

Запорожский медицинский журнал

Том 20, № 4(109), июль – август 2018 г.

Редакционная коллегия

Главный редактор – проф. Ю.М. Колесник
Зам. гл. редактора – проф. В.А. Визир
Ответственный секретарь – проф. В.В. Сыволап
проф. А.В. Абрамов
проф. Ю.Я. Круть
проф. И.А. Мазур
проф. С.Н. Недельская
акад. НАМН, чл.-кор. НАН Украины, проф. А.С. Никоненко
проф. А.И. Панасенко
проф. В.Н. Клименко
проф. С.И. Коваленко
проф. В.А. Туманский

Редакционный совет

проф. М.Н. Алёхин (Москва, Россия)
проф. Рышард Анджеяк (Вроцлав, Польша)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. М.А. Андрейчин (Тернополь)
проф. О.Я. Бабак (Харьков)
проф. В.И. Бачурин (Запорожье)
проф. Л.Н. Боярская (Запорожье)
проф. Маргус Виигимаа (Таллинн, Эстония)
д-р мед. наук А.В. Возный (Запорожье)
проф. В.В. Гладышев (Запорожье)
проф. М.Л. Головаха (Запорожье)
проф. М.Н. Долженко (Киев)
проф. Н.Г. Завгородняя (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Запорожан (Одесса)
проф. Луциуш Запрукто (Познань, Польша)
проф. Марек Зięтек (Вроцлав, Польша)
д-р фарм. наук А.Г. Каплаушенко (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Коваленко (Киев)
проф. А.А. Козёлкин (Запорожье)
проф. Н.А. Корж (Харьков)
чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины О.В. Коркушко (Киев)
проф. О.В. Крайдашенко (Запорожье)
проф. Г.А. Леженко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.Н. Лисовой (Харьков)
проф. Кшиштоф Наркевич (Гданьск, Польша)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.З. Нетяженко (Киев)
проф. Петер Нильссон (Мальмё, Швеция)
проф. Дженнаро Пагано (Неаполь, Италия)
доц. О.П. Пахольчук (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днепро)
проф. А.С. Свиницкий (Киев)
проф. В.Д. Сыволап (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. Ю.И. Фещенко (Киев)
проф. Генриетта Фаркаш (Будапешт, Венгрия)
проф. Свапандип Сингх Чимни (Амритсар, Индия)
проф. Мариуш Циммер (Вроцлав, Польша)
проф. А.С. Шальмин (Запорожье)
проф. А.В. Ягенский (Луцк)

Editorial Board

Editor-in-Chief – Yu.M. Kolesnyk
Deputy Editor-in-Chief – V.A. Vizir
Executive secretary – V.V. Syvolap
A.V. Abramov
Yu.Ya. Krut
I.A. Mazur
S.M. Nedelska
O.S. Nikonenko
A.I. Panasenko
V.N. Klimenko
S.I. Kovalenko
V.O. Tumanskyi

Scientific Editorial Board

M.N. Alekhin (Moscow, Russia)
Ryszard Andrzejak (Wrocław, Poland)
M.A. Andreychin (Ternopil, Ukraine)
O.Ya. Babak (Kharkiv, Ukraine)
V.I. Bachurin (Zaporizhzhia, Ukraine)
L.M. Boiarska (Zaporizhzhia, Ukraine)
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)
O.V. Voznyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.V. Gladyshev (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.L. Golovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.N. Dolzhenko (Kyiv, Ukraine)
N.G. Zavgorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Zaporozhan (Odesa, Ukraine)
Lucjusz Zaprutko (Poznan, Poland)
Marek Ziętek (Wrocław, Poland)
A.G. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.N. Kovalenko (Kyiv, Ukraine)
O.A. Kozelkin (Zaporizhzhia, Ukraine)
N.A. Korzh (Kharkiv, Ukraine)
O.V. Korkushko (Kyiv, Ukraine)
O.V. Kraidashenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
G.A. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.N. Lisovoy (Kharkiv, Ukraine)
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)
V.Z. Netazhenko (Kyiv, Ukraine)
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
O.P. Pakholchuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
T.A. Pertseva (Dnipro, Ukraine)
A.S. Svintsytskyi (Kyiv, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
Yu.I. Feshchenko (Kyiv, Ukraine)
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)
Mariusz Zimmer (Wrocław, Poland)
O.S. Shalmin (Zaporizhzhia, Ukraine)
A.V. Yagenskyi (Lutsk, Ukraine)

Научно-практический журнал
Запорожского государственного
медицинского университета

Издаётся с сентября 1999 года.
Периодичность выхода –
1 раз в два месяца.
Свидетельство о регистрации
КВ №20603-10403ПР
от 27.02.2014 г.
Подписной индекс – 90253.

Аттестован как научное
профессиональное издание
Украины, в котором могут
публиковаться результаты
диссертационных работ
на соискание учёных степеней
доктора и кандидата наук
в области медицинских
(приказ Министерства
образования и науки Украины
№ 1081 от 29.09.2014 г.)
и фармацевтических наук
(приказ Министерства
образования и науки Украины
№ 1279 от 06.11.2014 г.)

Журнал включён в
WEB OF SCIENCE™
и другие международные
научометрические базы данных.
Статьи рецензируются
по процедуре Double-blind.

Лицензия Creative Commons



Рекомендован к печати
Учёным советом ЗГМУ,
протокол № 12 от 21.06.2018 г.
Подписан в печать
09.07.2018 г.

Редакция:
Начальник редакционно-
издательского отдела
В. Н. Миклашевский
Литературный редактор
О. С. Савеленко
Технический редактор
Ю. В. Полупан

Адрес редакции и издателя:
Украина, 69035, г. Запорожье,
пр. Маяковского, 26, ЗГМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://zmj.zsmu.edu.ua

Отпечатан
в типографии ООО «Х-ПРЕСС».
69068, г. Запорожье,
ул. Круговая, д. 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свидетельство о госрегистрации
АОО №198468 от 01.07.1999 г.
Формат 60x84/8.
☑ Бумага мелованная,
бескислотная.
Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 7/18.

Zaporozhye Medical Journal

Volume 20 No. 4 July – August 2018

Scientific Medical Journal. Established in September 1999
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://zmj.zsmu.edu.ua

© Запорожский медицинский журнал, 2018

Оригинальные исследования

Кисельов С. М.

Найближчий і віддалений прогноз під впливом антикоагулянтної терапії у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії

Ташук В. К., Полянська О. С., Гулага О. І.

Вплив альдостерону на маркери колагеноутворення у хворих на інфаркт міокарда при нирковій дисфункції

Чернюк С. В.

Спекл-трекінг ехокардіографічні параметри як предиктори систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на міокардит

Косилова С. Е.

Функциональное состояние гипоталамико-надпочечниковой системы у женщин с ревматизмом

Шумна Т. Є., Недельська С. М., Федосєєва О. С., Зінченко Т. П.

Характеристика побутових предикторів персистуючого перебігу бронхіальної астми у дітей-підлітків та алергічного риніту у дітей із дистальним прикусом

Перцов В. І., Телушко Я. В., Савченко С. І.

Можливості ультразвукового дослідження плевральних порожнин у діагностиці стадії емпієми плеври

Максимчук Н. О., Коновчук В. М.

Можливості ренопротекції при синдромі ендогенної інтоксикації гнійно-септичного генезу в періоді розвитку вторинної токсичної аутоагресії

Боєва С. С., Ракша-Слюсарєва О. А., Слюсарєв О. А.

Показники фагоцитарної активності, аутосенсibilізації та пуринового обміну у хворих на пневмоконіоз

Гилук О. Г., Булат Л. М.

Особливості діагностики дифузних уражень гепатобіліарної системи при герпесвірусній інфекції в дітей, що зумовлена Епштейна-Барр вірусом (ізолювана та у формі мікст герпесвірусної інфекції)

Лембрик И. С.

Функциональное состояние поджелудочной железы у подростков, больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Клименко В. М., Сиволап Д. В.

Предикторы гиперамиласемии у хворих на холецистолітиаз після лапароскопічної холецистолітомії з інтраопераційною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією

Воротинцев С. І.

Цілеспрямоване використання збалансованих розчинів у лапароскопічній хірургії в пацієнтів з ожирінням

Копча В. С., Ліпковська І. В., Шпікула Н. Г.

Профілактика реактивації герпесвірусних інфекцій перед планованою вагітністю

Original research

462 Kyselov S. M.

Impact of anticoagulation therapy on short-term and long-term prognosis of patients with acute Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy

467 Tashchuk V. K., Polianska O. S., Gulaga O. I.

Effect of aldosterone on collagen formation markers in patients with myocardial infarction and renal dysfunction

471 Cherniuk S. V.

Speckle-tracking parameters as predictors of left ventricular systolic dysfunction in patients with myocarditis

475 Kosilova S. Ye.

Functional state of the pituitary-adrenal system in women with rheumatism

479 Shumna T. Ye., Nedelska S. M., Fedosieieva O. S., Zinchenko T. P.

Characteristics of domestic predictors of persistent bronchial asthma in adolescents and allergic rhinitis in children with a distal occlusion

487 Pertsov V. I., Tielushko Ya. V., Savchenko S. I.

Capabilities of pleural cavities ultrasound examination in pleural empyema stage diagnosis

491 Maksymchuk N. O., Konovchuk V. M.

Possibilities of renoprotection in the syndrome of endogenous intoxication of purulent-septic genesis in the period of secondary toxic autoaggression development

496 Boieva S. S., Raksha-Sliusareva O. A., Sliusarev O. A.

Indicators of phagocytic activity, autosensibilization and purine metabolism in patients with pneumoconiosis

503 Hyliuk O. H., Bulat L. M.

Features of diagnostics of the hepatobiliary system diffuse lesions in children with herpes viral infection caused by Epstein-Barr virus (both isolated and in the form of mixed herpesvirus infection)

509 Lembryk I. S.

Functional state of the pancreas in adolescents with peptic ulcer of duodenum

515 Klymenko V. M., Syvolap D. V.

Predictors of hyperamylasemia in patients with cholecystolithiasis after laparoscopic cholecystolithotomy with intraoperative dosed endoscopic papillotomy

523 Vorotyntsev S. I.

Goal-directed use of balanced solutions for laparoscopic surgery in obese patients

529 Kopcha V. S., Lipkovska I. V., Shpikula N. H.

Prophylaxis of herpetic infections reactivation before the planned pregnancy

Оригинальные исследования

Негрич Н. О., Негрич Т. І., Мироновський С. Л., Шоробура М. С., Негрич О. І., Кіт Ю. Я., Стойка Р. С.
48 кДа форма неконвенційного міозину 1с у сироватці крові характеризує ранню стадію розсіяного склерозу

Кузнєцов А. А.
Порівняльний аналіз інформативності нейровізуалізаційних параметрів у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом

Лучків Н. Ю.
Нейро-гліо-капілярні взаємодії сідничного нерва та його сегментарних центрів при експериментальній етопозид-індукованій нейропатії

Черемісіна В. Ф.
Зміни функціональної активності тромбоцитів у щурів при експериментальному порушенні стану сполучної тканини пародонта

Ілік Р. Р., Сіренко О. Ф., Павленко М. О.
Електроміографічне оцінювання функціональної активності жувальних м'язів у пацієнтів при значній атрофії альвеолярних відростків щелеп з ортопедичними конструкціями з опорою на дентальні імплантати

Дудко О. Г., Дудко Г. Є.
30-річний досвід застосування біодеградуєчих полімерних фіксаторів для оперативного лікування переломів кінцівок

