерантності до фізичного навантаження за результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою через 6 місяців лікування ГКС у порівнянні із вихідними даними, отриманими до призначення ГКС: (275,8±21,1) та (331,8±22,7) м (p<0,05) відповідно.

В табл. 3 наведена частота виявлення патологічних змін МРТ серця у хворих з міокардитом до та після лікування ГКС. При аналізі результатів 6-місячного використання ГКС було встановлено, що частота виявлення активних запальних змін міокарда – раннього контрастування на T1-зображеннях та посилення інтенсивності сигналу на T2-зображеннях, що свідчать про набряк і гіперемію міокарда, була відповідно в 3,51 та 6,68 раза меншою в порівнянні з вихідними даними, а частота виявлення відстроченого контрастування, тобто наявності фібротичних змін, була вдвічі більшою.

Запальні зміни перикарда та перикардальний випіт, що виявлялися до призначення ГКС у всіх хворих, через 6 місяців лікування відмічалися тільки в 37,9% випадків.

При аналізі кореляційних зв'язків між активністю кардіоспецифічних імунологічних

Таблиця 2. Порівняльна характеристика показників імунного статусу у хворих з міокардитом через 6 місяців застосування ГКС

Показник	Величина показника (M±m)	
	1-й місяць	через 6 міс лікування ГКС
Титр АТм, ум. од.	20,7±2,30	15,5±1,6*
Вміст ІgG, г/л	21,19±1,77	15,44±1,48*
Вміст ІgM, г/л	2,77±0,13	2,10±0,18*
Активність РБТЛм, %	6,22±0,56	4,36±0,55*
Вміст CD8 ⁺ ·10 ⁹ /л	0,45±0,06	0,42±0,06
Вміст CD16 ⁺ ·10 ⁹ /л	0,35±0,04	0,35±0,05
Вміст CD19 ⁺ ·10 ⁹ /л	0,42±0,03	0,32±0,03**

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими до призначення ГКС: * p<0,05; ** p<0,01.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика результатів МРТ до та після застосування ГКС

Показник	Величина показника	
	1-й міс	через 6 міс лікування ГКС
Раннє контрастування на T1-зображеннях (гіперемія), %	48,2	13,7
Посилення інтенсивності сигналу на T2-зображеннях (набряк), %	68,9	10,3
Відстрочене контрастування на T1-зображеннях (некроз/фіброз), %	17,2	34,4

маркерів і показниками структурно-функціонального стану серця до призначення ГКС було встановлено велику кількість асоціативних зв'язків між активністю РБТЛм і середнім титром АТм та ехокардіографічними і МРТ показниками (табл. 4).

лізу результати підтверджуються представленими вище даними щодо зменшення активності імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального типу і, як наслідок, покращенням структурно-функціонального стану серця (достовірно менший показник ІКДО

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом на тлі 6-місячного курсу лікування ГКС

Показник	1-й місяць		Через 6 міс лікування ГКС	
	РБТЛм	Титр АТм	РБТЛм	Титр АТм
ІКДО ЛШ	$r = 0,21; p > 0,05$	$r = 0,85; p < 0,01$	$r = 0,13; p > 0,05$	$r = 0,09; p > 0,05$
ФВ ЛШ	$r = -0,66; p < 0,01$	$r = -0,72; p < 0,02$	$r = 0,13; p > 0,05$	$r = -0,21; p > 0,05$
ПГСД	$r = -0,53; p < 0,05$	$r = -0,64; p < 0,01$	$r = 0,04; p > 0,05$	$r = 0,12; p > 0,05$
Набряк	$r = 0,21; p > 0,05$	$r = -0,33; p < 0,05$	$r = -0,14; p > 0,05$	$r = 0,13; p > 0,05$
Гіперемія	$r = 0,22; p > 0,05$	$r = -0,64; p < 0,01$	$r = -0,10; p > 0,05$	$r = 0,24; p > 0,05$
Фіброз	$r = -0,12; p > 0,05$	$r = -0,05; p > 0,05$	$r = 0,12; p > 0,05$	$r = -0,10; p > 0,05$

Так, було виявлено кореляційні зв'язки між кардіоспецифічними імунологічними маркерами і показниками структурно-функціонального стану серця: достовірні кореляційні зв'язки виявлено між титром АТм та ІКДО ЛШ ($r = 0,85; p < 0,01$), ФВ ЛШ ($r = -0,72; p < 0,02$), ПГСД ($r = -0,64; p < 0,01$), наявністю активних запальних змін міокарда (набряку і гіперемії), також асоціативні зв'язки було встановлено між активністю РБТЛм та низькою ФВ ЛШ ($r = -0,66; p < 0,01$) і порушенням ПГСД ($r = -0,53; p < 0,05$). При цьому через 6 місяців лікування було виявлено лише зворотний кореляційний зв'язок між активністю РБТЛм і ФВ ЛШ ($r = -0,35; p < 0,05$).

Результати дослідження кореляційних зв'язків свідчать про те, що кардіоспецифічні аутоімунні реакції клітинного і гуморального типу на тлі прийому ГКС характеризувалися значно меншим негативним впливом на ремоделювання серця і зниження його скоротливої здатності, а також не асоціювалися з наявністю активних запальних змін міокарда. Отримані при проведенні кореляційного ана-

лізу, більша величина ФВ ЛШ і більший показник ПГСД через 6 місяців лікування) у хворих, які приймали терапію ГКС.

Висновки

У хворих з гострим дифузним міокардитом із запальним ураженням перикарда після 6-місячного курсу лікування глюкокортикостероїдами відмічено збільшення величин фракції викиду та поздовжньої глобальної систолічної деформації лівого шлуночка на 21,7 і 23,6% відповідно, меншу активність гуморальної ланки імунітету: нижчий на 25,1% титр антитіл до міокарда, нижчу концентрацію імуноглобулінів класу М та G, а також меншу частоту виявлення активних запальних змін міокарда при проведенні МРТ серця, ніж до призначення лікування. Отримані дані свідчать про ефективність глюкокортикостероїдної терапії у хворих з гострим дифузним міокардитом і супутнім запальним ураженням перикарда щодо зменшення активності імунопатологічних реакцій та покращення структурно-функціонального стану серця.

Список літератури

1. Experimental drugs for treatment of autoimmune myocarditis / L. Han, S. Guo, Y. Wang et al. // Chin. Med. J. – 2014. – V. 127. – P. 2850–2859.

2. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials / C. Lu, F. Qin, Y. Yan et al. // *J. Cardiovasc. Med.* – 2016. – V. 17. – P. 631–637.
3. *Frustaci A.* Immunosuppressive therapy in myocarditis / A. Frustaci, C. Chimenti // *Circulation J.* – 2015. – V. 79. – P. 47.
4. *Chen H.* Corticosteroids for viral myocarditis / H. Chen, J. Liu, M. Yang // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – V. 10. – CD004471.
5. *Guglin M.* Myocarditis: diagnosis and treatment / M. Guglin, L. Nallamshetty // *Cardiovasc Med.* – 2012. – V. 14. – P. 637–651.
6. *Cooper L.T.* The heat is off: immunosuppression for myocarditis revisited / L.T. Cooper // *Eur. Heart J.* – 2009. – V. 30. – P. 1936–1939.
7. *Matsumori A.* Treatment options in myocarditis: what we know from experimental data and how it translates to clinical trials / A. Matsumori // *Herz.* – 2007. – V. 32 (6). – P. 452–456.
8. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches / E. Oikonomou, D. Tousilus, G. Siasos et al. // *Hellenic J. Cardiol.* – 2011. – V. 52. – P. 30–40.
9. Діагностика та лікування перикардиту: рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України / В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, Л.Г. Воронков та ін. // *Укр. кардіол. журн.* – 2016. – № 2. – С. 86–95.
10. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування; за ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. – К.: ПП ВМБ, 2016. – 192 с.
11. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases / A.L.P. Caforio, S. Pankuweit, E. Arbustini et al. // *Eur. Heart J.* – 2013. – V. 34. – P. 2422–2436.
12. Діагностика та лікування міокардиту: рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України (проект) / В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, Л.Г. Воронков та ін. // *Укр. кардіол. журн.* – 2014. – № 3. – С. 15–21.
13. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / J.V. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker et al. // *Eur. Heart J.* – 2012. – V. 33. – P. 1787–1847.
14. Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging / R. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – V. 28 (1). – P. 1–38.

References

1. Han L., Guo S., Wang Y. et al. (2014). Experimental drugs for treatment of autoimmune myocarditis. *Chin. Med. J.* 127: 2850–2859.
2. Lu C., Qin F., Yan Y. et al. (2016). Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiovasc. Med.* 17: 631–637.
3. Frustaci A., Chimenti C. (2015). Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circulation J.* 79: 4–7.
4. Chen H., Liu J., Yang M. (2013). Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 10: CD004471.
5. Guglin M., Nalamshetty L. (2012). Myocarditis: diagnosis and treatment. *Cardiovasc Med.* 14: 637–651.
6. Cooper L.T. (2009). The heat is off: immunosuppression for myocarditis revisited. *Eur. Heart J.* 30: 1936–1939.
7. Matsumori A. (2007). Treatment options in myocarditis: what we know from experimental data and how it translates to clinical trials. *Herz.* 32 (6): 452–456.
8. Oikonomou E., Tousilus D., Siasos G. et al. (2011). The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches. *Hellenic J. Cardiol.* 52: 30–40.
9. Kovalenko V.M., Nesukay O.G., Voronkov L.G. et al. (2016). Diagnostika ta likuvannya pericarditu: rekomendatsii robochoi grupi z hvorob miocardu, pericardu, endocardu ta klapaniv sertsia Assotsiatsii kardiologiv Ukraini. *Ukrainskiy kardiologichnyi jurnal.* 2: 86–95 [in Ukrainian].
10. Sertsevo-sudunni zahvoriuvannya: klassifikatsia, standarti diagnostiki ta likuvannya; za redaktsieju V.M. Kovalenka, M.I. Lutaja., Yu. M. Sirenka, O.S. Sicheva (2016). K.: PP VMB. 192 s. [in Ukrainian].
11. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E. et al. (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart J.* 34: 2422–2436.

12. Kovalenko V.M., Nesukay O.G., Voronkov L.G. et al. (2014). Diagnostika ta likuvannya miocarditu: rekomendatsii robochoi grupi z hvorob miocarda, pericarda, endocarda ta klapaniv sertsia Assotsiatsii cardiologiv Ukraini (proect). *Ukrajinskiy cardiologichniy jurnal*. 3: 15–21.

13. McMurray J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 33: 1787–1847.

14. Lang R., Badano L.P., Mor-Avi V et al. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 28 (1): 1–38.

С.В. Чернюк

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С МИОКАРДИТОМ

Обследовано 32 пациента с клинически подозреваемым острым диффузным миокардитом и систолической дисфункцией левого желудочка. Обследование проводилось в 1-й месяц от дебюта заболевания до назначения терапии глюкокортикостероидами (ГКС) и через 6 месяцев лечения. У всех пациентов исследован иммунный статус, выполнены эхокардиография и магнитно-резонансная томография сердца. Установлено, что после 6-месячного курса лечения ГКС происходило увеличение фракции выброса и показателя продольной глобальной систолической деформации левого желудочка на 21,7 и 23,6% соответственно, определялась меньшая активность гуморального звена иммунитета: ниже на 25,1% титр антител к миокарду, более низкая концентрация иммуноглобулинов классов М и G, а также меньшая частота выявления активных воспалительных изменений миокарда при проведении магнитно-резонансной томографии сердца, чем до назначения лечения. Полученные данные свидетельствуют об эффективности терапии ГКС у больных с острым диффузным миокардитом и сопутствующим воспалительным поражением перикарда относительно уменьшения активности иммунопатологических реакций и улучшения структурно-функционального состояния сердца.

Ключевые слова: миокардит, глюкокортикостероиды, иммунный статус, магнитно-резонансная томография.

S.V. Cherniuk

EVALUATION OF CORTICOSTEROID TREATMENT EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH MYOCARDITIS

We examined 32 patients with clinically suspected acute diffuse myocarditis and left ventricular systolic dysfunction. The examinations were performed on the first month from the debut of the disease before the appointment of corticosteroid (CS) therapy and after 6 months of follow-up. All patients underwent for the study of immune status, echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. As a result, it was found that after a 6-month course of treatment with CS, left ventricular ejection fraction and longitudinal left ventricular global systolic strain increased by 21.7 and 23.6% respectively, also we detected lower activity of the humoral immune response: 25.1% lower titer of antibodies to the myocardium, lower concentration of class M and G immunoglobulines, as well as a lower frequency of active inflammatory changes in the myocardium on cardiac magnetic-resonance than before the appointment of treatment. The obtained data suggest the effectiveness of CS therapy in patients with acute diffuse myocarditis and concomitant pericardial involvement by decreasing the activity of immunopathological reactions and improving the structural and functional state of the heart.

Keywords: miocardit, corticosteroids, immune status, cardiac magnetic resonance imaging.

Надійшла 19.12.17

Контактна інформація

Чернюк Сергій Володимирович – кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

Адреса: Україна, 03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.

Тел.: +380507015965.

E-mail: vertebrata@bigmir.net.