Бондарев Є. В., Штриголь С. Ю., Дроговоз С. М., Лар'яновська Ю. Б.
Вплив препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на гістоструктуру шкіри щурів після гострої холодової травми

Серих Н. О., Боева С. С., Стрижак Н. В., Талер О. Ю., Шаршакова О. С.
Поширення яєць гельмінтів в об'єктах довкілля (ґрунт та вода) на території заплав Сіверського Дінця

Фундаментальные исследования

Гоцуля А. С., Зажарський В. В., Давиденко П. О.
Синтез і протитуберкульозна активність *N'*-(2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)ізонікотиногідрозидів

Обзоры

Головко С. В., Савицький О. Ф.
Сучасні технології лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози – огляд інноваційних лазерних систем

Клинический случай

Разнатовська О. М., Мирончук Ю. В., Пушнова О. А., Чернишова Л. І., Шелестіна Т. І., Безденежний В. В.
Особливості перебігу туберкульозу в дітей, які не щеплені вакциною БЦЖ

Original research

538 Nehrych N. O., Nehrych T. I., Myronovskiy S. L., Shorobura M. S., Nehrych O. I., Kit Yu. Ya., Stoika R. S.
Blood serum 48 kDa form of unconventional myosin 1c characterizes the early stage of multiple sclerosis

543 Kuznietsov A. A.
Comparative analysis of predictive significance of neuroimaging parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage

548 Luchkiv N. Yu.
Neuro-glio-vascular interrelations between the sciatic nerve and its segmental centers in the experimental etoposide-induced neuropathy

553 Cheremisina V. F.
Changes in the functional activity of thrombocytes in rats with experimental disruption of the periodontal connective tissue

557 Ilyk R. R., Sirenko O. F., Pavlenko M. O.
Electromyographic assessment of masticatory muscles activity in patients with severe alveolar bone atrophy with implant-supported fixed dental prostheses

562 Dudko O. G., Dudko G. Ye.
30-year experience of open reduction internal fixation of limb fractures using biodegradable polymeric devices

568 Bondariev Ye. V., Shtryhol S. Yu., Drohovor S. M., Larianovska Yu. B.
Effect of glucosamine and acetylsalicylic acid preparations on the rat skin histostucture after acute cold trauma

574 Sierykh N. O., Boleva S. S., Strizhak N. V., Taller O. Yu., Sharshakova O. S.
Dissemination of helminth eggs in the environmental objects (soil and water) in the territory of the Siversky Donets terraces

Basic research

578 Gotsulia A. S., Zazharskyi V. V., Davydenko P. O.
Synthesis and antituberculosis activity of *N'*-(2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazides

Review

584 Golovko S. V., Savytskyi O. F.
Modern technologies for treatment of patients with benign prostatic hyperplasia – an overview of innovative laser systems

Case report

593 Raznatovska O. M., Myronchuk Yu. V., Pushnova O. O., Chernyshova L. I., Shelestina T. I., Bezdenzhnyi V. V.
Features of tuberculosis course in BCG unvaccinated children

Найближчий і віддалений прогноз під впливом антикоагулянтної терапії у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії

С. М. Кисельов

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова:

інфаркт міокарда, аневризма серця, госпітальна летальність, демографічна статистика, антикоагулянти, нефракціонований гепарин, низькомолекулярний гепарин.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 462–466

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.4.135747

E-mail:

sergkyselov36@gmail.com

Прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда не втрачає актуальності до сьогодні.

Мета роботи – визначити вплив різних режимів антикоагулянтної терапії на госпітальну летальність, річну смертність, формування аневризми та тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії.

Матеріали та методи. У 167 хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії досліджували госпітальну летальність, річну смертність, ризик формування гострої аневризми та аневризми з тромбом лівого шлуночка залежно від отриманого антикоагулянта. Ймовірність настання несприятливих кардіоваскулярних подій оцінювали за відносним ризиком із довірчим інтервалом 95 %. Для оцінювання функції виживання використовували метод множинних оцінок Каплана–Мейєра. Для порівняння виживаності у групах використовували Log-rank-тест. Для всіх видів аналізу відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати. Виживаність протягом госпітального періоду була вірогідно вищою у групі, де застосовували нефракціонований гепарин, порівняно з пацієнтами, які отримали фондапаринукс. Лікування нефракціонованим гепарином, порівняно з фондапаринуксом, вірогідно знижує відносний ризик смерті впродовж госпітального періоду. Не встановили вірогідні відмінності річної виживаності хворих, які отримали фондапаринукс, еноксапарин і нефракціонований гепарин. Отже, всі три підходи були однаково ефективними щодо віддаленого прогнозу хворих на Q-інфаркт міокарда. Порівнюючи відносний ризик формування аневризми та аневризми з тромбом лівого шлуночка у групах хворих на Q-інфаркт міокарда залежно від антикоагулянтної терапії, вірогідні розбіжності не виявили. Тобто аневризма та аневризма з тромбом лівого шлуночка з однаковою частотою виникала у хворих на Q-інфаркт міокарда, котрі отримували як низькомолекулярний, так і нефракціонований гепарин.

Висновки. Застосування нефракціонованого гепарину у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії вірогідно знижує ризик госпітальної летальності в 1,46 раза порівняно з низькомолекулярним гепарином. Щодо річної смертності, ризику формування гострої аневризми та аневризми з тромбом лівого шлуночка нефракціонований і низькомолекулярний гепарин були однаково ефективними.

Ключевые слова:

инфаркт миокарда, аневризма сердца, госпитальная летальность, демографическая статистика, антикоагулянты, нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 462–466

Ближайший и отдаленный прогноз под влиянием антикоагулянтной терапии у больных острым Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии

С. М. Киселев

Прогноз течения острого инфаркта миокарда не теряет актуальности до настоящего времени.

Цель работы – определить влияние различных режимов антикоагулянтной терапии на госпитальную летальность, годовую смертность, формирование аневризмы и тромбообразование в полости левого желудочка больных острым Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии.

Материалы и методы. У 167 больных острым Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии исследовали частоту госпитальной летальности, годичной смертности, риска формирования острой аневризмы и аневризмы с тромбом левого желудочка в зависимости от полученного антикоагулянта. Вероятность наступления неблагоприятных кардиоваскулярных событий оценивали по относительному риску с 95 % доверительным интервалом. Для оценки функции выживания использовали метод множественных оценок Каплана–Мейєра. Для сравнения выживаемости в группах использовали Log-rank-тест. Для всех видов анализа отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Выживаемость в течение госпитального периода была достоверно выше в группе, где применяли нефракционированный гепарин, в сравнении с пациентами, которые получали фондапаринукс. Лечение нефракционированным гепарином по сравнению с фондапаринуксом достоверно снижает относительный риск смерти в течение госпитального периода. Не установили достоверные отличия годичной выживаемости больных, которые получали фондапаринукс, эноксапарин и нефракционированный гепарин. Таким образом, все три подхода были одинаково эффективны в отношении отдаленного прогноза больных Q-инфарктом миокарда. При сравнении относительного риска формирования аневризмы и аневризмы с тромбом левого желудочка в группах больных Q-инфарктом миокарда, в зависимости от антикоагулянтной терапии, достоверных различий не установлено. Таким образом, аневризма левого желудочка и аневризма с тромбом левого желудочка с одинаковой частотой возникала у больных Q-инфарктом миокарда, у которых использовали как низкомолекулярный, так и нефракционированный гепарин.

Выводы. Использование нефракционированного гепарина у больных острым Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии достоверно снижает риск госпитальной летальности в 1,46 раза по сравнению с низкомолекулярным гепарином. В отношении годичной смертности, риска формирования острой аневризмы и аневризмы с тромбом левого желудочка нефракционированный и низкомолекулярный гепарин были одинаково эффективны.

Impact of anticoagulation therapy on short-term and long-term prognosis of patients with acute Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy

S. M. Kyselov

Prognosis in acute Q-wave myocardial infarction is an actual problem till nowadays.

Aim: to determine the different regimens of anticoagulation therapy impact on hospital and one-year mortality, acute postinfarction aneurysm and left ventricle thrombus formation in patients with acute Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy.

Materials and methods: hospital and one-year mortality, risk of postinfarction aneurysm and left ventricle thrombus formation were investigated in 167 patients with acute Q-wave myocardial infarction after thrombolytic period depending on anticoagulation therapy. Probability of unfavorable cardiovascular events was assessed by the relative risk with a confidence interval of 95 %. The multiple method of Kaplan-Meier estimation was used to determine the survival distributions. In order to compare survival in different groups the Log-rank test was used. For all types of analyses differences were significant if $P < 0.05$.

Results. It was found that survival during the hospital period was significantly higher in the group of patients received unfractionated heparin compared to patients received fondaparinux. Treatment with unfractionated heparin in comparison with fondaparinux, reliably reduces the relative risk of death during the hospital period. There were no significant differences in the one-year survival of patients who received fondaparinux, enoxaparin, and unfractionated heparin. Thus, all three approaches were equally effective for the long-term prognosis in patients with Q-wave myocardial infarction.

There were no significant differences when comparing the relative risk of aneurysm formation and left ventricular aneurysm with a thrombus in the groups of patients with Q-wave myocardial infarction and different anticoagulation therapy. Thus, aneurysm of the left ventricle and left ventricular aneurysm with a thrombus occurred with the same frequency in patients with Q-wave myocardial infarction who were treated with low-molecular or unfractionated heparin.

Conclusions. The usage of unfractionated heparin in patients with acute Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy significantly reduces the risk of hospital mortality by 1.46 times compared with low-molecular-weight heparin. As for one-year mortality, the risk of acute aneurysm and left ventricular aneurysm with a thrombus, the unfractionated and low-molecular-weight heparin were equally effective.

Key words:
myocardial infarction,
heart aneurysm,
hospital mortality,
vital statistics,
anticoagulants,
unfractionated heparin,
low-molecular-weight heparin.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (4), 462–466

Прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда (ГІМ) не втрачає актуальності [3]. Одним із найнебезпечніших ускладнень ГІМ є гостра аневризми лівого шлуночка (АЛШ), що несприятливо модифікує прогноз [1]. Завдяки сучасним підходам до лікування хворого на ГІМ відзначають суттєве покращення виживаності пацієнтів, але адаптивне ремоделювання серця, яке супроводжується дилатацією та стоншенням міокарда в зоні інфаркту, спричиняє розвиток серцевої недостатності, формування аневризми та тромбу у порожнині серця [5]. Розвиток аневризми ЛШ створює сприятливі гемодинамічні умови для тромбоутворення, яке спостерігають у понад 30 % випадків, навіть на тлі подвійної дезагрегантної та антикоагулянтної терапії, котра має найвищий рівень доказів [2]. Пошук оптимальної тактики для покращення найближчого та віддаленого прогнозу, профілактики формування аневризми та тромбу лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ) є пріоритетним завданням сучасної кардіології.

Мета роботи

Визначити вплив різних режимів антикоагулянтної терапії на госпітальну летальність, річну смертність, формування аневризми та тромбу лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 167 хворих віком від 48 до 75 років, медіана віку – 65,2 (54,9; 71,3) року; чоловіки – 60,5 % (101 особа), жінки – 39,5 % (66 осіб) з гострим Q-інфарктом міокарда передньої стінки ЛШ, які були

госпіталізовані в інфарктне відділення КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя». Пацієнти, які були залучені в дослідження, отримали базисне лікування, що включало тромболітичну терапію, статини, нефракціонований (НФГ) або низькомолекулярний (НМГ) гепарин, антиагреганти (аспірин і клопідогрель), бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, діуретики та нітрати за потреби в необхідних дозах. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Хворих поділили на групи залежно від отриманого антитромботичного засобу: 1 група – 52 пацієнти, яких лікували фондапаринуксом натрію (Арікстра, виробник – GlaxoSmithKline) 2,5 мг внутрішньовенно з наступним підшкірним введенням 2,5 мг на добу, 5 днів; 2 група – 61 пацієнт, котрі отримали еноксапарин натрію (Клексан, виробник – Sanofi) 30 мг внутрішньовенно, надалі – 1 мг/кг підшкірно кожні 12 годин, 5 днів; 3 група – 54 хворих, яких лікували нефракціонованим гепарином (Гепарин, виробник – Індар, Україна) 60 Од/кг внутрішньовенно з наступною внутрішньовенною інфузією 12 Од/кг протягом 24 годин. Групи були зіставні за віком, статтю та супутніми захворюваннями.

Статистично результати опрацювали із застосуванням пакета програм Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5). Імовірність настання несприятливих подій оцінювали за допомогою відносного ризику (ВР) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Відносний ризик розраховували як відношення частоти настання результату в осіб, на яких впливав фактор ризику, до частоти настання результату в осіб, котрі не зазнали впливу цього фактора. При ВР більше одиниці ймовірність розвитку несприятливої події вище, а при ВР менше одиниці – нижче, ніж в осіб без впливу фактора ризику. Функцію виживання розраховували за методом

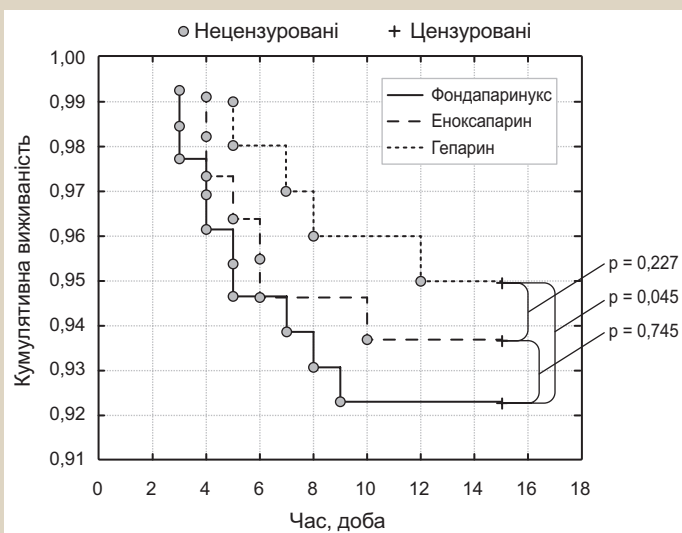


Рис. 1. Госпітальна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда залежно від антикоагулянтної терапії (Kaplan–Meier).

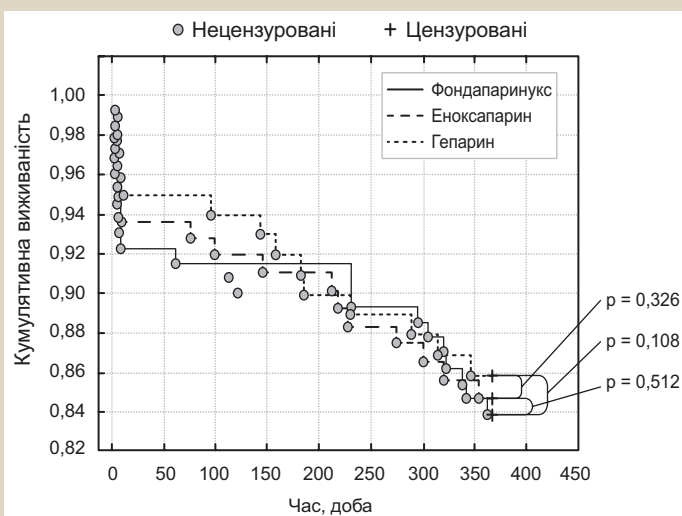


Рис. 2. Річна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда залежно від антикоагулянтної терапії (Kaplan–Meier).

множинних оцінок Каплана–Мейєра. Виживаність у групах порівнювали за допомогою Log-rank-тесту. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

Аналіз виживаності хворих на гострий Q-ІМ протягом госпітального періоду (рис. 1) дав змогу встановити найкращі результати у групі НФГ. Log-rank-тест підтвердив вірогідний характер розходження кривих виживаності. У групі хворих, де використовували НФГ, госпітальна виживаність вірогідно переважала порівняно з групою хворих, яких лікували фондапаринуксом ($p = 0,045$), та мала тенденцію до переважання порівняно з пацієнтами, котрі отримали еноксапарин ($p = 0,227$).

Порівняння кумулятивної виживаності пацієнтів, які отримували фондапаринукс та еноксапарин, за резуль-

татами Log-rank-тесту не показало статистично вірогідні відмінності ($p = 0,745$).

Для оцінювання впливу НФГ і НМГ на ймовірність смерті протягом госпітального періоду розраховували відносний ризик із 95 % довірчим інтервалом. Розрахунок показав: за умови лікування НФГ відносний ризик госпітальної летальності був нижчим щодо груп хворих, які отримали НМГ. Порівняно з фондапаринуксом відносний ризик госпітальної летальності був вірогідно нижчим в 1,46 раза (95 % ДІ 1,13–1,89; $p = 0,037$), а порівняно з еноксапарином – в 1,19 раза (95 % ДІ 1,01–1,63; $p = 0,147$) – тенденція мала схожий напрям, але статистичної вірогідності не було.

Під час аналізу кумулятивної виживаності хворих на Q-ІМ протягом року у групі НФГ виявили кращі результати порівняно з групами фондапаринуксу ($p = 0,108$) та еноксапарину ($p = 0,326$), але за результатами Log-rank-тесту (рис. 2) розходження кривих виживаності не мало вірогідного характеру.

Вірогідні відмінності під час порівняння показників кумулятивної виживаності протягом року у групах фондапаринуксу та еноксапарину також не виявили ($p = 0,512$). За відсутності достовірних відмінностей між показниками кумулятивної виживаності хворих на Q-ІМ упродовж року не було підстав для розрахунку відносного ризику смерті з 95 % довірчим інтервалом.

Отже, призначення НФГ протягом госпітального періоду лікування Q-ІМ вірогідно сприяло зменшенню госпітальної летальності порівняно з НМГ.

Вплив НФГ і НМГ на ймовірність формування анеризми ЛШ протягом госпітального періоду у хворих на Q-ІМ оцінювали за допомогою розрахунку кумулятивного ризику (рис. 3).

Серед хворих на Q-ІМ кумулятивний ризик утворення гострої анеризми ЛШ був найвищим у групі пацієнтів, яких лікували фондапаринуксом, але, за результатами Log-rank-тесту, не було вірогідних відмінностей ані з групою НФГ ($p = 0,098$), ані з групою еноксапарину ($p = 0,371$). Кумулятивний ризик утворення гострої анеризми ЛШ у групах НФГ та еноксапарину був майже однаковим ($p = 0,879$). Відсутність вірогідної різниці між показниками кумулятивного ризику утворення гострої анеризми ЛШ у хворих на Q-ІМ не дала підстав для розрахунку відносного ризику з 95 % довірчим інтервалом. Отже, застосування НФГ і НМГ майже однаково впливало на кумулятивний ризик формування гострої анеризми ЛШ.

Кумулятивний ризик утворення анеризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ оцінювали протягом госпітального періоду залежно від застосування НФГ і НМГ (рис. 4).

Кумулятивний ризик утворення анеризми з тромбом ЛШ у групі фондапаринуксу був вищим, ніж при застосуванні НФГ ($p = 0,421$) та еноксапарину ($p = 0,134$) у хворих на Q-ІМ, але за результатами Log-rank-тесту ці відмінності не були вірогідними. Кумулятивний ризик утворення анеризми з тромбом ЛШ у групі НФГ майже не відрізнявся від групи еноксапарину ($p = 0,745$). Розрахунок відносного ризику з 95 % довірчим інтервалом не виконали у зв'язку з відсутністю вірогідної різниці між показниками кумулятивного ризику утворення гострої анеризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ. Отже,

кумулятивний ризик утворення аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ не залежав від застосування НФГ чи НМГ.

Обговорення

Найефективнішою щодо зменшення летальності протягом госпітального періоду була тактика застосування нефракціонованого гепарину для лікування Q-ІМ. Не виявили суттєві відмінності щодо впливу НФГ і НМГ на смертність впродовж року, формування аневризми та тромбу ЛШ.

У роботах інших дослідників показано: комбінована терапія, що включає фібринолітик, антикоагулянт, подвійну антитромбоцитарну терапію, призводить до обмеження ділянки некрозу, збільшення зони життєздатного міокарда і перешкоджає розвитку дилатації та аневризми ЛШ [6,8]. Ефективність і безпеку використання НФГ для лікування хворих на Q-ІМ доведена в багатоцентричних рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях (ASSENT 4, OASIS 6, NORDISTEMI, GRACIA-3) [6–8]. Єдина незручність, пов'язана з його використанням, – це потреба в ретельному контролі активованого часткового тромбoplastинового часу, і цим він поступається НМГ [4].

Висновки

У хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболізу застосування нефракціонованого гепарину вірогідно зменшує ризик летальності протягом госпітального періоду в 1,46 раза порівняно з низькомолекулярним гепарином. Вплив нефракціонованого та низькомолекулярного гепаринів на смертність хворих на Q-інфаркт міокарда впродовж року, ризик формування гострої аневризми та аневризми з тромбом ЛШ суттєво не відрізнявся.

Перспективи подальших досліджень. Наступні дослідження впливу різноманітних компонентів лікування на госпітальну летальність, річну смертність і ризик ускладненого перебігу Q-інфаркту міокарда дадуть змогу оптимізувати лікувальну тактику, поліпшити виживаність, найближчий і віддалений прогноз хворих.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутніх патологічних станів, удосконалення діагностики та оптимізація лікування» № держреєстрації 0114U001392 (2014–2018).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Кисельов С. М., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Кисельов С. М., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

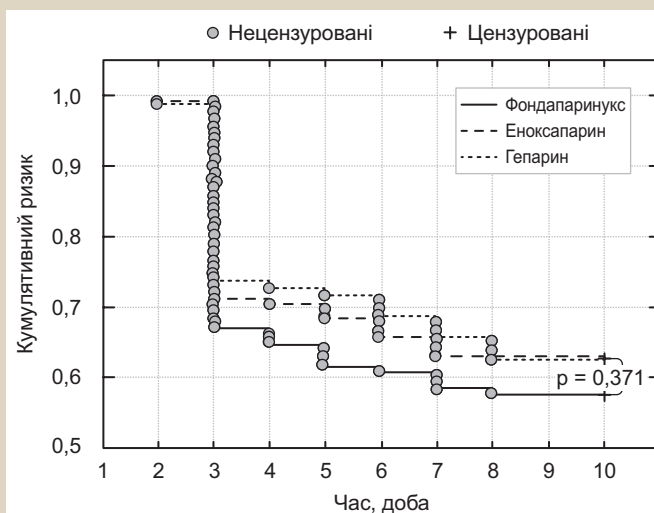


Рис. 3. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда залежно від антикоагулянтної терапії (Kaplan–Meier).