ОНКОЛОГІЯ

УДК 616.33-006.6-089-085.277.3

*С.И. Киркилевский¹, В.Г. Дубинина², О.В. Лукьянчук^{2,3}, А.Г. Лурич³,
А.А. Машуков^{1,2,3}, А.А. Биленко², А.Н. Згура³, Д.Н. Осадчий², С.В. Мерлич³,
Д.В. Рациборский³, В.Е. Максимовский², И.В. Шилин³*

¹Национальный институт рака, г. Киев

²Одесский национальный медицинский университет

³КУ «Одесский областной онкологический диспансер»

ФАКТОРЫ ПЕРСОНИФИКАЦИИ ПРОГРАММ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Выполнен анализ молекулярных и морфологических факторов, повлиявших на выживаемость больных раком желудка (n=221). Проанализирована выживаемость данной группы больных на основе изучения молекулярных маркеров VEGFR, p53, Her2, Ki-67. Обозначена роль в выживаемости больных таких морфологических факторов, как степень дифференцировки первичной опухоли желудка, наличие микроскопической инвазии в опухолевые периневрои и микроциркуляторное русло, степень прорастания толщи стенки желудка, количество регионарных лимфатических узлов, в которых найдены метастазы, площадь опухоли, измеренной морфологом после удаления препарата, и некоторых других. В качестве арбитра выступают как кривые выживаемости, рассчитанной по методике Дэвида Роксби Кокса, простое время жизни, измеренное в месяцах, а также площади под кривыми выживаемости.

Ключевые слова: рак желудка, лимфодиссекции, мультиорганые резекции, иммуногистохимия, генетическая классификация.

Введение

Изучение выживаемости онкологических больных является главной задачей клинического и экспериментального онколога. Множество факторов влияет на количественный и качественный анализ продолжительности жизни пролеченных пациентов. На сегодняшний момент не известно ни одного инструмента или прибора, который мог бы измерить длительность предстоящей жизни конкретного человека. Однако, опираясь на математический анализ сразу многих факторов, можно прогнозировать ожидаемую продолжительность жизни больного раком желудка (РЖ). Это зависит от многих факторов, которые являются переменными, то есть они могут меняться в зависимости от данного конкретного больного.

Нашей задачей являлось прослеживание подобных тенденций, когда, зная возраст больного, стадию заболевания, показатели степени агрессивности опухоли, можно составить ори-

ентировочный прогноз длительности предстоящей после операции жизни. При этом не учитывались возможные другие причины смерти больного, не связанные с онкологическим заболеванием (инфаркты, инсульты и др.). Необходимость подобного математического инструментария в рутинной клинической работе назрела давно. Одним из наиболее часто задаваемых родственниками и конкретным больным вопросов является следующий: «сколько времени жизни Вы, доктор, мне можете дать?» Доктор не дает человеку жизнь, это не в его власти; но, учитывая значительный клинический опыт, математический аппарат, доступный нам сегодня, возможности для онлайн вычислений, было бы неразумно хотя бы не попытаться сделать это. Имеющиеся в литературе данные довольно скудны и отражают только выживаемость по стадиям, но не отражают всей широты картины. Ведь только лежащих на поверхности факторов достаточно много.

© С.И. Киркилевский, В.Г. Дубинина, О.В. Лукьянчук и др., 2017

Рак у более молодых людей протекает более агрессивно, и скорость его метаболических процессов, скоротечность клеточного цикла отличаются от торпидных, длящихся подчас годами онкологических процессов у стариков.

Стадия опухолевого процесса является довольно условным понятием, постоянно меняющимся в зависимости от пересмотра к пересмотру TNM классификации. Например, одно время N_1 означало (и это логично) поражённые лимфогенными метастазами парагастральные лимфоузлы, потом N_1 означало поражение от 1 до 6 регионарных лимфатических узлов метастазами, а ныне N_1 – это уже всего 1 или 2 поражённых лимфоузла. Описывая данный факт языком цифр, можно сказать, что $N_1 \neq N_1 \neq N_1$. А статистика выживаемости в зависимости от стадии переходит из одного источника в другой практически неизменной, так как данные изменения классификации РЖ произошли в течение всего 10 лет [1–3].

Степень дифференцировки G и количество митозов (индекс пролиферации Ki-67) однозначно являются факторами, определяющими агрессивность опухолевого роста, но нигде в литературе вы не найдете такого прогноза. Нами не был встречен ни один литературный источник, в котором с указанием конкретных процентов выживаемости было бы указано, что $T_3N_1M_0G_1$ имеют выживаемость 40%, а $T_3N_1M_0G_4$, например, 30%. Более того, исследователи обходят стороной саму мысль стратификации больных по столь узким подгруппам. В век высоких технологий и избытка информации на различные темы в самых разных областях так и не продемонстрированы подобные статистики. В лучшем случае можно найти, что выживаемость при РЖ I стадии в течение пяти последующих лет составит 80–90%, II стадии 60–70%, III 30–40% и менее, а больные в IV стадии, даже оперированные радикально, нечасто пересекут порог 20%-ной выживаемости.

Например, еще 10 лет назад приход иммунобиологической или, лучше сказать, генетической классификации рака молочной железы (РМЖ) оставался прелюбопытной научной новинкой большой онкологии, но не более того. Кому понадобилась эта новая классификация? Большинство практикующих маммологов относились к ней с осторожностью на фоне уже существующих примерно пяти-шести вполне работоспособных классификаций, удовлетворявших самого требователь-

ного практика. Практическая значимость разделения рака грудной железы (РГЖ) на люминальные типы A и B, базальноподобный и Her2/new позитивный раки оставалась понятной в большей степени лишь узкому кругу онкологов-химиотерапевтов. Для хирургов-маммологов, напротив, было понятнее использовать гистологический термин «комедокарцинома», что отражало большую биоагрессивность конкретного рака.

Цель исследования – изучение корреляции выживаемости онкологических больных с экспрессией некоторых онкобелков VEGFR, p53, Her2 и пролиферативного индекса Ki-67.

Материал и методы

Всего в исследование, проведённое на базе абдоминального онкохирургического отделения Одесского областного онкологического диспансера, включен 221 больной, оперированный по поводу РЖ в период 2007–2013 гг. Исследование было ретроспективным, одноцентровым, нерандомизированным, включало только радикально или условно-радикально прооперированных больных. Средний возраст больных – $(60,88 \pm 10,5)$ лет; мужчин было 180, женщин – 41. Всего выполнено 143 гастрэктомии и 78 дистальных субтотальных резекций. Гастрэктомии выполнены по методике Бондаря с формированием терминолатерального петлевого муфтообразного позадиободочного эзофагоеюноанастомоза с межкисечным соустьем по Брауну. Дистальные субтотальные резекции заканчивались в большинстве случаев формированием позадиободочного гастроэнтероанастомоза по способу Бильрот-II в модификации Гофмейстера-Финстерера. Летальность составила 1,2%, операбельность 84%. Результаты анализа выживаемости больных данной группы по стадиям заболевания и виду операции представлены в табл. 1.

Снимок выполненной парааортальной лимфаденэктомии и забрюшинной перитонеоэктомии приведен на рис. 1.

На рис. 2 показан компонент мультиорганный резекции – общий вид резецированной правой доли печени. Резекция выполнена с применением радиочастотной термоабляции с помощью специализированного электрода для резекции печени, изобретённого Наги Хабиб из лондонского Hammersmith Center.

Продолжительность жизни, измеренная в месяцах, в зависимости от стадии заболевания и вида операции (7-й пересмотр классификации TNM) представлена в табл. 2.

Таблиця 1. Влияние объёма лимфодиссекции на продолжительность жизни в зависимости от стадии заболевания

Стадия заболевания	Вид диссекции	Средняя продолжительность жизни, мес	p
1B	*DП+	20,5±8,4	0,25
	DП	19,6±7,5	
	DI	13,3±10,64	
2	DП+	48,0±7,5	0,00003
	DП	20,5±12,6	
	DI	25,7±12,6	
1B	DП+	28,5±5,9	0,01
	DП	23,6±5,9	
	DI	15,3±5,9	
3B	DП+	–	0,21
	DП	13,0±11,1	
	DI	22,7±11,1	
4	DП+	21,4±6,0	0,59
	DП	17,3±6,0	
	DI	18,3±6,0	

Примечание. * DП+, согласно современной японской литературе по данному вопросу, означает выполнение DП-диссекции с одномоментной парааортальной лимфаденэктомией.

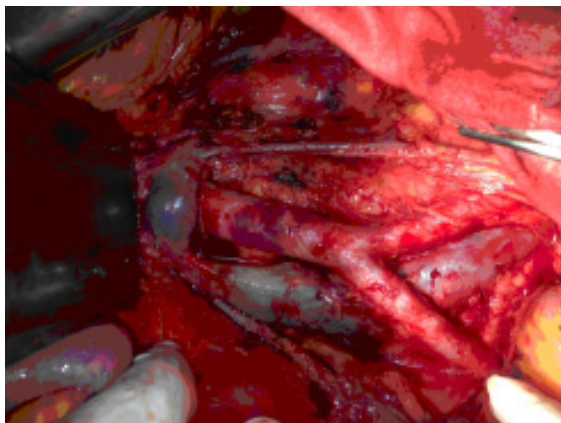


Рис. 1. Парааортальная лимфаденэктомия и забрюшинная перитонеоэктомия

Общая характеристика выполненных больным мультиорганных вмешательств следующая. Внутривенное распространение на пищевод зафиксировано у 31 (14,03%) больного, что потребовало резекции поддиафрагмального и в ряде случаев внутридиафрагмального сегментов пищевода. В 3 случаях выполнена операция Осавы–Гарлока с резекцией внутридиафрагмального сегмента пищевода (13,58%), в 8 случаях – резекция поддиафрагмального сегмента по Савиных (3,62%), распространение на двенадцатиперстную кишку – у 2 (0,91%) больных, и классифицировалось оно морфологом по наибольшей глубине инвазии. Резекции хвоста поджелудочной железы выполнены у 44 больных (19,91%), из них истинное гистологическое прорастание в поджелудочную железу установлено у 5 больных (2,26%), атипичные



Рис. 2. Резецированная правая доля печени

резекции печени – у 9 (4,07%), анатомические резекции – у 3 больных (1,36%). Спленэктомия выполнена в 153 случаях (69,23%), наиболее часто – по принципиальным соображениям, как компонент лимфодиссекции D1+ и выше. В 5 случаях отмечалось метастатическое поражение капсулы селезенки (2,26%). В 2 случаях выполнена диссекция ворот селезенки как компонент спленосохраняющей операции (0,91%).

Жизнь конкретного онкологического больного – это далеко не только стадия, вид и степень прорастания в соседние структуры. В ближайшую группу определителей прогноза должны быть обязательно включены возраст больного, объём опухоли (читай численность колонии клеток, чего вообще не учитывает TNM), степень генной «подконтрольности» клеточного цикла (выраженность им-

Таблица 2. Продолжительность жизни в зависимости от стадии заболевания и вида операции

Стадия заболевания	Вид операции	Средняя в группе продолжительность жизни, мес	Продолжительность жизни в зависимости от вида лечения, мес
IA	Расширенные/МВР	48	Нет данных
	ДП лимфодиссекции		48
	Стандартные		Нет данных
IB	Расширенные/МВР	23,5	24,7
	ДП лимфодиссекции		21,8
	Стандартные		24
II	Расширенные/МВР	34,1	48
	ДП лимфодиссекции		20,3
	Стандартные		34
IIIA	Расширенные/МВР	26,2	34,5
	ДП лимфодиссекции		28,5
	Стандартные		15,6
IIIB	Расширенные/МВР	27,5	Нет данных
	ДП лимфодиссекции		15
	Стандартные		40
IV	Расширенные/МВР	20,75	22,3
	ДП лимфодиссекции		20,4
	Стандартные		21,1

Примечание. *МВР – мультиорганная (мультивисцеральная) резекция/гастрэктомия, означает, что резецировано/удалено 3 и более органа.

муногистохимической экспрессии онкобелка TP53), факторы выраженности неангиогенеза VEGFR (табл. 3) [4–8]. Потому само по себе наличие мысли и стремления спрогнозировать дальнейшую жизнь не должно восприниматься как средневековое суеверие.

VEGF-D может быть использован как фактор прогноза, и его высокая экспрессия связана с худшими показателями общей выживаемости больных. Таким образом, наряду с третьим иммуногистохимическим маркером p53 (о нём, точнее о его белке TP53, написано вы-

Таблица 3. Границы между экспрессией онкобелков, установленные для формирования равнозначных по численности групп больных

Прочтение маркера	TP53	VEGFR-C	Ki-67	Her2/new
Положительное	11–100%	++	21–100%	+
		+		++
		–		+++
Отрицательное	0–10%	+	0–20%	–
		–		

Особенностью «прочтения» маркера Her2/new при РЖ является определение его как «положительный» даже при экспрессии «+» соответствующего онкобелка – Sheffield Brandon et al. [9].

Terashima et al. [10] установили, что Her2-позитивный РЖ имеет лучшие показатели безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с Her2-негативным. J. Y. Kim et al. [11] путём изучения выживаемости по Cox при различной экспрессии маркеров (VEGFR, VEGF, VEGF-D, VEGFR-2, VEGFR-3, TGF- α , TGF- β 1 and TGF- β RII) установили, что

ше), все они могут быть использованы и как факторы течения и прогноза заболевания и как факторы индивидуализации терапии. Сочетание данных видов маркеров имеет потенциал типирования молекулярных (эпигенетических) форм РЖ, подобно тому, как иммуногистохимические маркеры РМЖ помогают эпигенетически типировать РГЖ. А типирование РЖ откроет путь к индивидуализации/персонализации хирургического лечения.