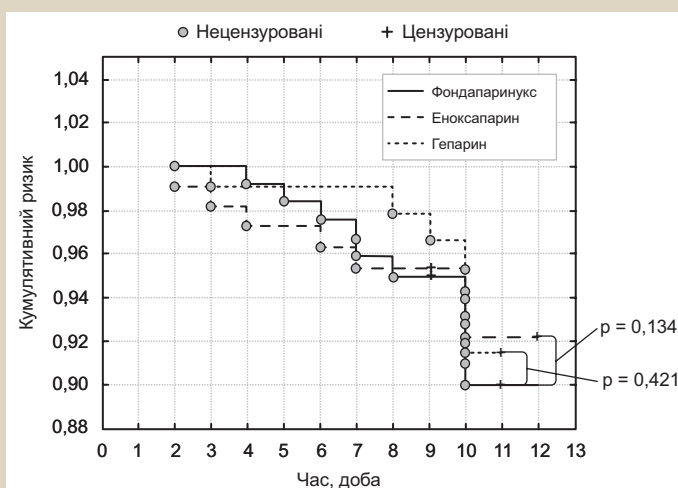


Рис. 4. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми з тромбом лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда залежно від антикоагулянтної терапії (Kaplan–Meier).

Information about author:

Kyselov S. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 09.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 20.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 10.05.2018

Список літератури

- [1] Клінічний перебіг гострого інфаркту міокарда, ускладненого гострою лівошлуночковою недостатністю після коронарного обстеження зі стентуванням // Є.Х. Заремба, В.М. Сало, Я.В. Мизак, О.В. Заремба / Семейная медицина. – 2016. – №3(65). – С. 30–32.
- [2] Коваль Е.А. Анти тромботическая терапия у пациентов с ОКС: существуют ли универсальные стандарты? / Е.А. Коваль // Здоров'я України. – 2014. – №3. – С. 11.
- [3] Сіренко Ю.М. Медико-соціальні проблеми кардіологічної допомоги в Україні: шляхи вирішення / Ю.М. Сіренко // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2014. – №2. – С. 6–10.

- [4] Федотова Л.А. Гемостаз, фибринолиз при ішемічній хворобі серця і артеріальної гіпертензії / Л.А. Федотова, В.Н. Зорин, М.Ю. Пластун // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16. – №4(64). – С. 183–186.
- [5] Федчишин Н.Є. Аналіз лікарняної летальності від гострого інфаркту міокарда (за даними Тернопільської університетської лікарні) / Н.Є. Федчишин // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2013. – №4(58). – С. 48–51.
- [6] Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction / E.M. Antman, D.A. Morrow, C.H. McCabe et al. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – Issue 14. – P. 1477–1488.
- [7] McCann C.J. New anticoagulant strategies in ST elevation myocardial infarction: Trials and clinical implications / C.J. McCann, I.B.A. Menown // Vasc. Health Risk Managem. – 2008. – Vol. 4(2). – P. 305–313.
- [8] The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial / R.J. Peters, C. Joyner, J.P. Bassand, et al. // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29(3). – P. 324–331.

References

- [1] Zaremba, E. H., Salo, V., Mizak, Y. V., & Zaremba, O. V. (2016) Klinichniy perebih hostroho infarktu miokarda, uskladnenoho hostroiu livoshlunochkovoіu nedostatnistiu pislia koronarного obstezhennia zi stentuvanniam [The clinical course of acute myocardial infarction complicated by acute left ventricular failure after koronarografichnogo survey with stenting]. *Simejnaya medicina*, 3(65), 30–32. [in Ukrainian].
- [2] Koval' E. A. (2014) Antitromboticheskaya terapiya u pacientov s OKS: suschestvuyut li universal'nye standarty? [Antithrombotic therapy in patients with ACS: are there universal standards?]. *Zdorovia Ukrainy*, 3, 11. [in Russian].
- [3] Sirenko, Yu. M. (2014) Medyko-sotsialni problemy kardiologichnoi dopomohy v Ukraini: shliahy vyrishennia [Medical and social problems of cardiac care in Ukraine: methods of a solution]. *Problemy bezperervnoi medychnoi osvity ta nauky*, 2, 6–10. [in Ukrainian].
- [4] Fedotova, L. A., Zorin, V. N., & Plastun, M. Yu. (2013) Hemostaz, fibrynoliz pry ishemichnii khvorobi sertsia i arterialnii hipertenzii [Hemostasis and fibrinolysis in ischaemic heart disease and hypertension]. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*, 16, 4(64), 183–186. [in Ukrainian].
- [5] Fedchyshyn, N. Ye. (2013) Analiz likarnianoї letalnosti vid hostroho infarktu miokarda [Analysis of hospital lethality from acute myocardial infarction (according to the date of the Ternopil University Hospital)]. *Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*, 4(58), 48–51. [in Ukrainian].
- [6] Antman, E. M., Morrow, D. A., McCabe, C. H., Murphy, S. A., Ruda, M., Sadowski, Z., et al. (2006) Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 354(14), 1477–1488. doi: 10.1056/NEJMoa060898.
- [7] McCann, C. J., & Menown, B. A. (2008) New anticoagulant strategies in ST elevation myocardial infarction: Trials and clinical implications. *Vasc. Health Risk Managem.*, 4(2), 305–313.
- [8] Peters, R. J., Joyner, C., Bassand, J. P., Afzal, R., Chrolavicius, S., Mehta, S. R., et al. (2008) The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur. Heart J.*, 29(3), 324–331. doi: 10.1093/eurheartj/ehm616.

Вплив альдостерону на маркери колагеноутворення у хворих на інфаркт міокарда при нирковій дисфункції

В. К. Ташчук, О. С. Полянська, О. І. Гулага

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Мета роботи – дослідити рівні альдостерону, ангіотензинперетворювального ферменту та активності протеолітичної системи крові у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі хронічної хвороби нирок.

Матеріали та методи. Групу спостереження склали 106 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу гострого Q-інфаркту міокарда. Хворих поділили на 2 групи залежно від рівня швидкості клубочкової фільтрації: I – пацієнти з рівнем ≤ 90 мл/год, II – з рівнем > 90 мл/год.

Результати. Досліджуючи особливості нейрогуморальної регуляції у хворих на гострий інфаркт міокарда виявили, що в пацієнтів I групи рівень альдостерону був вірогідно вищим, ніж у хворих II групи ($p < 0,05$). Концентрація ангіотензинперетворювального ферменту у хворих I групи була вірогідно вищою, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). У I групі хворих спостерігали зростання протеолітичної активності сироватки крові за азоальбуміном ($p > 0,05$), азоказеїном ($p < 0,05$) та азоколагеном ($p > 0,05$). Виявили вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок рівня альдостерону з активністю протеолізу за азоколагеном ($p < 0,01$), що підтверджує роль альдостерону у процесах колагеноутворення. Обговорення потребує патогенетично зумовлена класифікація фіброзу в міокарді: фіброз заміни (локальний (з анеризмою лівого шлуночка або без анеризми лівого шлуночка), дифузний (зі збереженням фракції викиду лівого шлуночка понад 40 % або зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка менше ніж 40 %)), інтерстиціальний, ендоміокардіальний.

Висновки. У хворих на гострий інфаркт міокарда при II стадії хронічної хвороби нирок виявили вірогідне підвищення рівня альдостерону й ангіотензинперетворювального ферменту, що може призводити до прогресування серцевої недостатності. Збільшення протеолітичної активності сироватки крові за рівнем лізису азоказеїну, вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок рівня альдостерону з активністю протеолізу за азоколагеном ($r = -0,36$; $p < 0,01$) вказують на можливий несприятливий перебіг інфаркту міокарда в пацієнтів із нирковою дисфункцією.

Ключові слова:

інфаркт міокарда, альдостерон, хронічна хвороба нирок.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 467–470

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.4.135791

E-mail:

okspolyan@ukr.net

Влияние альдостерона на маркеры колагенообразования у больных с инфарктом миокарда при почечной дисфункции

В. К. Ташчук, О. С. Полянская, О. И. Гулага

Цель работы – исследовать уровень альдостерона, ангиотензинпревращающего фермента и активности протеолитической системы крови у больных острым инфарктом миокарда на фоне хронической болезни почек.

Материалы и методы. Группу наблюдения составили 106 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу острого Q-инфаркта миокарда. Больные разделены на 2 группы в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации: I – пациенты с уровнем ≤ 90 мл/ч, II – с уровнем > 90 мл/ч.

Результаты. При исследовании особенностей нейрогуморальной регуляции у больных с острым инфарктом миокарда установили, что у пациентов I группы уровень альдостерона достоверно выше, чем у больных II группы ($p < 0,05$). Концентрация ангиотензинпревращающего фермента у больных I группы была достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В I группе больных отмечен рост протеолитической активности сыворотки крови по азоальбумину ($p > 0,05$), азоказеину ($p < 0,05$) и азоколагену ($p > 0,05$). Отмечена достоверная отрицательная корреляционная связь уровня альдостерона с активностью протеолиза по азоколагену ($p < 0,01$), что подтверждает роль альдостерона в процессах колагенообразования. Обсуждению подлежит патогенетически обусловленная классификация фиброза в миокарде: фиброз замены (локальный (с анеризмой левого желудочка или без анеризмы левого желудочка), диффузный (с сохранением фракции выброса левого желудочка более 40% или со снижением фракции выброса левого желудочка менее 40%)), интерстициальный, эндомиокардиальный.

Выводы. У больных с острым инфарктом миокарда при II стадии хронической болезни почек установлено достоверное повышение уровня альдостерона и ангиотензинпревращающего фермента, что может приводить к прогрессированию сердечной недостаточности. Увеличение протеолитической активности сыворотки крови по уровню лизиса азоказеина, достоверная отрицательная корреляционная связь уровня альдостерона с активностью протеолиза по азоколагену ($r = -0,36$; $p < 0,01$) указывают на неблагоприятное течение инфаркта миокарда у пациентов с почечной дисфункцией.

Ключевые слова:

инфаркт миокарда, альдостерон, хроническая болезнь почек.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 467–470

Effect of aldosterone on collagen formation markers in patients with myocardial infarction and renal dysfunction

V. K. Tashchuk, O. S. Polianska, O. I. Gulaga

Aim. To investigate the level of aldosterone, angiotensin-converting enzyme and the blood proteolytic system activity in patients with acute myocardial infarction on the background of chronic kidney disease.

Key words:

myocardial infarction, aldosterone, chronic renal diseases.

Materials and methods. The observation group consisted of 106 patients who underwent in-patient treatment for acute Q-myocardial infarction. Patients were divided into 2 groups depending on the glomerular filtration rate (GFR): Group I consisted of patients with GFR ≤ 90 ml / h, Group II – with GFR > 90 ml / h.

Results. It was found that in patients with AMI of Group I the level of aldosterone was significantly higher than in the Group II patients ($P < 0.05$). The concentration of angiotensin-converting enzyme in patients of the Group I was significantly higher than in the comparison group ($P < 0.05$). The increase in blood serum proteolytic activity was observed in the Group I patients: azoalbumin ($P > 0.05$), azocasein ($P < 0.05$) and azocollagen ($P > 0.05$). A highly probable negative correlation of aldosterone level with proteolysis activity when tested on azocollagen ($P < 0.01$) was revealed, and it confirms the role of aldosterone in the processes of collagen formation. The pathogenetically substantiated classification of myocardial fibrosis proposed by the authors should be up for discussion: 1. replacement fibrosis: – local (with aneurysm of the left ventricle or without it); diffuse (with a left ventricular preserved ejection fraction – more than 40 % or with a decrease in the left ventricular ejection fraction – less than 40 %); 2. interstitial fibrosis; 3. endomyocardial fibrosis.

Conclusions. In patients with acute myocardial infarction at the stage II of chronic kidney disease a significant increase in the aldosterone and angiotensin-converting enzyme levels has been found, which could result in heart failure progression. An increase in the serum proteolytic activity by the level of azocasein lysis and a highly probable negative correlation between aldosterone level and activity of proteolysis when tested on azocollagen ($r = -0.36$; $P < 0.01$) indicate an unfavorable course of myocardial infarction in patients with renal dysfunction.

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) – важлива медична та соціальна проблема у світі, особливо за наявності коморбідної патології. Щорічна смертність від серцево-судинних захворювань збільшується як у загальній популяції, так і серед пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН). У процесах прогресування серцево-судинних захворювань і ХХН суттєве значення належить ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС), і основними факторами прогресування цих захворювань є ангіотензин II (АГII) та альдостерон (А). Відомо, що секреція А відбувається як у наднирниках, так і в серці, нирках. Він регулює водний і калієвий баланс, стимулює ріст фіброblastів, синтез фібрилярного колагену й відіграє важливу роль у фіброзі серця, судин [1], однак питання взаємозалежності вмісту альдостерону та активності процесів колагенотворення при інфаркті міокарда на тлі ниркової дисфункції залишаються вивченими недостатньо.

Мета роботи

Дослідити рівні альдостерону, ангіотензинперетворювального ферменту та активності протеолітичної системи крові у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі хронічної хвороби нирок.

Матеріали і методи дослідження

Групу спостереження склали 106 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу гострого Q-інфаркту міокарда. Кожен обстежений дав письмову згоду на участь у дослідженні з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи здійснення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008) і наказу МОЗ України № 960 від 23.09.2009 р. Діагноз верифікували згідно зі стандартами Європейської асоціації кардіологів. Середній вік хворих – $51,50 \pm 3,94$ року. У всіх діагностували ХХН на тлі хронічного пієлонефриту у фазі ремісії.

Хворих поділили на 2 групи залежно від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ): I ($n = 37$) – пацієнти з рівнем ≤ 90 мл/год, II ($n = 69$) – з рівнем > 90 мл/год. Рівень ШКФ визначали за формулою Кокрофта–Гаулта. В

усіх пацієнтів за допомогою імуноферментного методу визначали рівень альдостерону та ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Протеолітичну активність плазми крові визначали, використовуючи колорогенні сполуки: азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїн (лізис високомолекулярних білків), азокол (лізис колагену) (Simko Ltd., Львів) [2].

Статистичне опрацювання виконали використовуючи Microsoft® Office Excel з обрахуванням середніх значень, стандартних похибок середнього. Вірогідність різниці кількісних показників визначали за допомогою t-критерію Стьюдента за нормального розподілу масивів і t-критерію Wilcoxon при розподілі, що відрізняється від нормального хоча б в одному з масивів для двох залежних вибірок; аналогічно для двох незалежних вибірок за нормального розподілу масивів – 2-вибірковий t-критерій Student, ненормального розподілу – U-критерій Wilcoxon.

Результати та їх обговорення

Досліджуючи особливості нейрогуморальної регуляції у хворих на ГІМ, виявили: у хворих I групи рівень А був вірогідно вищим, ніж у пацієнтів II групи ($251,54 \pm 9,34$ пмоль/л проти $236,24 \pm 8,83$ пмоль/л; $p < 0,05$). Концентрація АПФ у хворих із ШКФ ≤ 90 мл/год також була вірогідно вищою, ніж у групі порівняння ($72,83 \pm 2,43$ мкмоль/хв/л проти $65,28 \pm 3,81$ мкмоль/хв/л; $p < 0,05$), що може вказувати на пригнічення фільтраційної здатності нирок через виражену вазоконстрикцію судин ниркових клубочків.

Відомо, що ниркова дисфункція [3] супроводжується пошкодженням ендотелію у клубочках і трубчастому інтерстиції, погіршенням функції цих структур, зменшенням ШКФ, що прогресує, збільшенням об'єму позаклітинної рідини, аномальним іонним балансом і гіпоксією тканин, збільшенням ендотеліну-1 та активацією РААС. Збільшення секреції А є відповіддю на активацію РААС, підвищення синтезу АГII та калію. Наявний місцевий синтез А в ендотеліальних і гладком'язових клітинах судин, у серцевому м'язі, що впливає на процеси післяінфарктного ремоделювання [4]. Фізіологічні ефекти А залежать від активності мінералокортикоїдних рецепторів (МР), які знаходяться в ниркових каналцях, ендотелії та гладком'язових клітинах судин серця та легень. Альдо-

стерон та активація МР також викликають запалення, фіброз серця, фіброз і реконструкцію кровоносних судин, тубулоінтерстиційний фіброз і пошкодження клубочків у нирках, збільшуючи генерування активних форм кисню нікотинамідом адениндинуклеотидфосфату оксидази мітохондрій [5].

У нашому дослідженні у I групі хворих спостерігали збільшення протеолітичної активності сироватки крові за азоальбуміном $0,179 \pm 0,003$ Е440/мл/год проти $0,176 \pm 0,003$ Е440/мл/год ($p > 0,05$), азоказеїном $0,180 \pm 0,001$ Е440/мл/год проти $0,175 \pm 0,002$ Е440/мл/год ($p < 0,05$), азоколагеном $0,011 \pm 0,001$ Е440/мл/год проти $0,009 \pm 0,001$ Е440/мл/год ($p > 0,05$). Вірогідні відмінності виявили тільки щодо азоказеїну ($p < 0,05$). Оскільки до складу середньомолекулярних пептидів входять біологічно активні речовини, які беруть участь у регуляції судинного тону та функції нирок, отримані результати можуть показувати порушення гуморальних механізмів регуляції ШКФ у пацієнтів I групи. Виявили вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок рівня А з активністю протеолізу за азоколагеном ($r = -0,36$; $p < 0,01$), підтверджений відомостями фахової літератури [6], що показують кореляційний зв'язок рівня А з масою міокарда лівого шлуночка та фіброзом міокарда.

Альдостерон призводить до активізації фіброзу через кілька механізмів: індукції запалення та фібриногенного некрозу дрібних артерій, артеріол через вплив на МР, які знаходяться в цитозолі судинних фібробластів, і стимуляції апоптозу кардіоміоцитів [6]. Дослідження на мишах, в яких МР був вилучений із певних типів клітин, свідчать про ключову роль макрофагів у запаленні та фіброзі [5]. Утворення фіброзу в міокарді залежить від балансу між профібротичними (TGF- β , галектин-3) та антифібротичними (BNP, ANP) факторами [7]. Киснєве голодування, травматичний вплив призводять до стимуляції проліферативних процесів, особливо мезенхімальних елементів (фіброцитів, ендотелію капілярів, адвентиційних клітин). Розрізняють 2 категорії тканинного фіброзу: фіброз запалення (репаративний фіброз) і реактивний фіброз. Останній може розвиватися у відповідь на гормональні зміни та тиск або перевантаження об'єму [7]. Інші дослідники [8] виділяють 4 типи серцевого фіброзу: реактивний інтерстиціальний фіброз, фіброз заміни, інфільтративний інтерстиціальний та ендоміокардіальний фіброз.

Обговорення потребує патогенетично зумовлена класифікація фіброзу в міокарді, яку пропонуємо:

1. Фіброз заміни:

- локальний (з аневризмою лівого шлуночка або без аневризми лівого шлуночка);
- дифузний (зі збереженням фракції викиду лівого шлуночка понад 40 % або зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка менше ніж 40 %).

2. Інтерстиціальний фіброз.

3. Ендоміокардіальний фіброз.

Прижиттєва біопсія міокарда з визначенням вмісту колагену в ньому є золотим стандартом у діагностиці міокардіального фіброзу. Відомі плазмові фактори обміну колагену: маркери синтезу колагену (карбокситермінальний пропептид проколагену I типу), карбокситермінальний пропептид проколагену III типу); маркери деградації колагену (карбокситермінальний телопептид

колагену I типу); маркери пригнічення деградації колагену (тканинний інгібітор матричної металопротеїнази 1 типу); маркери активності фібробластів (трансформуючий фактор росту v1) [1,9]. Отримали деклараційний патент України на спосіб прогнозування перебігу інфаркту міокарда за колагенолітичною активністю з визначенням у хворого рівня колагенуутворення за показником лізису за азоколагеном [10], що дає можливість прогнозувати утворення аневризми лівого шлуночка.

Отже, підвищення рівня А та АПФ у хворих на інфаркт міокарда на тлі ниркової дисфункції та порушення процесів колагенуутворення можуть призводити до виникнення гострих кардіоваскулярних подій і прогресування серцевої недостатності.

Висновки

1. У хворих на гострий інфаркт міокарда при II стадії хронічної хвороби нирок виявили вірогідне підвищення рівня А та АПФ, що може призводити до прогресування серцевої недостатності.

2. Збільшення протеолітичної активності сироватки крові за рівнем лізису азоказеїну, вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок рівня альдостерону з активністю протеолізу за азоколагеном ($r = -0,36$; $p < 0,01$) вказують на можливий несприятливий перебіг інфаркту міокарда в пацієнтів із нирковою дисфункцією.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є вивчення рівнів альдостерону, ангіотензинперетворювального ферменту та активності протеолітичної системи крові у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі хронічної хвороби нирок при використанні антагоністів альдостерону.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Ташчук В. К., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Полянська О. С., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Гулага О. І., асистент каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Ташчук В. К., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Полянская О. С., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Гулага О. И., ассистент каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

Tashchuk V. K., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine,

Higher Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Polianska O. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Higher Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Gulaga O. I., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Higher Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Надійшла до редакції / Received: 14.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 18.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 22.12.2017

Список літератури

- [1] Differential Proteomics Identifies Reticulocalbin-3 as a Novel Negative Mediator of Collagen Production in Human Cardiac Fibroblasts / E. Martinez-Martinez, J. Ibarrola, A. Fernandez-Celis, et al. // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – №1. – P. 121–192.
- [2] Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії / В.С. Магальяс, А.О. Міхеев, Ю.Є. Роговий та ін. – Чернівці : БДМУ, 2001. – 42 с.
- [3] Endothelial factors in the pathogenesis and treatment of chronic kidney disease Part I: General mechanisms: a joint consensus statement from the European Society of Hypertension Working Group on Endothelin and Endothelial Factors and The Japanese Society of Hypertension / G.P. Rossi, T.M. Seccia, M. Barton, et al. // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36(3). – P. 451–461.
- [4] Collecting Duct Nitric Oxide Synthase Activation Maintains Sodium Homeostasis During High Sodium Intake Through Suppression of Aldosterone and Renal Angiotensin II Pathways / K.A. Hyndman, E.V. Mironova, J.F. Giani, et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6(10). – pii: e006896.
- [5] Brown N.J. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis / N.J. Brown // *Nat Rev Nephrol.* – 2013. – №8. – P. 459–469.
- [6] MiR-34c-5p and CaMKII are involved in aldosterone-induced fibrosis in kidney collecting duct cells / E.J. Park, H.J. Jung, H.J. Choi, et al. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2018. – Vol. 314(3). – F329–F342.
- [7] Aldosterone mediates cardiac fibrosis in the setting of hypertension. patients / F. Azibani, L. Fazal, C. Chatziantoniou, et al. // *Curr. Hypertens Rep.* – 2013. – Vol. 15. – №4. – P. 395–400.
- [8] Tian J. Myocardial fibrosis in congenital and pediatric heart disease / J. Tian, X. An, L. Niu // *Exp. Ther. Med.* – 2017. – Vol. 13. – №5. – P. 1660–1664.
- [9] Aldosterone antagonist therapy and its relationship with inflammation, fibrosis, thrombosis, mineral-bone disorder and cardiovascular complications in peritoneal dialysis (PD) patients / R. Donderski, P. Strycki, B. Sulikowska, et al. // *Int. Urol. Nephrol.* – 2017. – Vol. 49(10). – P. 1867–1873.
- [10] Патент 63277 Україна МПК А61В 5/00. Спосіб прогнозування перебігу інфаркту міокарда за показником колагенолітичної активності / О.І. Гулага, В.К. Ташчук, О.С. Полянська; заявн. і патентовласн. БДМУ. №u201100853, заявл. 26.01.2011; опубл. 10.10.2011 // *Бюлетень.* – №19.