Результаты

Интересные результаты показало сочетание двух и более иммуногистохимических

маркёров на выборке из 221 больного. Поскольку конечной целью было формирование групп с независимой выживаемостью, отобрали группы сочетающихся маркёров, например, Her2/new+ и p53+, так как они имели наилучшие способности к этому. Это было первым шагом к составлению мозаик генетических типов РЖ. Генетические типы РЖ имеют высочайший потенциал создания групп больных с отличающейся выживаемо-

стью, то есть статистически независимых объектов.

Влияние положительной экспрессии двух онкобелков (Her2/new(+) и p53(+)) на выживаемость различающихся по виду произведённой операции (индивидуализованных) хирургических групп с РЖ показано на рис. 3.

Соответствующее графикам, приведенным на рис. 3, процентное значение выживаемости показано в табл. 4. Площадь под кривой

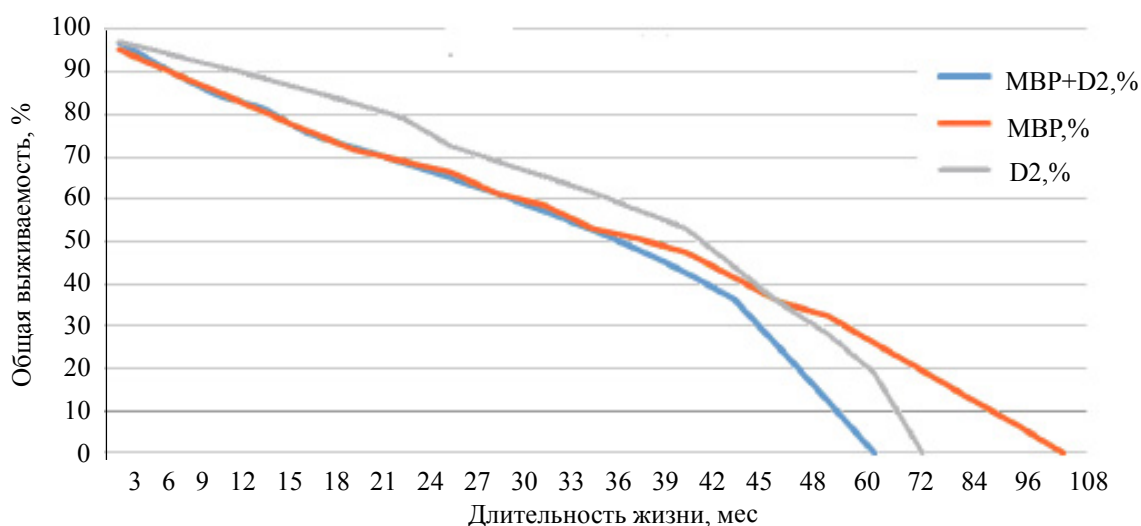


Рис. 3. Влияние положительной экспрессии онкобелков Her2/new(+) и p53(+) на выживаемость различающихся по виду произведённой операции хирургических групп с РЖ

Таблица 4. Длительность жизни при различных операциях

Длительность жизни, мес	MBP+D2, %	MBP, %	D2, %
3	96,97	95,24	97,30
6	90,91	90,48	94,52
9	84,85	85,72	91,65
12	81,71	80,96	88,70
15	75,43	76,20	85,64
18	72,15	71,44	82,47
21	68,71	68,97	79,17
24	65,10	66,42	72,57
27	61,27	61,31	69,12
30	57,18	58,65	65,48
33	52,78	53,32	61,63
36	47,99	50,51	57,52
39	42,65	47,54	53,10
42	36,56	41,61	44,27
45	24,51	35,67	35,45
48	12,58	32,43	28,36
60	0	25,97	18,91
72		19,51	0
84		13,08	
96		6,72	
108		0	
Площадь под кривой выживаемости S, ед.	19760,73	26505,99	24878,1
Кол-во пациентов	8	35	5

выживаемости (S) отражает произведение годы/пациенты (месяцы x численность больных) и является более значимым показателем, чем просто большая длительность жизни. Те результаты, которые являлись показательными для дальнейших исследований в этой области (кривая 2), в табл. 4 выделены.

На рис. 4 показана выживаемость больных РЖ с VEGFR-p53-Her2+Ki-67- и VEGFR-p53+Her2+Ki-67+, $p=0,017195$. Вычисления выполнены с помощью математических мощностей онлайн калькуляторов (сайт <http://statpages.info/>).

Наихудший прогноз выживаемости составил так называемый «тройной негативный» РЖ по аналогии с подобной формой РГЖ. Он характеризовался отсутствием проявлений неоангиогенеза, экспрессии белка TP53, а также отсутствием в анализируемых микропрепаратах реакции на иммуногистохимические красители белка c-erbB2 (рис. 5) [12–18].

Интересной особенностью, выявленной в процессе анализа комбинаций маркёров, ока-

залось сочетание VEGFR-p53-Her2+Ki-67+. Все его составляющие являлись высококодифференцированными формами, без прорастания в соседние структуры, экзофитного характера роста, без признаков агрессивного роста, то есть принятые как локальные формы, перспективные в плане отдалённой выживаемости даже в локорегионарной стадии. Но общая выживаемость в этой группе будет низкой (рис. 6). Это гистологически «хорошие» раки с «плохой» ИГХ и, соответственно, прогнозом.

Кумулятивная оценка влияния критериев G, V, R, Nev на выживаемость больных, независимо от стадии и метода диссекции, приведена в табл. 5.

График влияния комбинированных и мультиорганных резекций на выживаемость больных с сочетанием маркёров VEGFR-p53+Her2-Ki-67+ приведён на рис. 6. Группа названа «группой 100-го месяца».

Определена группа, где выполнение мультиорганных резекций повлияло на выживаемость

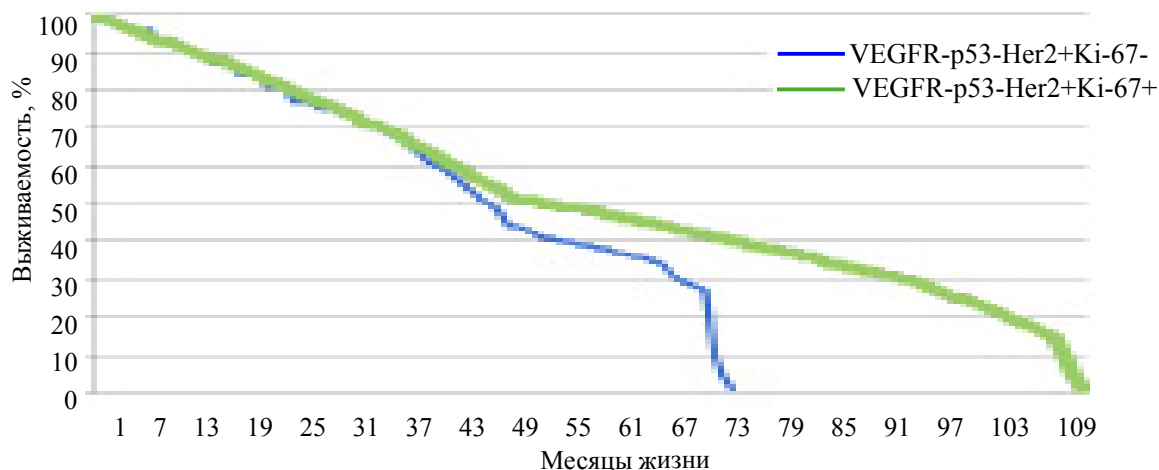


Рис. 4. Выживаемость больных раком желудка в зависимости от вида экспрессии маркёра

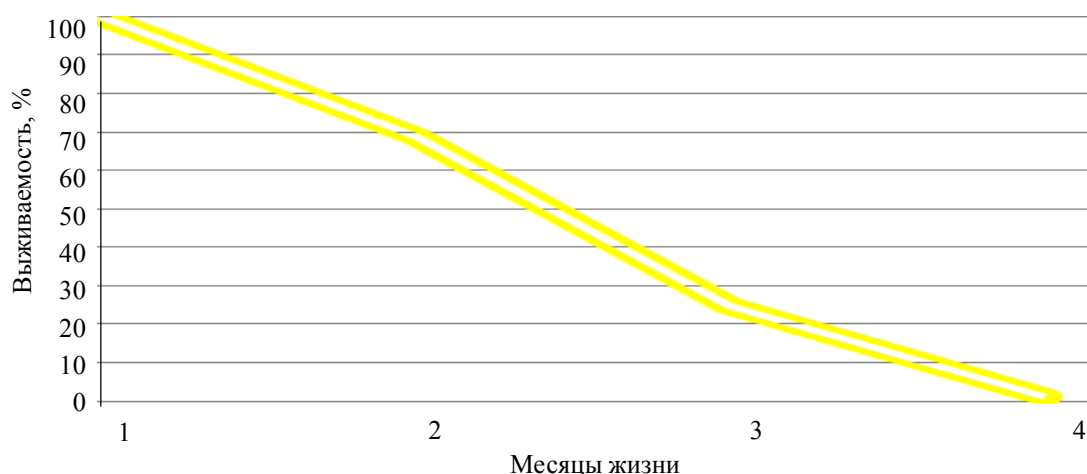


Рис. 5. Выживаемость так называемого тройного негативного рака желудка VEGFR-p53-Her2

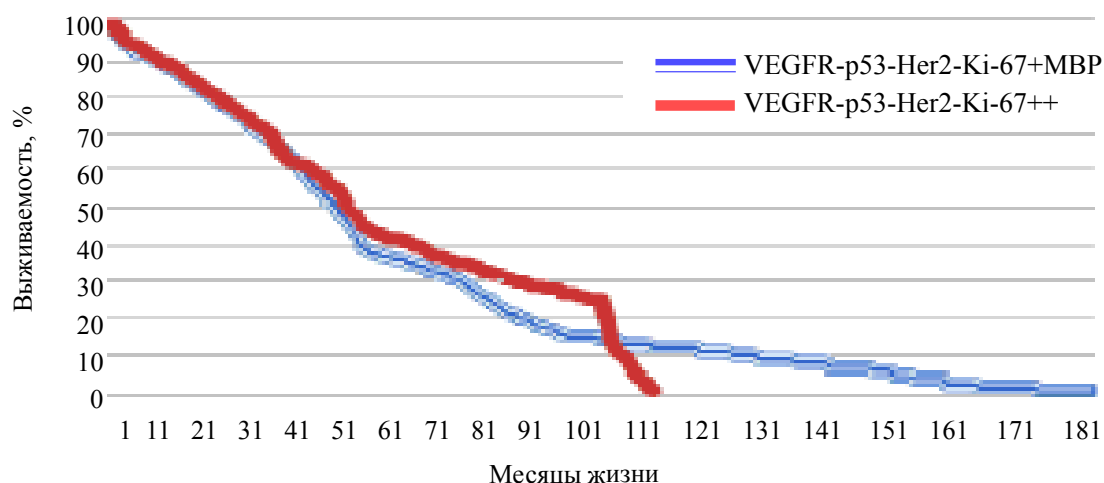


Рис. 6. Влияние выполнения мультиорганных резекций в группе VEGFR-p53-Her2-Ki-67+ на выживаемость

Таблица 5. Кумулятивная оценка влияния критериев G, V, R, Nev на выживаемость больных независимо от стадии и метода диссекции, мес

Критерий	Средняя длительность наблюдения, мес	p
G		
G ₁ /G ₂	23,8±6,3	0,079
G ₃ /G ₄	15,9±6,3	
V		
V ₀	23,6±5,6	0,25
V ₁	19,2±5,6	
R		
R ₀	24,7±7,1	0,0075
R ₁	10,6±7,1	
Nev		
Nev ₀	24,6±6,0	0,0092
Nev ₁	12,9±6,0	

мость больных РЖ в поздние сроки наблюдения – после 100-го месяца. Главной, критической особенностью этой группы было отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы даже при наличии опухоли T4. Почему в этой группе были более эффективны комбинированные, а не, скажем, расширенные операции, для нас остаётся загадкой.

Выживаемость больных РЖ является тем критерием, который позволяет правильно оценить эффективность того или иного лечебного воздействия, диагностического критерия и сравнить методы диагностики и лечения между собой. Выживаемость является интегративным показателем, суммирующим продолжительность жизни больных в группе в целях вычисления среднего значения.

Интересной деталью проведённых наблюдений является варьирование понятия «степень злокачественности» или «степень биологической агрессивности» в зависимости от со-

четания иммуногистохимических маркёров. Это трудно назвать стадированием, так как из-за малых размеров группы мы не могли выделить 3–4 группы в каждом из VEGFR, p53, Her2, Ki-67 видов. Поэтому выживаемость той или иной группы воспринималась как «главный арбитр» агрессивности рака, делая его либо более «злокачественным» либо, наоборот, более торпидным и «доброкачественным».

График, отражающий возможности белковых маркёров создавать группы с разной выживаемостью, приведён на рис. 7.

Группа 100-го месяца (синий цвет) VEGFR-p53+Her2-Ki-67+ может быть названа группой «плохой иммуногистохимии» из-за высокого пролиферативного потенциала Ki-67 [19], но относительно благоприятного прогноза.

На рис. 8 представлен график влияния ДП лимфодиссекций и мультиорганных резекций на выживаемость больных с сочетанием маркёров VEGFR-p53+Her2-Ki-67+. Эта груп-

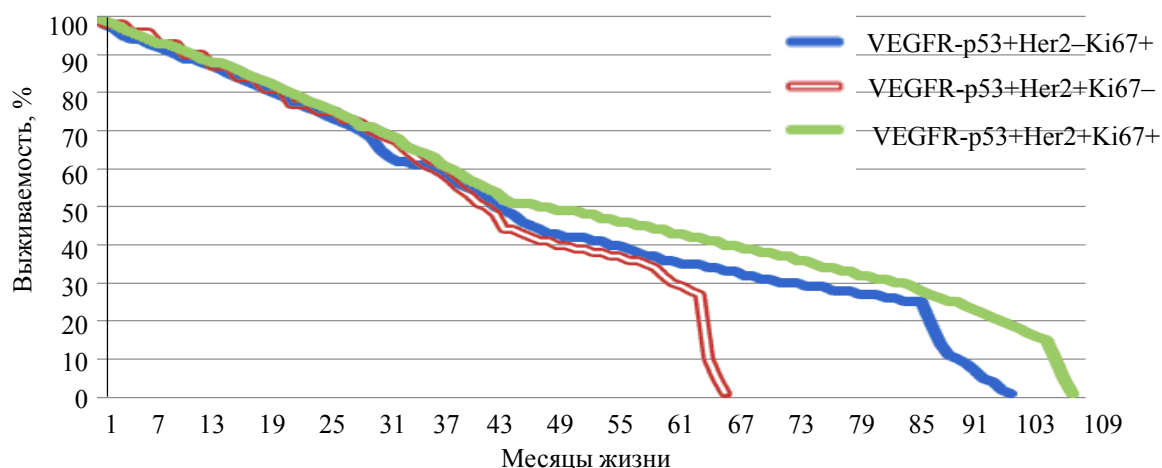


Рис. 7. Группы различающейся выживаемости. Демонстрируются возможности сочетания белковых маркёров создавать группы с разной выживаемостью (своего рода стадирование)

па названа группой «100-го месяца» (общая выживаемость группы – зеленый цвет).

Когда нами анализировалась вся группа больных РЖ (n=221), графики выживаемости больных с опухолями антрального отдела желудка, тела и кардии сливались. Хорошо было

ражённые лимфоузлы, размер опухоли, степень злокачественности G и биоагрессивности p53 [20, 13].

На рис. 10 продемонстрировано влияние экспрессии онкобелка TP53 на выживаемость радикально прооперированных в Одесском

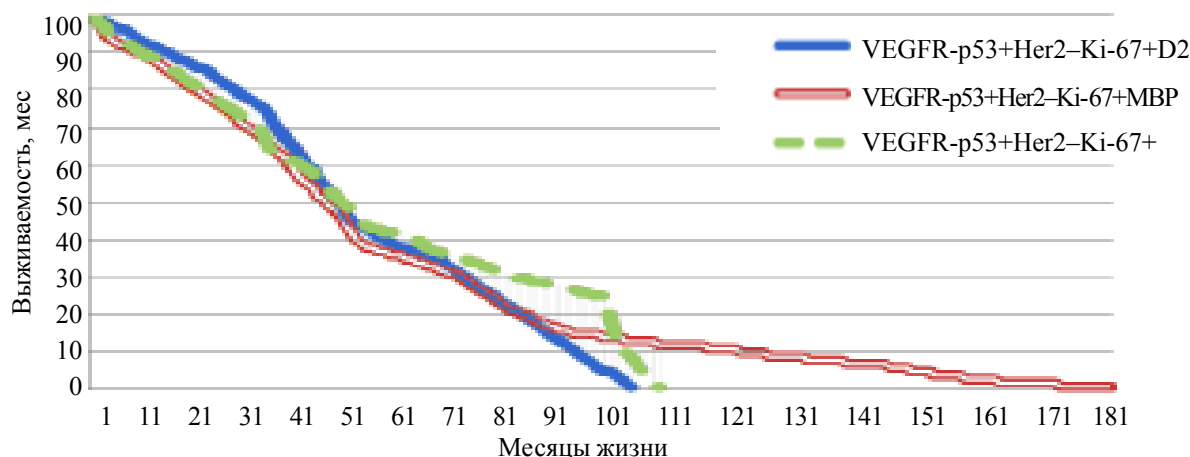


Рис. 8. Влияние вида операции на группу плохой иммуногистохимии при микросателлитно-нестабильных РЖ

видно, что существует такая система координат (VEGFR-p53+Her2-Ki-67+), где «антральные желудки» живут дольше, чем традиционно более «плохие», в плане отдалённой выживаемости больных, прооперированных по поводу злокачественных эпителиальных опухолей тела и кардии.

Влияние локализации опухоли в желудке на выживаемость в группе больных VEGFR-p53+Her2-Ki-67+ показано на рис. 9.

Приведённые статистические данные могут быть использованы хирургами и химиотерапевтами для персонализации химиотерапевтического (Her2/new, VEGFR) и индивидуализации хирургического методов лечения РЖ: инвазия в стенку, возраст больного, по-

областном онкологическом диспансере» больных РЖ. Зеленая и голубая кривые отражают данную ситуацию.

Влияние высокого пролиферативного индекса Ki-67 в данных группах больных (зеленая и голубая кривые выживаемости) нивелировано влиянием экспрессии p53.

Сочетание онкобелка VEGFR и опухолевых эмболов в просвете микроскопических сосудов лимфатического (гистологически выглядят как щели), артериального (есть гладкомышечный компонент в стенке) и венозного типов ухудшало выживаемость больных (рис. 11).

Трудно сказать, почему при наличии белка неоангиогенеза в самой опухоли РЖ не всегда проявлял тропность к распространению по

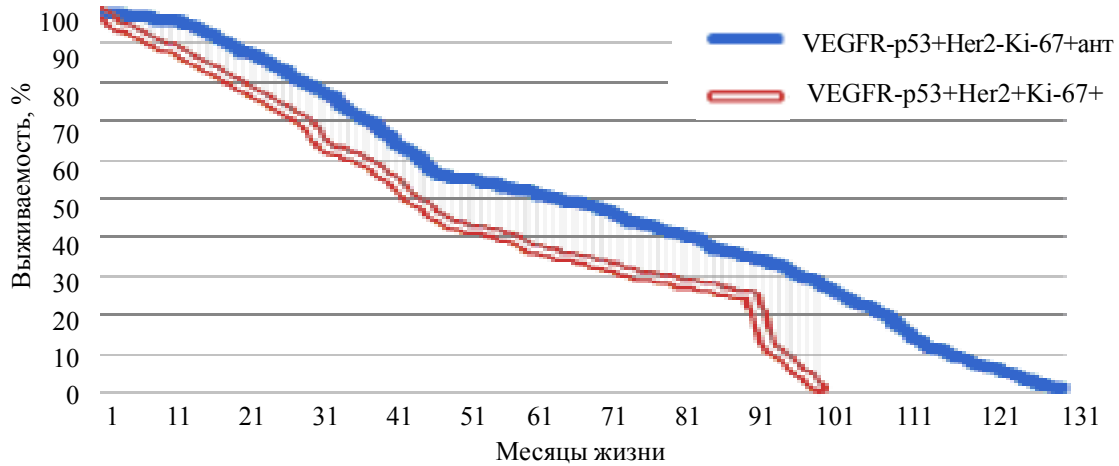


Рис. 9. Влияние локализации опухоли в желудке при «-+» фенотипе на выживаемость больных

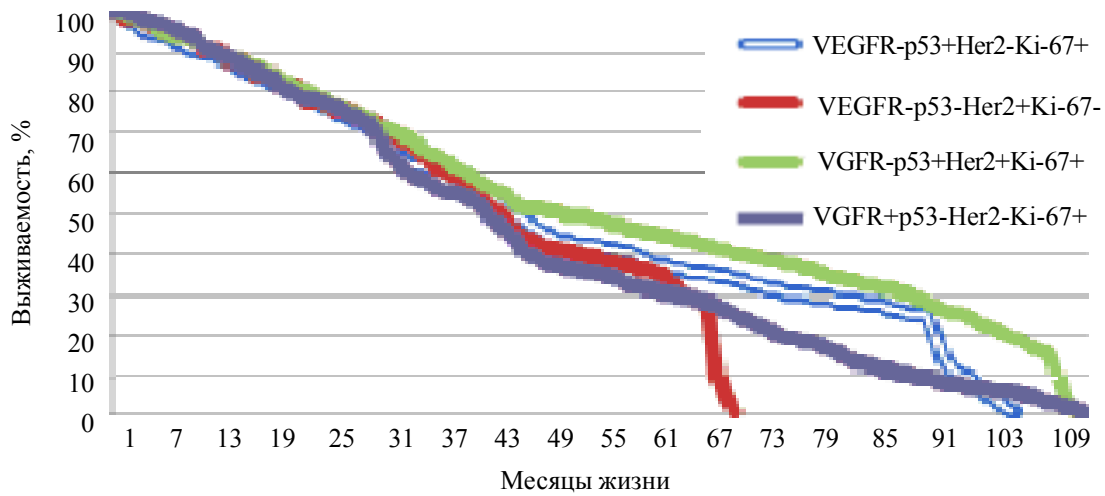


Рис. 10. Кривые выживаемости, демонстрирующие, что больные с экспрессией p53 жили дольше, несмотря на высокий пролиферативный индекс, в отдалённые сроки наблюдения с ними конкурировала группа с положительным неоангиогенезом

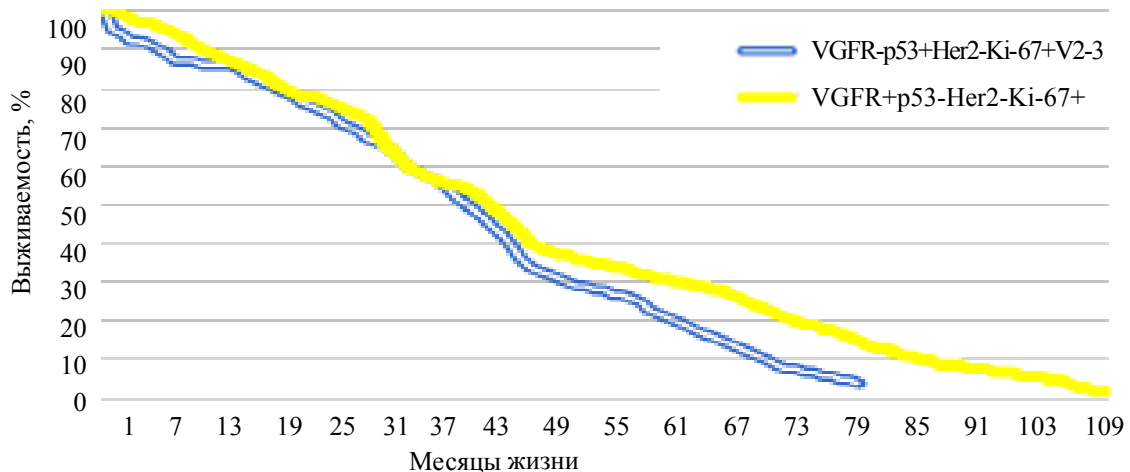


Рис. 11. Корреляция белка неоангиогенеза и наличия внутрисосудистого опухолевого компонента

микроскопическим сосудам (не всегда прорастал ими в достаточной степени даже в стадии T4, больных в этой стадии было 5). Видимо,

в данном случае имели значение высокий пролиферативный индекс, низкие индексы p53 и CD 340.

Степень сосудистой (v – венозной и ly – лимфатической) вовлечённости классифицировали по JRS GC [3]:

v0, ly0 – нет сосудистой инвазии;

v1, ly1 – минимальная сосудистая инвазия;

v2, ly2 – умеренная сосудистая инвазия;

v3, ly3 – выраженная (тяжёлая) сосудистая инвазия.

Таким образом, удаётся отследить влияние различных онкобелков на биологическую склонность опухоли вовлекаться в собственное микрососудистое окружение, создавать новые сосуды, проникать в них, создавать опухолевые эмболы и циркулирующие опухолевые комплексы. Фактически на рис. 12 виден один из таких мигрирующих комплексов.

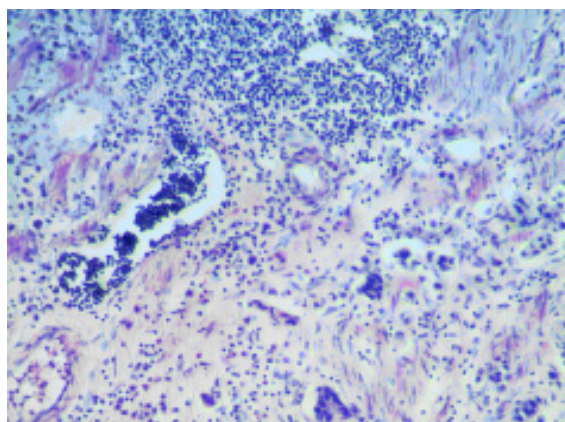


Рис. 12. Микрофотография опухолевого экстравазата в просвете сосуда мышечного типа (видна гладкая мускулатура) в левой средней части микроскопической картины

Исследована корреляция гистологических и иммуногистохимических маркёров прогноза при РЖ: опухолевые эмболы и инвазия в кровеносные микрососуды (см. табл. 6), а также корреляция между различной степенью выраженности вовлечения сосудов опухоли и экспрессией различных иммуногистохимических маркёров.