References

- [1] Martinez-Martinez, N. E., Ibarrola, J., Fernandez-Celis, A., Santamaria, E., Fernandez-Irigoyen, J., Rossignol, P., et al. // (2017). Differential Proteomics Identifies Reticulocalbin-3 as a Novel Negative Mediator of Collagen Production in Human Cardiac Fibroblasts. *Sci. Rep.*, 7(1), 121–192. doi: 10.1038/s41598-017-12305-7.
- [2] Mahalias, V. M., Mixiev, A. O., Rohovyi, Yu. Ye., Shcherbinina, A. V., Turchynets, T. N., & Chipko, T. M. (2001). *Suchasni metodyky eksperymentalnykh ta klinichnykh doslidzhen Centralnoi naukovo-doslidnoi laboratorii [Modern methods of experimental and clinical research of the Central Research Laboratory]*. Chernivtsi: BDMA. [in Ukrainian].
- [3] Rossi, G. P., Seccia, T. M., Barton, M., Danser, A. H., de Leeuw, P. W., Dhaun, N., et al. (2018). Endothelial factors in the pathogenesis and treatment of chronic kidney disease Part I: General mechanisms: a joint consensus statement from the European Society of Hypertension Working Group on Endothelin and Endothelial Factors and The Japanese Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 36(3), 451–461. doi: 10.1097/HJH.0000000000001599.
- [4] Hyndman, K. A., Mironova, E. V., Giani, J. F., Dugas, C., Collins, J., McDonough, A. A., et al. (2017). Collecting Duct Nitric Oxide Synthase Activation Maintains Sodium Homeostasis During High Sodium Intake

Through Suppression of Aldosterone and Renal Angiotensin II Pathways. *J Am Heart Assoc.* 6(10), pii: e006896. doi: 10.1161/JAHA.117.006896.

- [5] Brown, N. J. (2013). Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol.*, 9(8), 459–69. doi: 10.1038/nrneph.2013.110.
- [6] Park, E. J., Jung, H. J., Choi, H. J., Cho, J. I., Park, H. J., & Kwon, T. H. (2018). MiR-34c-5p and CaMKII are involved in aldosterone-induced fibrosis in kidney collecting duct cells. *Am J Physiol Renal Physiol.*, 314(3), F329–F342. doi: 10.1152/ajprenal.00358.2017.
- [7] Azibani, F., Fazal, L., Chatziantoniou, C., Samuel, J., & Delcayre, C. (2013). Aldosterone mediates cardiac fibrosis in the setting of hypertension patients. *Curr Hypertens Rep.*, 15(4), 395–400. doi: 10.1007/s11906-013-0354-3.
- [8] Tian, J., An, X., & Niu, L. (2017). Myocardial fibrosis in congenital and pediatric heart disease. *Exp. Ther. Med.*, 13(5), 1660–1664. doi: 10.3892/etm.2017.4224.
- [9] Donderski, R., Strozecski, P., Sulikowska, B., Grajewska, M., Miskowicz, I., Stefacska, et al. (2017) Aldosterone antagonist therapy and its relationship with inflammation, fibrosis, thrombosis, mineral-bone disorder and cardiovascular complications in peritoneal dialysis (PD) patients. *Int. Urol. Nephrol.*, 49(10), 1867–1873. doi: 10.1007/s11255-017-1655-2.
- [10] Hulaha, O. I., Tashchuk, V. K., Polianska, O. S., (patentee) (2011). Patent №63277 Ukraina МПК А61В 5/00. Sposib prognosuvannya perebihu infarktu miokarda za pokaznykom kolahenolitychnoi aktyvnosti [Patent №63277 Ukraine МПК А61В 5/00. Method of forecasting the course of myocardial infarction on the indicator of collagenolytic activity]. *Biuletyn.* 19. [in Ukrainian].

Speckle-tracking parameters as predictors of left ventricular systolic dysfunction in patients with myocarditis

S. V. Cherniuk

State Institution “National Scientific Centre “Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko” of NAMS of Ukraine”, Kyiv

Purpose. To evaluate the prognostic capabilities of speckle-tracking echocardiography for prediction of left ventricular systolic dysfunction persistence after 1-year follow-up of patients with myocarditis.

Methods. We included 58 patients with acute diffuse myocarditis and left ventricular (LV) systolic dysfunction – LV ejection fraction (EF) $\leq 40\%$ who underwent examination 3 times: within the 1st month after the disease onset, at 6- and 12-month follow-up. Transthoracic 2-dimensional echocardiography (EchoCG) and speckle-tracking echocardiography (STE) were performed with the measurement of LV end-diastolic volume index (LV EDVi) and LV EF, longitudinal global systolic strain (LGSS) and strain rate (LGSSr), circumferential global systolic strain (CGSS) and strain rate (CGSSr), radial global systolic strain (RGSS) and strain rate (RGSSr). For better clarity, parameters of longitudinal and circumferential strain were presented in absolute values.

Results. After 12-month follow-up in comparison with the 1st month we observed improvement of LV EF $43.2 \pm 3.1\%$ vs. $32.2 \pm 2.7\%$ ($P < 0.02$), respectively, and decrease of LV EDVi 91.1 ± 6.6 ml/m² vs. 112.2 ± 7.2 ml/m² ($P < 0.05$), respectively. But statistically significant increase of STE parameters in comparison with their values in the 1st month was indicated after only 6-month follow-up: the absolute value of LGSS increased from $5.40 \pm 0.41\%$ to $8.40 \pm 0.63\%$ ($P < 0.01$) and the absolute value of CGSS – from 6.60 ± 0.73 to $10.40 \pm 0.90\%$ ($P < 0.01$). By the 12th month there was a further increase in the absolute values of these indicators which corresponded to the statistically significant increase in LV EF and reduction in LV EDVi. By the use of binary regression analysis we defined cut-off values for STE parameters, measured within the 1st month of myocarditis onset, that with high sensitivity and specificity could predict LV systolic dysfunction persistence after 12 months: LGSS $< 8.6\%$, LGSSr < 0.61 s⁻¹ and CGSS $< 8.3\%$.

Conclusions. On the basis of dynamic observation we detected STE parameters that within the 1st month of myocarditis onset could be used for prognostication of LV systolic dysfunction persistence after 1-year follow-up: absolute values of LGSS $< 8.6\%$, LGSSr < 0.61 s⁻¹ and CGSS $< 8.3\%$.

Key words:

myocarditis, prognosis, echocardiography.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (4), 471–474

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.4.135543

E-mail:
vertebrata@bigmir.net

Спекл-трекінг ехокардіографічні параметри як предиктори систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на міокардит

С. В. Чернюк

Мета роботи – оцінити можливості спекл-трекінг ехокардіографії для прогнозування персистенції систолічної дисфункції лівого шлуночка протягом однорічного спостереження пацієнтів із міокардитом.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 58 пацієнтів із гострим дифузним міокардитом і систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) – фракція викиду (ФВ) ЛШ $\leq 40\%$, яких обстежили тричі (протягом 1 місяця після початку захворювання, через 6 і 12 місяців спостереження). За допомогою двовимірної ехокардіографії та спекл-трекінг ехокардіографії (СТЕ) усім пацієнтам вимірювали індекс кінцево-діастолічного об'єму (ІКДО) та ФВ ЛШ, величини поперечної глобальної систолічної деформації (ПГСД), циркулярної глобальної систолічної деформації (ЦГСД), радіальної глобальної систолічної деформації (РГСД) і швидкості ПГСД (ШПГСД), швидкості ЦГСД (ШЦГСД) і швидкості РГСД (ШРГСД). Для більшої наочності параметри СТЕ наведені в абсолютних величинах.

Результати. Через 12 місяців спостереження встановили вірогідний приріст ФВ ЛШ і зменшення ІКДО ЛШ порівняно з вихідними значеннями в 1 місяць – $43,2 \pm 3,1\%$ та $32,2 \pm 2,7\%$ ($p < 0,02$), $91,1 \pm 6,6$ мл/м² та $112,2 \pm 7,2$ мл/м² відповідно ($p < 0,05$). Однак статистично вірогідне збільшення показників СТЕ визначили вже через 6 місяців спостереження. Так, абсолютна величина ПГСД зросла з $5,40 \pm 0,41\%$ до $8,4 \pm 0,63\%$ ($p < 0,01$), а абсолютна величина ЦГСД – з $6,60 \pm 0,73\%$ до $10,40 \pm 0,90\%$ ($p < 0,01$). Через 12 місяців тенденція до зростання цих показників СТЕ зберігалась, що відповідало збільшенню ФВ ЛШ і зменшенню розмірів його порожнини. За допомогою бінарного логістичного регресійного аналізу встановили граничні значення для показників СТЕ, що отримали в перший місяць від дебюту міокардиту, за якими можна з високою чутливістю, специфічністю судити про збереження систолічної дисфункції ЛШ (ФВ $\leq 40\%$) через 12 місяців спостереження: абсолютні значення ПГСД $< 8,6\%$, ШПГСД $< 0,61$ с⁻¹ і ЦГСД $< 8,3\%$.

Висновки. На підставі динамічного спостереження встановили параметри СТЕ, які протягом першого місяця після початку міокардиту можуть бути використані для прогнозування наявності систолічної дисфункції ЛШ через 1 рік спостереження: абсолютні значення ПГСД $< 8,6\%$, ШПГСД $< 0,61$ с⁻¹ і ЦГСД $< 8,3\%$.

Ключові слова:

міокардит, прогнозування, спекл-трекінг ехокардіографія.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 471–474

Спекл-трекинг эхокардиографические параметры как предикторы систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с миокардитом

С. В. Чернюк

Цель работы – оценить возможности спекл-трекинг эхокардиографии для прогнозирования персистенции систолической дисфункции левого желудочка в ходе однолетнего наблюдения пациентов с миокардитом.

Ключевые слова: миокардит, прогнозирование, спекл-трекинг эхокардиография.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 471–474

Материалы и методы. В исследование включены 58 пациентов с острым диффузным миокардитом и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) – фракция выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 40\%$, которые проходили обследование трижды (в течение 1 месяца после начала заболевания, через 6 и 12 месяцев наблюдения). С помощью двухмерной эхокардиографии и спекл-трекинг эхокардиографии (СТЭ) всем пациентам измеряли индекс конечного диастолического объема (ИКДО) и ФВ ЛЖ, величины продольной глобальной систолической деформации (ПГСД), циркулярной глобальной систолической деформации (ЦГСД), радиальной глобальной систолической деформации (РГСД) и скорости ПГСД (СПГСД), скорости ЦГСД (СЦГСД) и скорости РГСД (СРГСД). Для большей наглядности параметры СТЭ представлены в абсолютных величинах.