Обсуждение

Выживаемость является тем самым главным показателем, свидетельствующим о значимости и эффективности лечебного воздействия или диагностического критерия. Качество жизни, каким бы прекрасным оно ни было и как бы совершенно ни было измерено с помощью опросников, никогда не перевесит значимости для больного и его врача Времени Жизни. И как бы ни был совершен опросник, время, измеренное в секундах, минутах, часах, днях, неделях, месяцах, годах жизни, всегда будет более объективным критерием и как физико-математический параметр и как

неизмеримо более всего заслуживающий доверия свидетель эффективности терапии.

Что же может повлиять на выживаемость и продолжительность жизни при РЖ?

1. *Раннее или же, наоборот, позднее обращение больных.* Так как мы не знаем в точности, когда началась болезнь, в действие вступает другой объективный критерий, позволяющий онкологу измерить «продолжительность онкозаболевания» по степени распространённости опухолевого процесса. В самом TNM как бы скрыты «биологические часы» опухоли, отсчитавшие, как долго существует заболевание. Свообразными «годами» здесь выступают стадии, ведь общепринятой концепцией является понимание, что в случае распространённой солидной опухоли (IV стадия) пациент болен уже около четырёх лет. «Месяцами» выступают индексы TNM классификации, «неделями» – уточняющие индексы «а», «b», иногда «с» литер T, N и M, например, в VII пересмотре классификации T1a или T4b. Сравнение условное, но общепринятой концепцией считается развитие солидной злокачественной опухоли от времени одной клетки до IV стадии за 4–6 лет.

2. *Вид выполненной операции,* куда входит её радикальность, соблюдение онкологических принципов при выполнении, правильный выбор объёма удаляемых тканей (например, гастрэктомия при низкодифференцированном раке антрального отдела желудка); объём лимфодиссекции, как соблюдение принципа зональности, сопутствующих резекций смежных органов – принципа футлярности; радикальности удаления отдалённых метастазов, включая выполнение, например, перитонеоэктомию; соблюдение принципов антибластики, например, путём выполнения одномоментной или отсроченной внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии; соблюдение абластики.

3. *Вид выполненного другого специального лечения:* для РЖ, согласно стандартам лечения, таковыми являются курсы адьювантной химиотерапии, таргетной терапии и др.

4. *Биология опухоли,* куда входит наша возможность максимально более полной описательной характеристики опухоли и удалённых «дочерних» опухолей, будь-то в лимфатических узлах или в самостоятельных органах человеческого тела.

Сегодня нам доступны несколько уровней описания свойств самой опухоли, часть которых выполняется рутинно цито- и гистоло-

Таблица 6. Корреляция гистологических и иммуногистохимических маркёров прогноза при РЖ, корреляция между различной степенью выраженности вовлечения сосудов опухоли и экспрессией различных иммуногистохимических маркёров

Критерий	p53		VEGFR-3		Ki-67		Her2/new	
	+	-	+	-	+	-	+	-
V0	52	9	67	0	88	0	13	57
V1	9	8	0	27	0	13	0	24
V2	20	41	14	26	50	12	12	46
V3	31	18	0	54	12	13	13	23
Σ	112	76	81	107	150	38	38	150
p	p<0,0001		p<0,0001		p<0,0001		p=0,711	
	n	CI 95%	n	CI 95%	n	CI 95%	n	CI 95%
OR	6,452	2,776 15,411	512,071	66,910 10719,582	53,935	7,619 1084,591	0,848	0,376 1,899
Чувствит.	0,464	0,4098 0,503	0,827	0,774 0,839	0,587	0,560 0,587	0,342	0,209 0,496
Специф.	0,882	0,800 0,938	0,991	0,951 1,000	1,000	0,893 1,000	0,620	0,586 0,659
PPV	0,852	0,751 0,923	0,985	0,922 0,999	1,000	0,954 1,000	0,186	0,114 0,269
NPV	0,528	0,479 0,562	0,884	0,849 0,892	0,380	0,339 0,380	0,788	0,745 0,838
PLR	3,921	2,049 8,164	89,333	15,867 1728,203	22,88	3,935 442,038	0,900	0,506 1,453
NLR	0,608	0,530 0,738	0,174	0,161 0,237	0,424	0,408 0,516	1,061	0,765 1,348

Примечание. OR – odds ratio; PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value; PLR – positive likelihood ratio; NLR – negative likelihood ratio.

гически, а часть требует внимания с точки зрения выполнения иммуногистохимического и молекулярного тестирования и картирования. В работе использованы четыре уровня картирования удалённых опухолей:

1-й – рутинный гистологический, соответствующий 3-му изданию JGCA: локализация опухоли в желудке; макроскопический тип; глубина инвазии стенки; гистологический тип; вид инфильтрации (α , β и γ); поражение регионарных лимфатических узлов по количеству и группам японской классификации; наличие резидуальной остаточной опухолевой болезни, в том числе рост в проксимальном и дистальном крае резекции; исследование степени дифференцировки опухоли; исследование перитонеальных метастазов, включая индекс перитонеального канцероматоза; исследование инвазии в сосуды лимфатического типа (щели) и микровенулы;

2-й – специальный гистологический, включающий исследование периневрального опухолевого роста, опухолевых эмболов в микрососудах опухолевого окружения;

3-й – иммуногистохимических опухолевых маркёров-онкобелков – факторов прогноза p53, Ki-67, VEGFR-C, erbB2 (Her2/new) по отдельности: группы с положительной/отрицательной экспрессией;

4-й – соответствующий определённым генетическим вариантам РЖ: генетически стабильному, Эпштейна–Барр-зависимому, ми-

кросателлитно-нестабильному, хромосомно-нестабильному; ранжирование здесь было осуществлено в том числе с учётом «любви» генетических типов к определённому анатомическому отделу желудка; например, Эпштейна–Барр-зависимому и микросателлитно-нестабильному, иначе называемым некардиальными раками, генетически стабильному – диффузному, хромосомно-нестабильному – проксимальному РЖ.

Конечно же, «главным арбитром» по приложению этих маркёров к какому-нибудь методу лечения является их способность «поднимать», «опускать» и всячески «двигать» кривые выживаемости больных РЖ. То есть, если маркёр мог нам подсказать, что данный вид лечения в каком-то случае перспективнее, он считался эффективным даже в том случае, если дальнейшая его применимость в клинике онкохирургии была сомнительной.

Интересной была мысль использования для определения достоверности отличий между кривыми выживаемости не только чисто числовых (критерий p, критерий отношения шансов OR), но и визуально-числовых критериев. Примером такого подхода является измерение разностей площадей под кривыми выживаемости. Приведены некоторые средние значения продолжительности жизни группы больных без учета её численности. Площадь же под кривой означает произведение продолжительностей жизни больных на их

численность, что, на наш взгляд, более полно отражает степень влияния метода лечения на группу.

Выводы

1. В связи с высокой информированностью больных и их родственников, растущей зависимостью медицинского сообщества от тотальной доступности медицинской информации мы считаем необходимым создать более чёткие градации зависимостей выживаемости больных раком от различных клинико-морфологических ситуаций.

2. Имеющийся математический, аппаратный и программный вычислительный инструментарий становится всё более доступен практикующему врачу, не имеющему специального математического образования.

3. Полученные результаты всегда будут носить исключительно консультативный,

справочный, рекомендательный характер, так как человеческая жизнь не может быть измерена с помощью самой сложной математики и лежит вне пределов естественных вычислений.

4. Персонализация/индивидуализация схем лечения рака желудка должна содержать в себе некие математические алгоритмы со многими переменными для обоснования медико-социального обеспечения, доступные как узкому медицинскому, так и широкому публичному сообществу.

5. В настоящей работе сделана попытка ответить на главные вопросы, задаваемые пациентами и их родственниками, и пролить свет на имеющиеся возможности создания подобных систем точного наукометрического анализа переменных и для других тяжёлых заболеваний.

References

1. Cidon E.U., Ellis S.G., Inam Y. et al. (2013). Molecular targeted agents for gastric cancer: a step forward towards personalized therapy. *Cancers (Basel)*. 5 (1): 64–91. doi: 10.3390/cancers5010064.
2. Jong Gwang Kim (2013). Molecular targeted therapy for advanced gastric cancer. *Korean. J. Intern. Med.* Mar; 28 (2): 149–155. PMID: PMC3604602.
3. Japanese Classification of Gastric Carcinoma – 2nd English Edition – Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* (1998) 1: 10–24.
4. Chen T., Xu X.Y., Zhou P.H. (2016). Emerging molecular classifications and therapeutic implications for gastric cancer. *Chin. J. Cancer.* May 27; 35 (1): 49. doi: 10.1186/s40880-016-0111-5. Review. PMID:27233623.
5. Weiguo Cao, Rong Fan, Weiping Yang, Yunlin Wu (2014). VEGF-C expression is associated with the poor survival in gastric cancer tissue. *Tumor Biology.* April; 35 (4): 3377–3383.
6. Zhang W. (2014). TCGA divides gastric cancer into four molecular subtypes: implications for individualized therapeutics. *Chin. J. Cancer.* 33 (10): 469–470.
7. Murphy G., Pfeiffer R., Camargo M.C., Rabkin C.S. (2009). Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology.* 137 (3), 824–833.
8. Burke A.P., Yen T.S., Shekitka K.M., Sobin L.H. (1990). Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod. Pathol.* 3 (3): 377–380.
9. Sheffield Brandon, Garratt J., Kalloger S.E. et al. (2014). HER2/neu testing in gastric cancer by immunohistochemistry: assessment of interlaboratory variation. *Arch Pathol Lab Med.* Nov; 138 (11): 1495–1502. doi: 10.5858/arpa.2013-0604-OA.
10. Terashima M., Kitada K., Ochiai A. et al. (2012). ACTS-GC Group. Impact of expression of human epidermal growth factor receptors EGFR and ERBB2 on survival in stage II/III gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 18: 5992–6000. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1318. [PubMed] [Cross Ref]
11. Kim J.Y., Jeon T.J., Bae B.N. et al. (2013). The prognostic significance of growth factors and growth factor receptors in gastric adenocarcinoma. *APMIS.* 121: 95–104. doi: 10.1111/j.1600-0463.2012.02942.x. [PubMed][Cross Ref].
12. Kanayama K., Imai H., Yoneda M. et al. (2016). Significant intratumoral heterogeneity of human epidermal growth factor receptor 2 status in gastric cancer: A comparative study of immunohistochemistry, FISH, and dual-color in situ hybridization. *Cancer Sci.* Apr; 107 (4): 536–542. doi: 10.1111/cas.12886. Epub 2016 Feb 19. PMID:26752196.
13. Stahl P., Seeschaaf C., Lebok P. et al. (2015). Heterogeneity of amplification of HER2, EGFR, CCND1 and MYC in gastric cancer. *BMC Gastroenterol.* 15: 7. doi: 10.1186/s12876-015-0231-4.

14. Julian Ananiev, Maya Gulubova, Irena Manolova, Georgi Tchernev (2011). Prognostic significance of HER2/neu expression in gastric cancer. Article (PDF Available) in Wiener klinische Wochenschrift 123 (13–14): 450–454, July.
15. Jan Trost Jorgensen, Maria Hersom (2012). HER2 as a prognostic marker in gastric cancer. A systematic analysis of data from the literature. J Cancer. 3: 137–144. doi:10.7150/jca.4090.
16. Gravalos C., Jimeno A. (2008). Her2 in Gastric Cancer: A New Prognostic Factor and a Novel Therapeutic Target. Ann Oncol. 19 (9): 1523–1529.
17. Josef Ruschoff, Wedad Hanna, Michael Bilous et al. (2012). Her2 testing in gastric cancer: a practical approach. Modern Pathology. 25: 637–650.
18. Sheffield B.S.1, Garratt J., Kalloger S.E. et al. (2014). HER2/neu testing in gastric cancer by immunohistochemistry: assessment of interlaboratory variation. Arch. Pathol. Lab. Med. Nov; 138 (11): 1495–1502. doi: 10.5858/arpa.2013-0604-OA.
19. Huang G., Chen S., Wang D. et al. (2016). High Ki67 Expression has Prognostic Value in Surgically-Resected T3 Gastric Adenocarcinoma. Clin. Lab. 62 (1–2): 141–153. PMID:27012044.
20. Amato M., Perrone G., Righi D. et al. (2016). Her2 Status in Gastric Cancer: Comparison between Primary and Distant Metastatic Disease. Pathol Oncol Res. Jun 30. PMID:27363700.
21. Kawata S., Yashima K., Yamamoto S. et al. (2015). AID (activation-induced cytidine deaminase), p53 and MLH1 expression in early gastric neoplasms and the correlation with the background mucosa. Oncol. Lett. Aug; 10 (2): 737–743.

S.I. Киркилевський, В.Г. Дубініна, О.В. Лук'янчук, А.Г. Лурін, А.О. Машуков, О.А. Біленко, О.М. Згура, Д.М. Осадчий, С.В. Мерлич, Д.В. Раціборський, В.Є. Максимовський, І.В. Шилін
ФАКТОРИ ПЕРСОНІФІКАЦІЇ ПРОГРАМ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА

Виконано аналіз молекулярних і морфологічних факторів, що вплинули на виживаність хворих на рак шлунка (n = 221). Проаналізовано виживання цієї групи хворих на основі вивчення молекулярних маркерів VEGFR, p53, Her2, Ki-67. Позначена роль у виживаності хворих таких морфологічних чинників, як ступінь диференціювання первинної пухлини шлунка, наявність мікроскопічної інвазії в пухлинні перинеурій і мікроциркуляторне русло, ступінь проростання товщі стінки шлунка, кількість регіонарних лімфатичних вузлів, у яких знайдені метастази, площа пухлини, яка вимірюється морфологом після видалення препарату, і деяких інших. В якості арбітра виступають як криві виживаності, розрахованої за методикою Девіда Роксбі Кокса, простий час життя, вимірний в місяцях, а також площі під кривими виживаності.

Ключові слова: рак шлунка, лімфодисекції, мультиорганні резекції, імуногістохімія, генетична класифікація.

S.I. Kirkilevskiy, V.G. Dubinina, O.V. Lukyanchuk, A.G. Lurin, A.A. Mashukov, A.A. Bilenko, A.N. Zgura, D.N. Osadchiy, S.V. Merlich, D.V. Ratsiborskiy, V.E. Maksimovskiy, I.V. Shilin
FACTORS OF PERSONIFICATION PROGRAMS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL CANCER

In this work, the authors resort to an analysis of the molecular and morphological factors that have affected the survival of patients with gastric cancer (n = 221). The survival of this group of patients was analyzed on the basis of the study of molecular markers VEGFR, p53, Her2, Ki-67. The role in the survival of patients of such morphological factors as the degree of differentiation of the primary tumor of the stomach, the presence of microscopic invasion of tumor perineurium and microcirculatory bed, the degree of germination of the wall thickness of the stomach, the number of regional lymph nodes in which metastases are found, the tumor area measured by the morphologist after removal of the drug, and some others. As an arbiter, there are survival curves calculated using the David Roxby Cox technique, a simple life time measured in months, and areas under the survival curves.

Keywords: stomach cancer, lymphadenectomy, multiorgan resections, immunohistochemistry, genetic classification.

Надійшла 08.11.17

Контактная информация

Киркилевский Станислав Игоревич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-практическим отделом лечения опухолей грудной клетки Киевского национального института рака.

Дубинина Владлена Геннадиевна – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научно-педагогической работе Одесского национального медицинского университета.

Лукьянчук Олег Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент, главный врач КУ «Одесский областной онкологический диспансер».

Лурич Анатолий Григорьевич – заслуженный врач Украины, хирург-онколог высшей категории, заместитель главного врача КУ «Одесский областной онкологический диспансер».

Машуков Артем Алексеевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии № 4 с курсом онкологии Одесского национального медицинского университета, ординатор абдоминального отделения КУ «Одесский областной онкологический диспансер».

Адрес: Украина, 65055, г. Одесса, ул. Неждановой, 32.

Тел.: +380682560696.

E-mail: mashukster@gmail.com.

Биленко Александр Анатольевич – хирург-онколог высшей категории, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии № 4 с курсом онкологии Одесского национального медицинского университета.

Згура Александр Николаевич – хирург-онколог высшей категории, заслуженный врач Украины, заведующий отделением абдоминальной онкологии КУ «Одесский областной онкологический диспансер».

Осадчий Дмитрий Николаевич – врач высшей категории, кандидат медицинских наук, заведующий отделением клиники реконструктивной и пластической хирургии Одесского национального медицинского университета.

Мерлич Сергей Васильевич – врач высшей категории, кандидат медицинских наук, ординатор абдоминального хирургического отделения КУ «Одесский областной онкологический диспансер».

Рациборский Дмитрий Викторович – хирург-онколог первой категории отделения абдоминальной онкологии КУ «Одесский областной онкологический диспансер».

Максимовский Вячеслав Евгеньевич – врач высшей категории, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии №4 с курсом онкологии, заведующий операционным отделением клиники реконструктивной и пластической хирургии Одесского национального медицинского университета.

Шилин Игорь Владимирович – врач второй категории, ординатор абдоминального хирургического отделения КУ «Одесский областной онкологический диспансер».

УРОЛОГІЯ

УДК 616.62-008.22:616.341-07

*С.О. Возіанов¹, М.П. Захараш², П.В. Чабанов¹, Ю.М. Захараш²,
Н.А. Севастьянова¹, В.Ю. Угаров¹, А.С. Репринцева³*

¹ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

³КНП «ЦПМСД № 2» Солом'янського району, м. Київ

**ОБҐРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОГО ВИБОРУ
ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
З ПОЄДНАНОЮ НЕЙРОГЕННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ
НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ І ДИСТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ТОВСТОЇ КИШКИ**

Наведені результати лікування хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів і дистального відділу товстої кишки. Оцінка ефективності проводилася за допомогою електроміографії. Встановлено, що електроміографія відображає функціональний стан сечовивідних шляхів і дистальних відділів товстої кишки при їх поєднаній патології. Консервативне лікування за допомогою електростимуляції пацієнтів даної категорії є ефективним.

Ключові слова: *нейрогенні розлади сечовипускання, нейрогенна дисфункція кишечника, детрузор, електроміографія.*

Вступ

Діагностика та лікування розладів сечовипускання і дефекації широко вивчаються в урології та проктології. Єдиного розуміння розвитку, визначення тяжкості, форм порушень і лікування цієї патології серед лікарів немає. Безумовно, розвиток єдиного системного методичного підходу до розуміння порушень акту сечовипускання і акту дефекації, об'єктивної їх оцінки, розробка та впровадження ефективних методів лікування є актуальними [1, 2].

Треба відзначити, що на сьогоднішній день немає універсального методу дослідження, на підставі якого можливо було б отримати вичерпну інформацію про наявність, варіанти і ступені враженості розладів сечового міхура та товстої кишки. Необхідна розробка алгоритму діагностики та оптимізації методів лікування з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечовивідних шляхів і дистальних відділів товстої кишки [3–7].

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів і дистального відділу товстої кишки.

Матеріал і методи

Всі хворі на поєднану нейрогенну патологію нижніх відділів сечовивідної системи і нижніх відділів товстої кишки проходили комплексне обстеження з використанням як загальноприйнятих, так і спеціальних методів діагностики.

Електроміографію використовували для дослідження функціонального стану м'язів, які забезпечують динамічну активність нижніх сечових шляхів і дистальних відділів товстої кишки. Для підсилення біоелектричної активності м'язів нижніх відділів сечової системи та дистальних відділів товстої кишки використовували електроміограф 4-канальний фірми «Медікор» (Угорщина). Дані електроміографії оцінювали за показниками середнього значення сумарної біоелектричної активності.

© С.О. Возіанов, М.П. Захараш, П.В. Чабанов та ін. 2017

Хворому, який при проведенні електроміографії знаходився в гінекологічному кріслі, вводили стерильний електрод-катетер у сечовий міхур, потім інший електрод-катетер вводили в пряму кишку, відведення біопотенціалів детрузора та прямої кишки проводили при безпосередньому контакті електрода зі стінкою спорожненого сечового міхура та спорожненого дистального відділу товстої кишки, визначення рівня розташування сприймальної частини електрода в нижніх сечових шляхах і дистальних відділах товстої кишки здійснювали відповідно до характеру біоелектричної активності сигналів на екрані, а саме за існуючими відмінностями між високочастотною низькоамплітудною біоелектричною активністю поперечно-смугастих м'язів (рівень сфінктера уретри та рівень сфінктера товстої кишки) і низькочастотною високоамплітудною біоелектричною активністю гладких м'язів детрузора та стінки товстої кишки, кількісну оцінку функції м'язів, за даними електроміографії, здійснювали відповідно до середнього значення сумарної біоелектричної активності й частоти проходження імпульсів.

Для проведення електростимуляції хворого укладають на спину, процедуру проводять на спорожненій сечовий міхур й дистальний відділ товстої кишки електростимулятором із застосуванням двох пластинчастих електродів, змочених фізіологічним розчином, які розташовують на спині на рівні хребців S2–S4 перпендикулярно хребту, інший – у нижній ділянці живота над лоном.

Результати та їх обговорення

В групу дослідження увійшло 27 чоловіків, середній вік яких склав $(38,1 \pm 1,8)$ року, тривалість захворювання – $(18,4 \pm 1,6)$ місяці. При обстеженні хворих цієї групи середній показник полакіурії до лікування складав $(3,1 \pm 0,6)$ разів, ніктурії – $(2,1 \pm 0,5)$ разів на добу, імперативні поклики складали $(3,2 \pm 0,7)$ разів на добу, а імперативне нетримання сечі відмічалось $(2,5 \pm 0,5)$ разів на добу. За опитувальником РРВС оцінка склала $(4,2 \pm 0,3)$ бали. Дослідження симптомів клінічних проявів патології дистальних відділів товстої кишки у чоловіків до лікування показало, що запор відмічався у хворих $(4,7 \pm 0,8)$ разів, нетримання газів – $(4,2 \pm 0,8)$ разів, нетримання рідкого калу – $(2,4 \pm 0,4)$ разів, нетримання твердого калу – $(1,4 \pm 0,3)$ разів. Оцінка за опитувальником CRADI-8 склала $(18,9 \pm 1,2)$ бала.

При проведенні електроміографії м'язових структур сечового міхура і товстої кишки

отримано середні значення різниці біопотенціалів, а саме детрузора – $(25,9 \pm 1,1)$ мкВ, стінки товстої кишки – $(46,3 \pm 1,3)$ мкВ, на внутрішньому сфінктері сечового міхура – $(22,5 \pm 1,0)$ мкВ, на зовнішньому сфінктері – $(38,6 \pm 1,2)$ мкВ. При оцінці сфінктерного апарата товстої кишки на внутрішньому сфінктері спостерігали $(40,5 \pm 1,6)$ мкВ, на зовнішньому – $(51,6 \pm 1,8)$ мкВ.

Ефективність лікування оцінювали після першого, третього та шостого курсів лікування.

Після першого курсу лікування полакіурія склала $(4,2 \pm 0,6)$ разів ($p > 0,2$), що відповідає зменшенню на 26,1%, ніктурія – $(1,6 \pm 0,5)$ разів на добу ($p > 0,2$), що відповідає зменшенню на 31,3%; імперативні позиви склали $(2,9 \pm 0,6)$ разів на добу ($p > 0,2$), що відповідає 10,3%, а імперативне нетримання сечі відмічалось $(1,9 \pm 0,8)$ разів на добу ($p > 0,2$), 31,6%. При оцінці результатів за опитувальником РРВС покращення склало 7,7%, а саме $(3,9 \pm 0,8)$ бала ($p > 0,2$).

При оцінці симптомів дистальних відділів товстої кишки у хворих цієї групи були зафіксовані наступні зміни: кількість запорів зменшилася у $(4,1 \pm 1,1)$ разів, що відповідає 14,6% ($p > 0,2$); нетримання газів – до $(3,4 \pm 1,2)$ разів, 23,5% ($p > 0,2$); нетримання рідкого калу – $(1,9 \pm 0,2)$ разів, 26,3% ($p > 0,2$); нетримання твердого калу – $(1,1 \pm 0,1)$ разів, 27,3% ($p > 0,2$). При оцінці результатів за опитувальником CRADI-8 зменшення склало $(16,5 \pm 1,2)$ бала, 14,5% ($p > 0,2$).

Після першого курсу лікування м'язових структур сечового міхура та товстої кишки отримано наступне середнє значення різниці біопотенціалів: детрузора – $(26,4 \pm 1,0)$ мкВ, де покращення склало 1,9% ($p > 0,2$), стінки товстої кишки – $(48,2 \pm 1,2)$ мкВ, 3,9% ($p > 0,2$), на внутрішньому сфінктері сечового міхура – $(24,1 \pm 1,3)$ мкВ, 6,6% ($p > 0,2$), на зовнішньому сфінктері – $(39,6 \pm 1,4)$ мкВ, 2,5% ($p > 0,2$). При оцінці сфінктерного апарата товстої кишки на внутрішньому сфінктері – $(42,3 \pm 1,2)$ мкВ, 4,3% ($p > 0,2$), на зовнішньому – $(53,2 \pm 1,5)$ мкВ, 3% ($p > 0,2$) відповідно.

Після третього курсу лікування по клінічних змінах отримано наступні дані. Стосовно полакіурії покращення склало $(7,4 \pm 0,8)$ разів на день, 58,1% ($p < 0,05$); ніктурії – $(1,3 \pm 0,2)$ разів на добу, 61,5% ($p < 0,2$). Відносно імперативних позивів на сечовипускання покращення склало $(2,1 \pm 0,2)$ разів на добу, 52,4% ($p > 0,2$), нетримання сечі – $(1,6 \pm 0,5)$ разів, 56,3% ($p > 0,2$).

Ефективність лікування після третього курсу за допомогою опитувальника PPBC склала (3,1±0,9) бала, 35,5% (p<0,001).

Аналіз динаміки змін симптомів дистальних відділів товстої кишки у хворих цієї групи свідчить, що кількість запорів зменшилась у (3,9±0,9) разів, 20,5% (p>0,2); нетримання газів – у (2,9±1,1) разів, 44,8% (p>0,2); нетримання рідкого калу в (1,7±0,1) разів, 41,2% (p<0,1); нетримання твердого калу (0,9±0,1) разів, 55,6% (p<0,2). При оцінці за опитувальником CRADI-8 нами отримано зменшення до (12,5±1,2) бали, 51,2% (p<0,05).