Результаты. Через 12 месяцев наблюдения установили достоверный прирост ФВ ЛЖ и уменьшение ИКДО ЛЖ в сравнении с исходными значениями в 1 месяц – $43,2 \pm 3,1\%$ и $32,2 \pm 2,7\%$ ($p < 0,02$) и $91,1 \pm 6,6$ мл/м² и $112,2 \pm 7,2$ мл/м² соответственно ($p < 0,05$). Однако статистически достоверное увеличение показателей СТЭ отмечено уже через 6 месяцев наблюдения. Так, абсолютная величина ПГСД выросла с $5,40 \pm 0,41\%$ до $8,40 \pm 0,63\%$ ($p < 0,01$), а абсолютная величина ЦГСД – с $6,60 \pm 0,73\%$ до $10,40 \pm 0,90\%$ ($p < 0,01$). Через 12 месяцев тенденция к росту этих показателей СТЭ сохранялась, что соответствовало увеличению ФВ ЛЖ и уменьшению размеров его полости. С помощью бинарного регрессионного анализа установлены предельные значения для показателей СТЭ, полученных в первый месяц от дебюта миокардита, по которым можно с высокой чувствительностью и специфичностью судить о сохранении систолической дисфункции ЛЖ (ФВ $\leq 40\%$) через 12 месяцев наблюдения: абсолютные значения ПГСД $< 8,6\%$, СПГСД $< 0,61$ с⁻¹ и ЦГСД $< 8,3\%$.

Выводы. На основе динамического наблюдения установлены параметры СТЭ, которые в течение 1 месяца после начала миокардита могут быть использованы для прогнозирования наличия систолической дисфункции ЛЖ через 1 год наблюдения: абсолютные значения ПГСД $< 8,6\%$, СПГСД $< 0,61$ с⁻¹ и ЦГСД $< 8,3\%$.

The relevance of myocarditis problem is primarily due to the fact that the disease is more often observed among young people of working age and its severe course can lead to persistent disability, progressive heart failure and death [1–3]. Clinical manifestations of myocarditis are characterized by significant heterogeneity; the disease is distinguished by an unpredictable course of cardiac events and complications, and in many cases necessitates the use of a complex diagnostic approach with high-value diagnostic methods [4,5]. Nevertheless, in modern conditions none of the diagnostic techniques has absolute accuracy, and even an integrated approach to the diagnosis of myocarditis does not always guarantee the correct diagnosis [6–8].

During last years among the novel diagnostic techniques speckle-tracking echocardiography (STE) has established itself as one of the most sensitive for the assessment of myocardial contractile function, particularly in myocarditis and cardiomyopathies [2,4,6]. Taking into account the lack of studies related to the myocarditis outcome prediction, our investigation was focused on the detection of STE parameters that could be used for the early prognostication

of left ventricular (LV) systolic dysfunction after 1-year follow-up.

Purpose

To evaluate the prognostic capabilities of speckle-tracking echocardiography for prediction of left ventricular systolic dysfunction persistence after 1-year follow-up of patients with myocarditis.

Materials and methods

We enrolled 58 patients – 34 males and 24 females with acute diffuse myocarditis and left ventricular (LV) systolic dysfunction – LV ejection fraction (EF) $\leq 40\%$ in the study. The average age was 38.2 ± 2.8 years. All enrolled patients had heart failure (HF) functional class (FC) $\geq$ II according to New York Heart Association (NYHA) classification. All patients underwent examinations 3 times: within the 1st month after the disease onset, after 6- and 12-month follow-up. Myocarditis was diagnosed according to the position statement of the ESC Working Group on myocardial and pericardial diseases [7]. The diagnosis of myocarditis was confirmed by cardiac MRI, coronary artery disease was excluded by coronary angiography [8].

Enrolled patients had sinus rhythm and received standard therapies for HF according to the present guidelines which comprised angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, comparable doses of beta-blockers, diuretics, mineralocorticoid receptor antagonists [9]. Anti-arrhythmic drugs and anticoagulants were used in case of appropriate indications.

Transthoracic 2-dimensional echocardiography (EchoCG) and speckle-tracking echocardiography (STE) were performed on an ultrasound apparatus Aplio Artida SSH – 880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Japan). LV end-diastolic volume index (LV EDVi) and LV EF were measured in four chamber position by Simpson method [10]. By the use of STE according to recent guidelines we studied LV global systolic deformation parameters: longitudinal global systolic strain (LGSS) and strain rate (LGSSr), circumferential global systolic strain (CGSS) and strain rate (CGSSr), radial global systolic



Fig. 1. Impairment of left ventricular global longitudinal strain in patient with acute myocarditis.

strain (RGSS) and strain rate (RGSSr) [10]. For better clarity, parameters of longitudinal and circumferential strain were presented in absolute values, so the closer to zero the parameter value is, the worse contractile function will be.

Statistic processing was performed using Microsoft Office Excel 2007 and SPSS 24.0 software including analysis of Student's test, statistical analysis of contingency tables, binary regression analysis and cut-off values of parameter identification.

Results and discussion

During the 1st month of myocarditis onset studied patients were characterized by the pronounced impairment of LGSS and CGSS. Fig. 1 and 2 demonstrate STE images with significant decrease in the absolute LGSS and CGSS values in patient with acute myocarditis after 2 weeks since disease onset.

Only after 12-month follow-up in comparison with the 1st month we observed improvement of LV EF $43.2 \pm 3.1\%$ vs. $32.2 \pm 2.7\%$ ($P < 0.02$), respectively, and decrease of LV EDVi – $91.1 \pm 6.6 \text{ ml/m}^2$ vs. $112.2 \pm 7.2 \text{ ml/m}^2$ ($P < 0.05$). But statistically significant increase of STE parameters in comparison with their values in the 1st month was indicated after only 6-month follow-up: the absolute value of LGSS increased from $5.40 \pm 0.41\%$ to $8.40 \pm 0.63\%$ ($P < 0.01$) and the absolute value of CGSS – from 7.70 ± 0.73 to $10.40 \pm 0.90\%$ ($P < 0.05$) (Fig. 3). By the 12th month there was a further increase in the absolute values of these indicators which corresponded to the statistically significant increase in LV EF and reduction in LV EDVi.

Assessment of LGSSr also showed its increase from $0.56 \pm 0.04 \text{ s}^{-1}$ to $0.67 \pm 0.04 \text{ s}^{-1}$ ($P < 0.05$) and $0.73 \pm 0.05 \text{ s}^{-1}$ ($P < 0.01$) within the 1st month, after 6- and 12-months follow-up, respectively. These results are consistent with the view of some investigators that STE parameters, particularly LGSS, CGSS and LGSSr, could be even more informative for guiding the management of LV contractile function in patients with myocarditis then LV EF and LV EDVi [6,11,12].

Having the obtained results of dynamic follow-up by statistical contingency tables construction we assessed the role of studied STE parameters, measured within the 1st month, in the presence of LV systolic dysfunction after 12-month follow-up and LGSS, LGSSr as also CGSS were considered as the most significant (Table 1).

Than by the use of binary regression analysis we defined cut-off values for LGSS, LGSSr and CGSS, measured within the 1st month after myocarditis onset that with high sensitivity and specificity could predict LV systolic dysfunction persistence after 12 months (Table 2).

Conclusions

We suppose that speckle-tracking echocardiography is a highly sensitive visualization technique for guiding the management of patients with myocarditis.

1. Acute diffuse myocarditis within the 1st month after its onset was manifested by pronounced impairment of LV contractile function that was characterized by the marked decrease of LGSS, LGSSr and CGSS. Then after 6- and 12-month follow-up we observed gradual recovery of these indicators which corresponded to the increase in LV EF and

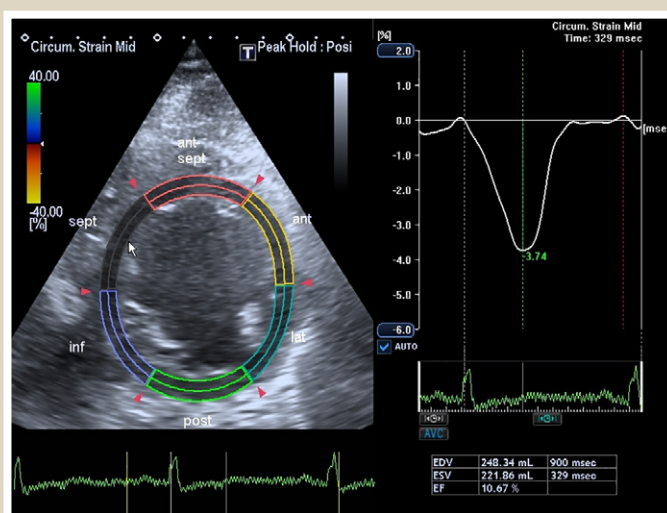


Fig. 2. Impairment of left ventricular global circumferential strain in patient with acute myocarditis.

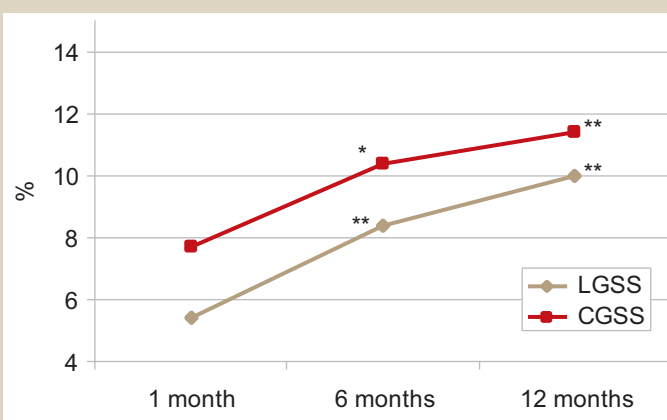


Fig. 3. Increase of global longitudinal and circumferential left ventricular strain in 6 and 12 months after myocarditis onset.

The differences are significant in comparison with the 1st month: *; $P < 0.05$; **; $P < 0.01$.

Table 1. The role of speckle-tracking parameters in the presence of left ventricular systolic dysfunction in 12 months after myocarditis onset

Parameter	OR	95 % CI
LGSS	3.13	1.95–4.71; $P = 0.01$
CGSS	2.33	1.62–3.12; $P = 0.04$
RGSS	0.65	0.64–1.55; $P = 0.07$
LGSSr	2.71	1.82–3.36; $P = 0.02$
CGSSr	0.88	0.91–2.10; $P = 0.06$
RGSSr	0.61	0.70–1.76; $P = 0.09$

Table 2. The role of speckle tracking parameters as predictors of left ventricular systolic dysfunction in 12 months after myocarditis onset

Parameter	Cut-off value	Sens., %	Spec., %
LGSS, %	< 8.6	84	68
LGSSr, s^{-1}	< 0.61	76	78
CGSS, %	< 8.3	80	64

reduction in LV EDVi, but was detected earlier.

2. On the basis of dynamic observation we detected STE parameters that within the 1st month after myocarditis onset could be used for prognostication of LV systolic dysfunction persistence after 1-year follow-up: absolute values of LGSS <8.6 %, LGSSr <0.61 s⁻¹ and CGSS <8.3 %.

Perspectives of further scientific research include the arrangement of complex studies which could comprise novel visualization techniques in addition to speckle-tracking, such as cardiac magnetic resonance imaging end positron-emission tomography, for guiding the management of patients with myocarditis.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about author:

Cherniuk S. V., MD, PhD, Research Scientist, Department of Non-Coronary Heart Diseases and Rheumatology, State Institution National Scientific Centre "Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko" of NAMS of Ukraine, Kyiv.

Відомості про автора:

Чернюк С. В., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

Сведения об авторе:

Чернюк С. В., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела некоронарных болезней сердца и ревматологии, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев.