За результатами третього курсу лікування були отримані наступні показники різниці біопотенціалів м'язових структур сечового міхура та товстої кишки: детрузора – (31,9±1,5) мкВ, де покращення склало 18,8% (p<0,01); стінки товстої кишки – (56,3±1,6) мкВ, 17,8% (p<0,001), на внутрішньому сфінктері сечового міхура – (27,2±1,5) мкВ, 17,3% (p<0,05), на зовнішньому сфінктері – (42,4±1,3) мкВ, 9% (p<0,05). При оцінці сфінктерного апарата товстої кишки спостерігали на внутрішньому сфінктері (54,5±1,0) мкВ, 25,7% (p<0,05), а на зовнішньому – (76,3±1,9) мкВ, 32,4% (p<0,001) відповідно.

По завершенні шести курсів лікування відмічалось значне покращення як клінічних, так і показників електроміографії та урофлуорометрії. Нами зафіксовано, що полакіурія склала до (8,2±0,9) разів на день, 62,2% (p<0,001); ніктурія – (1,1±0,05) разів, 90,9% (p<0,05); імперативні позиви зменшились до (1,7±0,2) разів на добу, 88,2% (p<0,05); нетримання сечі – до (1,4±0,1) разів, 78,6% (p<0,05).

References

1. Samaranyake C.B., Luo C., Plank A.W. et al. (2010). Systematic review on ventral rectopexy for rectal prolapse and intussusception. *Colorectal disease: The official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 12 (6): 504–512.
2. Abrams P., Andersson K.E., Birder L. et al. (2010). Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and fecal incontinence. *Neurourology and Urodynamics*. 29: 213–240.
3. De R.J., Benco M., Kolarovszki B. et al. (2011). Urinary incontinence in degenerative spinal disease. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 78: 67–70.
4. Shin E.J. (2011). Surgical treatment of rectal prolapse. *J. Korean Soc. Coloproctol*. 27 (1): 5–12.
5. Glasgow S.C., Birnbaum E.H., Kodner I.J. et al. (2006). Preoperative anal manometry predicts continence after perineal proctectomy for rectal prolapse. *Dis Colon Rectum*. 49 (7): 1052–1058.
6. Thuroff J.W., Abrams P., Andersson K.-E. (2011). EAU Guidelines on Urinary Incontinence. *European Urology*. 59 (3): 387–400.
7. Nygaard I., Shaw J., Egger M.J. (2012). Exploring the association between lifetime physical activity and pelvic floor disorders: study and design challenges. *Contemp Clin Trials*. 33 (4): 819–827.

Що стосується оцінки ефективності лікування на основі опитувальника PPBC, то покращення склало (2,3±0,1) бала, 82,6% (p<0,001).

Щодо симптомів дистальних відділів товстої кишки, то кількість запорів зменшилась до (2,5±0,8) разів, 88% (p<0,05); нетримання газів – до 2,3±0,5 разів, 82,6% (p<0,05); нетримання рідкого калу – до (1,3±0,1) разів, 84,6% (p<0,01); нетримання твердого калу – (0,8±0,02) разів, 75% (p<0,05). При оцінці за опитувальником CRADI-8 зменшення до (10,6±1,1) бала, 78,3% (p<0,05).

Різниця біопотенціалів м'язових структур сечового міхура та товстої кишки склала: детрузора – (34,1±1,2) мкВ, де покращення дорівнювало 24% (p<0,001); стінки товстої кишки – (58,5±1,4) мкВ, 20,9% (p<0,001), на внутрішньому сфінктері сечового міхура – (29,9±1,2) мкВ, 24,7% (p<0,001), на зовнішньому – (45,3±1,3) мкВ, 14,8% (p<0,001). При оцінці сфінктерного апарата товстої кишки на внутрішньому сфінктері – (56,8±1,9) мкВ, 28,7% (p<0,001), на зовнішньому – (79,9±2,0) мкВ, 35,4% (p<0,001) відповідно.

Висновки

1. Дані електроміографічних досліджень дозволили розробити та оптимізувати методи лікування в залежності від тонуусу нервово-м'язових структур нижніх сечових шляхів і дистальних відділів товстої кишки.

2. Комплексний диференційний підхід до консервативного лікування спрямован на корекцію виявлених при електрофізіологічному обстеженні порушень функціонального стану нижніх сечовивідних шляхів і дистальних відділів товстої кишки.

С.А. Возианов, М.П. Захараши, П.В. Чабанов, Ю.М. Захараши, Н.А. Севастьянова, В.Ю. Угаров, А.С. Репринцева

ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ НЕЙРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Представлены результаты лечения больных с сочетанной нейрогенной патологией нижних мочевых путей и дистального отдела толстой кишки. Установлено, что электромиография отображает функциональное состояние мочевыводящих путей и дистальных отделов толстой кишки при их сочетанной патологии. Консервативное лечение пациентов данной категории с помощью электростимуляции является эффективным.

Ключевые слова: нейрогенные расстройства мочеиспускания, нейрогенная дисфункция кишечника, детрузор, электромиография.

S.O. Vozianov, M.P. Zaharash, P.V. Chabanov, Yu.M. Zaharash, N.A. Sevast'anova, V.Yu. Ugarov, A.S. Reprintseva

SUBSTANTIATION OF THE OPTIMAL CHOICE OF TREATMENT TACTICS FOR PATIENTS WITH COMBINED NEUROGENIC PATHOLOGY OF THE LOWER URINARY TRACT AND DISTAL DIVISION OF THE COLON

The article presents the results of treatment of patients with combined neurogenic pathology of the lower urinary tract and the distal part of the large intestine. It has been established that electromyography reflects the functional state of the urinary tract and distal colon sections in their combined pathology. Conservative treatment of patients of this category by means of electrostimulation is effective.

Keywords: neurogenic bladder disorders, neurogenic bowel dysfunction, electromyography, detrusor.

Надійшла 10.12.17

Контактна інформація

Возіанов Сергій Олександрович – член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Інститут урології НАМН України».

Захараши Михайло Петрович – член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, головний колопроктолог МОЗ України.

Чабанов Павло Вікторович – кандидат медичних наук, завідувач лабораторії нейроурології ДУ «Інститут урології НАМН України».

Адреса: 04053, Україна, м. Київ, вул. Винниченка, 9-А

Тел.: +380444865552

E-mail: 88188@i.ua.

Захараши Юрій Михайлович – доктор медичних наук, професор Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Севастьянова Наталя Анатоліївна – кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник лабораторії нейроурології ДУ «Інститут урології НАМН України».

Угаров Володимир Юрійович – молодший науковий співробітник лабораторії нейроурології ДУ «Інститут урології НАМН України».

Репринцева Анастасія Святославівна – лікар загальної практики сімейної медицини КНП Центр Первинної медико-соціальної допомоги Соломенського району № 2.

СУДОВО-МЕДИЧНА ЕКСПЕРТИЗА

УДК 340.6:616.22-001-036.88

М.В. Губін

Харківський національний медичний університет

ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ УШКОДЖЕНЬ ГОРТАНІ ПРИ СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ЕКСПЕРТИЗІ СМЕРТЕЛЬНОЇ ТРАВМИ

Проаналізовано науково-методичне забезпечення та особливості проведення судово-медичних експертиз при визначенні ступеня тяжкості тілесних ушкоджень у померлих осіб з травмами гортані. Наведено випадок із власної практики судово-медичної оцінки тяжкості ушкодження гортані внаслідок смертельної травми. Визначено шляхи подальшого вдосконалення судово-медичної експертизи померлих осіб з травмами гортані.

Ключові слова: *судово-медична експертиза, травма гортані, діагностичні критерії, ступінь тяжкості тілесних ушкоджень.*

Вступ

Одним із актуальних питань судово-медичної практики є оцінка травм гортані. Травми гортані характеризуються виникненням досить широкого спектра ушкоджень (відкритих і закритих): колоті, різані, колоторізані, вогнепальні поранення, розриви стінки органа, переломи та вивихи хрящів гортані, термічні опіки [1]. При цьому при проведенні судово-медичних експертиз перед експертами, поряд із визначенням характеру, механізму травми, засобу її заподіяння, постає завдання з визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень [2, 3].

Судово-медична оцінка ушкоджень гортані з повним порушенням цілісності її стінки труднощів не викликає. Вказані ушкодження згідно п. 2.1.3 «Правил судово-медичного визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень» (Наказ МОЗ України від 17.01.1995 р. № 6) [4] відносяться до тяжких, як небезпечних для життя. Але у випадках неповного порушення цілісності стінки гортані, зокрема при переломах її хрящів та відсутності небезпеки для життя, судово-медичне визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень повинно здійснюватись за кінцевими результатами травми, що потребує використання експертом відповідного науково-методичного забезпечення.

У випадках смерті людини за наявності тілесних ушкоджень, зокрема травм гортані, відповідно до п. 4.8. вказаних правил [4], якщо в постанові про призначення експертизи міститься питання про ступінь тяжкості тілесних ушкоджень, що були виявлені на трупі, судово-медичний експерт зобов'язаний зазначити, чи мають ці ушкодження ознаки важкого, середнього чи легкого ступеня тяжкості, використовуючи критерії зазначених правил. Разом з тим, при судово-медичному визначенні ступеня тяжкості травм гортані, які не є небезпечними для життя у померлих осіб, у експерта немає даних про кінцеві результати травми, тривалість розладу здоров'я. У цьому випадку при визначенні ознак тілесних ушкоджень судово-медичний експерт повинен спрогнозувати можливий кінцевий результат травми гортані, у зв'язку з чим можливі певні труднощі.

Мета роботи – визначити інформативність науково-методичного забезпечення для судово-медичної експертної практики при визначенні ступеня тяжкості тілесних ушкоджень у померлих осіб з травмами гортані.

На першому етапі даної роботи для вирішення поставленої мети було наведено та проаналізовано спостереження з нашої експертної практики тупої травми ший при комісійній судово-медичній експертизі за матеріалами кримінального провадження за фактом

смерті громадянина В., 1975 року народження. Гр-н В. в квартирі за місцем мешкання у стані алкогольного сп'яніння отримав численні удари руками та ногами в ділянку голови, шиї, тулуба, кінцівок від громадянина К. Каретою швидкої медичної допомоги постраждалий В. був доставлений у стаціонар ЦРЛ однієї з областей України. Його оглянули фахівці. Зокрема, лікар-отоларинголог діагностував наявність носової кровотечі, переломи кісток носа, виконав передню тампонаду носа. Через 3 год після перебування у стаціонарі громадянин В. помер від механічної асфіксії через аспірацію крові у дихальні шляхи. При первинному дослідженні трупа громадянина В. експертом обласного бюро судово-медичної експертизи (ОБСМЕ) за місцем події, поряд із травмою голови, носа, тулуба, кінцівок, було встановлено наявність на щитовидному хрящі ушкодження по типу жолобоподібного вдавнення по серединній лінії з крововиливом, яке в експертних підсумках розцінено як перелом. Про наявність такого ушкодження було зазначено у висновках первинної медико-криміналістичної експертизи. У підсумках експерт надав оцінку за ступенем тяжкості всіх виявлених при дослідженні трупа тілесних ушкоджень, окрім перелому щитовидного хряща гортані.

У подальшому правоохоронними органами була призначена первинна комісійна судово-медична експертиза, яка підтвердила у громадянина В. наявність перелому щитовидного хряща гортані та оцінила його за ступенем тяжкості як легке тілесне ушкодження.

Відсутність у висновках судово-медичних експертиз трупа громадянина В. належної

оцінки перелому хрящів гортані стало приводом призначення повторної комісійної експертизи у Харківському ОБСМЕ. В ході експертизи проведено повторне медико-криміналістичне дослідження під'язиково-кістково-хрящового органокomплексу трупа громадянина В. Для дослідження були надані під'язикова кістка та в єдиному комплексі щитовидний, перснеподібний хрящі і прилежні до них кільця трахеї. М'які тканини органокomплексу були муміфіковані та мали темно-коричневий колір (рис. 1).

Після ретельного препарування м'яких тканин від органокomплексу експертним шляхом встановлено наявність не лише неповного розгинального перелому в місці з'єднання пластин щитовидного хряща гортані, а ще й повного поперечного перелому дуги перснеподібного хряща гортані по серединній лінії (рис. 2). Під'язикова кістка не була ушкодженою. Ознак порушення цілісності саме всіх шарів стінки гортані експертною комісією не встановлено. Цілісність м'яких тканин гортані не була порушеною.

Небезпечних для життя явищ від цих переломів хрящів гортані для постраждалого В. експертною комісією не встановлено. Отже, виникла необхідність в прогнозуванні можливого кінцевого результату такої травми для визначення ознак Правил, які необхідно застосувати для визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень.

На другому етапі роботи нами було проаналізовано науково-методичне забезпечення практичного експертного завдання із прогнозування кінцевого результату травм гортані у померлих осіб. Проведений аналіз показав,



Рис. 1. Загальний вигляд муміфікованого кістково-хрящового органокomплексу шиї з боку передньої і задньої поверхні



Рис. 2. Відцифроване масштабне фотозображення ушкоджень кістково-хрящового органокomплексу після видалення м'яких тканин

що в наукових роботах фахівців суміжних спеціальностей [1, 5–7] відомостей про особливості клінічного перебігу травм гортані і їх ускладнень недостатньо для експертизи. У цих джерелах приводяться наукові дані, необхідні, насамперед, лікарям-клініцистам. Це окремі види можливих ушкоджень, їхні клінічні симптоми, ускладнення, методи діагностики та лікування. При цьому приводяться узагальнюючі клінічні ознаки ушкоджень гортані, її ускладнень, насамперед в аспекті, необхідному для розпізнавання травми, постановки діагнозу та проведення адекватного лікування. У цих роботах немає чітко диференційованих особливостей, обґрунтування тих чи інших діагностичних ознак, строків появи симптомів після травми та строків відновлення функції гортані.

Протоколи надання медичної допомоги постраждалим із травмами гортані, що введені в дію Наказом МОЗ України від 24.03.09 р. № 181 [8], містять діагностичну програму, що включає інструментальні методи досліджень, перелік лікувальних заходів. Разом з тим, терміни виникнення і тривалість відновлення порушеної функції гортані приводяться не за кожним окремим видом її ушкоджень, а в цілому із вказівкою, що вони залежать від тяжкості травми. Конкретні діагностичні ознаки тяжкості травми гортані, що впливають на строки виникнення та відновлення порушених функцій, не приводяться.

В ст. 48 «Інструкції о порядке организации и проведения врачебно-страховой экспертизы» (1986 р.) [9], яка повинна використовуватись при судово-медичній оцінці наслідків травми гортані, вказано, що це питання слід вирішувати не раніше, ніж через 3 місяці від моменту її отримання. При цьому відсутні дані про можливі кінцеві результати травм гортані та конкретні терміни їх визначення.

Згідно з даними нормативних, судово-медичних документів країн ближнього зарубіжжя, усі без винятку переломи хрящів гортані, незалежно від характеру, необхідно відносити до тяжких тілесних ушкоджень, як небезпечних для життя, що, за нашою думкою, не зовсім обґрунтовано.

Список літератури

1. *Говорун М.И.* Повреждения ЛОР-органов и шеи в мирное и военное время: руководство для врачей / М.И. Говорун, А.А. Горохов. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 126 с.
2. *Авдеев М.И.* Судебно-медицинская экспертиза живых лиц / М.И. Авдеев. – М.: Медицина, 1968. – 376 с.

При формуванні висновків комісією експертів Харківського ОБСМЕ, опираючись на проаналізовані науково-методичні матеріали та нечисленні сучасні наукові публікації [10, 11], власний досвід фахівців, що входили до складу експертної комісії, було спрогнозовано можливий кінцевий результат травми гортані, яка мала місце у постраждалого В. Враховуючи об'єм і тяжкість травми, тривалість відновлення цілісності та функції гортані при такій травмі в умовах спеціалізованого стаціонара, дану травму гортані з переломами її хрящів кваліфіковано як таку, що має ознаки ушкодження середнього ступеня тяжкості за критерієм «тривалого розладу здоров'я» (більш ніж 21 день) згідно пп. 2.2.1 і 2.2.2 Правил.

Висновки

1. В судово-медичній експертній практиці мають місце випадки, коли за ступенем тяжкості тілесних ушкоджень необхідно оцінити травми гортані не лише у живих, але й у померлих осіб. Найбільші труднощі експертів при судово-медичній оцінці можуть викликати випадки тупої травми гортані з формуванням переломів її хрящів за відсутності небезпеки для життя.

2. В існуючих на сьогодні науково-методичних працях і клінічних протоколах відсутні чіткі морфоклінічні ознаки, які б в необхідних випадках в повному обсязі могли забезпечити судово-медичним експертам якісне та об'єктивне прогнозування кінцевих результатів травм гортані.

3. Якісна та об'єктивна судово-медична оцінка випадків травм гортані при експертизі трупів можлива лише за умови наявності чітких діагностичних морфоклінічних критеріїв для визначення та прогнозування її кінцевих результатів.

Перспектива подальших досліджень полягає у підвищенні якості судово-медичної діагностики травм гортані за результатами наукової роботи з визначення і встановлення всіх можливих клінічних проявів і кінцевих результатів вказаної травми з наступною систематизацією та розробкою чіткого алгоритму судово-медичної оцінки тілесних ушкоджень.

3. Судебно-медицинская экспертиза вреда здоровью: руководство / Клевно В.А., Богомолова И.Н., Заславский Г.И. и др.; под ред. В.А. Клевно. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 301 с.
4. Правила проведения судебно-медицинских экспертиз у бюро судебно-медицинської експертизи / Наказ МОЗ України від 17 січня 1995 р. № 6 «Про розвиток та вдосконалення судебно-медицинської служби України» – К., 1995. – 220 с.
5. Черенько М.П. Заболевания и повреждения шеи / М.П. Черенько. – К.: Здоров'я, 1984. – 168 с.
6. Юнина А.И. Травмы органов шеи и их осложнения / А.И. Юнина. – М.: Медицина, 1972. – 208 с.
7. Зенгер В.Г. Повреждения гортани и трахеи / В.Г. Зенгер, А.Н. Наседкин. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
8. Протоколи надання медичної допомоги «Отоларингологія». – К.: МНІАЦ медичної статистики; МВЦ «Медінформ», 2009. – 104 с.
9. Инструкция о порядке организации и проведения врачебно-страховой экспертизы. – М.: Финансы и статистика, 1986. – 110 с.
10. Гарюк Г.И. Травматические повреждения гортани, особенности диагностической тактики на современном этапе / Г.И. Гарюк, Т.В. Почуева, А.Г. Бабаева // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. – 2009. – № 3-с. – С. 38–39.
11. Журавлев А.С. Клинические и судебно-медицинские аспекты тупой травмы шеи / А.С. Журавлев, Н.В. Моисеев // Бокариусовські читання: Зб. матер. Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Впровадження сучасних наукових досягнень в судову експертизу». – Харків, 2009. – С. 203–204.

References

1. Govorun M.I., Gorokhov A.A. (2010). Povrezhdeniya LOR-organov i shei v mirnoye i voyennoye vremya. SPb.: SpetsLit: 126 s. [in Russian].
2. Avdeev M.I. (1968). Sudebno-meditsinskaya ekspertiza zhivyyh lic. M.: Meditsina: 376 s. [in Russian].
3. Klevno V.A., Bogomolova I.N., Zaslavskiy G.I. et al. (2009). Sudebno-meditsinskaya ekspertiza vreda zdorov'yu. V.A. Klevno (Ed.). M.: GEOTAR-Media: 301 s. [in Russian].
4. Pravyla provedennia sudovo-medychnykh ekspertyz u biuro sudovo-medychnoi ekspertyzy (1995). / Nakaz MOZ Ukrainy vid 17 sichnia 1995 № 6 «Pro rozvytok ta vdoskonalennia sudovo-medychnoi sluzhby Ukrainy». Kyiv: 220 s. [in Ukrainian].
5. Cherenko M.P. (1984). Zabolevaniya i povrezhdeniya shei. Kiyev: Zdorov'ye: 168 s. [in Russian].
6. Yunina A.I. (1972). Travmy organov shei i ih oslozhneniya. M.: Meditsina: 208 s. [in Russian].
7. Zenger V.G., Nasedkin A.N. (1991). Povrezhdeniya gortani i trakhei. M.: Meditsina: 240 s. [in Russian].
8. Protokoli nadannya medichnoi dopomogi «Otolaringologiya» (2009). K.: MNIATs medichnoi statistiki; MVTs «Medinform»: 104 s. [in Ukrainian].
9. Instruksiya o porjadke organizatsii i provedeniya vrachebno-strakhovoy ekspertizy (1986). M.: Finansy i statistika: 110 s. [in Russian].
10. Garyuk G.I., Pochuyeva T.V., Babayeva A.G. (2009) Travmaticheskiye povrezhdeniya gortani. Osobennosti diagnosticheskoy taktiki na sovremennom etape. Zhurnal vushnikh, nosovikh i gorlovikh khvorob. 3-s: 38–39 [in Russian].
11. Zhuravlev A.S., Moiseyev N.V. (2009). Klinicheskiye i sudebno-meditsinskiye aspekty tupoy travmy shei. Bokariusovski chitannya: zb. materialiv Vseukrainskoi naukovopraktich. konferentsii z mizhnarodnoyu uchastyu «Vprovadzhennya suchasnikh naukovikh dosyagnen v sudovu ekspertizu» Kharkiv: 203–204 [in Russian].

Н.В. Губин

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОРТАНИ ПРИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ СМЕРТЕЛЬНОЙ ТРАВМЫ

Проанализировано научно-методическое обеспечение и особенности проведения судебно-медицинских экспертиз при определении степени тяжести телесных повреждений у умерших лиц с травмами гортани. Приведен случай из собственной практики судебно-медицинской оценки

тяжести повреждения гортани при смертельной травме. Определены пути дальнейшего усовершенствования судебно-медицинской экспертизы умерших лиц с травмами гортани.

Ключевые слова: *судебно-медицинская экспертиза, травма гортани, диагностические критерии, степень тяжести телесных повреждений.*

N.V. Gubin

DETERMINATION OF SEVERITY LEVEL OF DAMAGES OF LARINX AT FORENSIC-MEDICAL EXAMINATION OF DEATH INJURY

The scientific-methodical support and features of conducting forensic medical examinations in determining the severity level of bodily injuries in deceased persons with laryngeal injuries have been analyzed. The case from the own practice of forensic medical assessment of the severity level of laryngeal injuries in a lethal injury is presented. The ways of further improvement of forensic-medical examination of deceased persons with laryngeal injuries are determined.

Keywords: *forensic-medical examination, laryngeal trauma, diagnostic criteria, degree of gravity of bodily injuries.*

Надійшла 01.12.17

Контактна інформація

Губін Микола Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри судової медицини, медичного правознавства ім. засл. проф. М.С. Бокаріуса Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61052, м. Харків, вул. Дмитрівська 14/16.

Тел.: +380503012400.

E-mail: n-gubin@ukr.net.

Вимоги до оформлення статей

1. Журнал приймає до публікації оригінальні й оглядові статті по різних проблемах клінічної й експериментальної медицини.

2. Об'єм оригінальної статті 5–12 сторінок тексту, оглядової – до 15–18, коротких повідомлень – до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох друківаних екземплярах і в електронному варіанті (на диску, на флешці, електронною поштою).

4. Текстовий файл на диску повинен мати формат редактора Word або .rtf та міститися в одному файлі. Ім'я файлу (латинськими літерами) повинно відповідати прізвищу першого автора.

5. Текст статті має бути надрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка друкованого тексту повинна вміщати 60–65 знаків у рядку, 28–30 рядків на сторінці.

6. Рукопис підписується всіма авторами.

7. На титульному листі роботи повинна знаходитися позначка керівника установи, в якій виконана робота, про дозвіл на публікацію (засвідчується печаткою). До статті додаються офіційне направлення від керівника установи (або іншої уповноваженої особи) та довідка про перевірку на плагіат.

8. Оригінальні статті пишуться за наступною схемою.

УДК

Автори (ім'я, по батькові та прізвище, посада, звання)

Установа

Назва статті

Вступ (опис проблеми, яка вирішується у статті)

Аналіз літературних даних (посилання не тільки на роботи, які підкріплюють результати дослідження, а й на ті, які мають протиріччя; роботи, які підкреслюють наукову новизну проблеми)

Мета і завдання дослідження

Матеріал і методи дослідження (має бути чітко описана система дослідження та шляхи отримання результатів)

Результати та їх обговорення (описується результат дослідження або експерименту; результати можуть бути представлені за допомогою таблиць, діаграм, рисунків і обов'язково містити пояснювальну частину)

Висновки (порівнюються результати власного дослідження з результатами попередників, роз'яснюється, чим результати дослідження можуть бути корисними у даній галузі; як можна застосовувати отримані результати в подальшому як у даній галузі, так і в інших; як отримані результати узагальнюють результати попередніх досліджень)

Список літератури (не менше 7 джерел у порядку згадування в тексті; якщо авторів більше чотирьох, вказуються три прізвища, а потім «та ін.», якщо чотири – всі чотири прізвища; обов'язково дається назва журнальної статті). Оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Мінімум 50% посилань мають бути на літературні джерела, які були опубліковані не пізніше 10 років тому

Список літератури, транслітерований англійськими літерами. Оформлюється відповідно до міжнародного стандарту

Резюме із назвою і прізвищем автора, а також ключові слова обов'язково трьома мовами – українською, російською, англійською. Ключові слова мають бути якомога більш інформативними, унікальними та ефективними

9. Стаття може бути написана українською, російською або англійською мовами.

10. Текст статті може бути ілюстрований таблицями, графіками, схемами, діаграмами будь-якого ступеня складності, фотографіями мікропрепаратів. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію й створюватися за допомогою майстра таблиць (опція «Таблиця – вставити таблицю» редактора Word). Формули створюються за допомогою редактора формул MS Equation (Вставка–Об'єкт–Equation), графіки й діаграми – за допомогою MS Graph, MS Excel). Фотографії й інші

растрові зображення слід подавати в оригіналі й обов'язково окремими файлами TIFF, Photoshop PSD з роздільною здатністю не менш ніж 300 dpi.

11. Текст статті й матеріали до неї повинні бути ретельно вивірені; цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дозування повинні бути завізовані авторами на полях.

12. Авторам необхідно повідомити такі дані: прізвище, ім'я, по батькові, місце роботи, посаду, науковий ступінь, учене звання, тему виконаної (виконуваної) наукової праці, домашню адресу, контактні телефони та e-mail, реєстраційний номер ORCID.

Всі статті, подані в редакцію, проходять редагування й рецензування. Редакція залишає за собою право скорочувати й коригувати текст статті в частині, що не стосується змісту роботи.

Журнал не приймає матеріали, раніше опубліковані або подані для публікації в інших друкованих виданнях.

Тел. +38 (057) 707-73-00

e-mail: ekm.msz.kharkiv@ukr.net