References

- [1] Elamm, C., Fairweather, D. L., & Cooper, L. T. (2012). Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart*, 98(4), 835–840.
- [2] Blessberger, H., & Binder, T. (2010). Two dimensional speckle-tracking echocardiography: clinical applications. *Heart*, 96(2), 2032–2040. doi: 10.1136/hrt.2010.199885.
- [3] Biestroek, P. S., Beek, A. M., Germans, T., Niessen, H., & Van Rossum, A. (2015) Diagnosis of myocarditis: current state and future perspectives. *Int. J. Cardiol.*, 191, 211–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.008.
- [4] Shauer, F., Gotsman, I., Keren, A., Zwas, D. R., Hellman, Y., Durst, R., & Admon, D. (2013). Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *J. Isr. Med. Assoc.*, 15, 180–185.
- [5] Fung, G., Luo, H., Qin, Y., Yang, D., & McManus, B. (2016). Myocarditis. *Circ. Res.*, 118(3), 496–514.
- [6] Hsiao, J. F., Koshino, Y., Bonninchsen, C. R., Yu, Y., Miller, F. A., Pellica, P. A., et al. (2013). Speckle tracking echocardiography in acute myocarditis. *Int. J. Cardiovasc. Imag.*, 29(2), 275–284. doi: 10.1007/s10554-012-0085-6.
- [7] Caforio, A. L. P., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S. B., 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(33), 2636–48, 2648a–2648d. doi: 10.1093/eurheartj/ehd210.
- [8] Friedrich, M. G., Sechtem, U., Schulz-Menger, J., Holmvang, G., Alakja, P., Cooper, L. T., et al. (2009) Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a Journal of the American College of Cardiology White Paper. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 53(17), 1475–1487. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
- [9] 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.
- [10] Lang, R., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., 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), 1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

- [11] Mornos, C., Rasinara, D., Manolis, A. J., Zacharopoulou, I., Pittaras, A., & Ionac, A. et al. (2011). The value of new speckle-tracking index including left ventricular global longitudinal strain and torsion in patients with dilated cardiomyopathy. *Hellenic J. Cardiol.*, 52(4), 299–306.
- [12] Di Beela, G., Coglitore, S., Zimbulatti, C., Minutoli, F., Zito, C., Patane', S., & Carerj, S. (2008). Strain Doppler echocardiography can identify longitudinal myocardial dysfunction derived from edema in acute myocarditis. *Int. J. Cardiol.*, 126(2), 279–280. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.01.110.

Функциональное состояние гипофизарно-надпочечниковой системы у женщин с ревматизмом

С. Е. Косилова

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Цель работы – изучить особенности реактивности гипофизарно-надпочечниковой системы при беременности и в родах у женщин, больных ревматизмом, в зависимости от активности ревматического процесса и стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материалы и методы. Изучили уровень аденокортикотропина (АКТГ) и кортизола перед родами и в динамике родов у больных ревматизмом и у здоровых женщин.

Результаты. У беременных и рожениц, страдающих ревматизмом, нарушается функциональное состояние гипофизарно-надпочечниковой системы. Роды у больных неактивной фазой ревматического процесса при I стадии ХСН протекают с большим напряжением функциональной активности гипофиза и коры надпочечников, о чем свидетельствует более высокое содержание АКТГ и кортизола в периферической крови. У женщин с активной фазой ревматического процесса стрессовые ситуации в родах приводят к выраженному напряжению гипоталамо-гипофизарной системы. Присоединение тяжелой ХСН приводит к истощению резервных возможностей коры надпочечников, что проявляется снижением уровня кортизола в крови рожениц.

Выводы. Патологическое снижение уровня АКТГ и кортизола в крови рожениц с ревматизмом свидетельствует о нарушении процессов адаптации к стрессорному влиянию родов и хронической гипоксии.

Ключевые слова: беременность, аденокортикотропин, кортизол.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 475–478

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.4.135810

E-mail: Kosilova.Svitlana@bsmu.edu.ua

Функціональний стан гіпофізарно-наднирникової системи у жінок із ревматизмом

С. Е. Косілова

Мета роботи – вивчити особливості реактивності гіпофізарно-наднирникової системи протягом вагітності та пологів у жінок із ревматизмом залежно від активності ревматичного процесу та стадії хронічної серцевої недостатності (ХСН).

Матеріали та методи. Вивчили рівень аденокортикотропіну (АКТГ) і кортизолу перед пологами та в динаміці пологів у хворих на ревматизм і у здорових жінок.

Результати. У вагітних і породіль, які хворі на ревматизм, порушується функціональний стан гіпофізарно-наднирникової системи. Пологи у жінок із неактивною фазою ревматичного процесу при I стадії ХСН перебігають із більшим напруженням функціональної активності гіпофізу та кори наднирників, про що свідчить більший вміст АКТГ і кортизолу в периферичній крові. У жінок з активною фазою ревматичного процесу стресові ситуації в пологах призводять до великого напруження гіпоталамо-гіпофізарної системи. Приєднання важкої ХСН призводить до виснаження резервних можливостей кори наднирників, що проявляється зниженням рівня кортизолу у крові породіль.

Висновки. Патологічне зниження рівня АКТГ і кортизолу у крові породіль, які хворі на ревматизм, свідчить про порушення процесів адаптації до стресорного впливу пологів і хронічної гіпоксії.

Ключові слова: вагітність, аденокортикотропін, кортизон.

Запорожський медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 475–478

Functional state of the pituitary-adrenal system in women with rheumatism

S. Ye. Kosilova

Objective: to study peculiarities of the pituitary-adrenal system reactivity during pregnancy and delivery in women suffering from rheumatism depending on the rheumatoid process activity and heart failure (HF) degree.

Materials and methods: the level of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol before delivery and in the dynamics of delivery among women suffering from rheumatism and healthy ones.

Results. The functional state of the pituitary-adrenal system in pregnant women and women in childbirth suffering from rheumatism was found to be disturbed. Delivery in patients with inactive phase of rheumatic process with CHF stage I occurs with more tension of the pituitary gland and adrenal cortex functional activity which is evidenced by higher content of ACTH and cortisol in the peripheral blood. Stressful situations during delivery in patients with active phase of rheumatic process result in marked tension of the pituitary-adrenal system of the maternal organism. Associated severe insufficiency of blood circulation leads to the exhaustion of the reserved adrenal cortex capabilities which is manifested by a decreased cortisol level in the blood of women in childbirth.

Conclusions. Pathologic decrease in ACTH and cortisol levels in the blood of women in childbirth suffering from rheumatism is indicative of disturbed processes of adaptation to stressful childbirth-related effect and chronic hypoxia.

Key words: pregnancy, adrenocorticotrophic hormone, cortisol.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (4), 475–478

В связи с высоким уровнем перинатальной смертности в Украине (10,5–14,5 %), актуальным является поиск методов ее профилактики [1,2]. Поэтому вопросам течения беременности и родов у женщин с ревматизмом уделяют все больше внимания. Это связано с тем, что у данной категории больных нередко возникает обострение ревматического процесса, развивается сердечная недостаточность, что приводит к различным осложнениям беременности, родов, развитию патологических состояний плода и новорожденного [1,3].

Перспективным считается рассмотрение клинических проблем с учетом патогенетических аспектов. Течение беременности и родов контролируется железами внутренней секреции. Важная роль в реализации адаптационных процессов организма отводится гипофизарно-надпочечниковой системе (ГНС). Она обеспечивает физиологические и патологические адаптационные реакции на любые нарушения гомеостаза. Большое практическое значение имеет изучение адаптационных возможностей организма матери у женщин с ревматизмом в обеспечении течения беременности и родов [2,3,4,6].

Состояние стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем у рожениц с ревматизмом изучено недостаточно. Не исследовано содержание стрессорных гормонов – адренокортикотропина (АКТГ) и кортизола – у этих женщин в зависимости от активности ревматического процесса и стадии недостаточности кровообращения. Эти данные помогут оценить состояние компенсаторно-приспособительных реакций материнского организма и плода на значительное психоэмоциональное и физическое напряжение на фоне хронической гипоксии и нарушений обменных процессов.

Цель работы

Изучить особенности реактивности гипофизарно-надпочечниковой системы при беременности и в родах у женщин, больных ревматизмом, в зависимости от активности ревматического процесса и стадии хронической сердечной недостаточности.

Материалы и методы исследования

О реактивности ГНС судили по уровню АКТГ и кортизола в периферической крови у 20 здоровых женщин (контрольная группа) и 65 больных ревматизмом, среди которых 30 женщин с неактивной фазой ревматического процесса и I стадией хронической сердечной недостаточности (ХСН) – I группа; 35 пациенток с активной фазой (II группа). Во II группе с I стадией ХСН было 17 женщин, 18 – с II-A стадией. Возраст обследованных пациенток – 18–40 лет.

Содержание АКТГ и кортизола в плазме периферической крови у беременных и рожениц определяли с помощью радиоиммунологического метода, основанного на принципах специфического связывания меченого и немеченого антигена с высокоспецифической антисывороткой с использованием соответствующих тест-наборов Immunotech фирмы «A coulter company» (Чешская Республика).

О наличии активности ревматического процесса судили по результатам лабораторных данных (С-реактивный белок, мукопротеиды, сиаловая кислота, титр антистрептолизина-О) и по заключению врача-ревматолога.

Для определения статистической достоверности разницы между групповыми средними использовали параметрический метод статистики – t-критерий Стьюдента. Разницу между групповыми средними считали достоверной при $p < 0,05$. Данные обработаны с помощью программы Microsoft Excel 2010, Office (X1-74884) for Windows®7. Результаты представлены в виде среднего значения (M) и ошибки выборочной средней (m).

Результаты и их обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что уровень АКТГ в венозной крови здоровых женщин перед родами составлял в среднем $132,2 \pm 12,0$ пг/мл, что согласуется с результатами других исследователей [2,5,7]. В динамике родов содержание АКТГ в крови значительно возрастало ($188,6 \pm 10,2$ пг/мл, $276,8 \pm 15,4$ пг/мл и $282,0 \pm 14,8$ пг/мл соответственно в I, II и III периодах родов, $p < 0,001$). Во II и III периодах родов уровень АКТГ в 2 раза выше, чем в 39–40 недель беременности (табл. 1).

Параллельно уровню АКТГ увеличивалось содержание кортизола в крови. Так, содержание кортизола у беременных составляло $769,7 \pm 67,9$ нмоль/л, в I периоде родов – $1241,6 \pm 69,8$ нмоль/л ($p < 0,001$), во II периоде – $1413,5 \pm 79,6$ нмоль/л ($p < 0,001$), в III периоде – $1083,9 \pm 68,2$ нмоль/л ($p < 0,001$).

Увеличение содержания АКТГ и кортизола в крови рожениц можно рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию организма на значительное психоэмоциональное и физическое напряжение. На повышение уровня АКТГ и кортизола при физических нагрузках указывают многие экспериментальные и клинические исследования, подчеркивая при этом значение ответной стресс-реализующей реакции организма через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [4,8,9,10].

У беременных с ревматизмом даже при неактивной фазе ревматического процесса перед родами содержание АКТГ и кортизола было выше, чем у женщин контрольной группы ($p < 0,02$). В динамике родовой деятельности, как и у здоровых женщин, отмечено достоверное повышение уровня АКТГ и кортизола в периферической крови. Вместе с тем, уровень АКТГ был выше, чем у женщин контрольной группы. Так, в I периоде родов содержание АКТГ в крови составляло $225,8 \pm 12,3$ пг/мл против $188,6 \pm 10,2$ пг/мл у здоровых женщин ($p < 0,02$), во II периоде родов – $318,6 \pm 15,2$ пг/мл и $276,8 \pm 15,4$ пг/мл ($p < 0,001$) соответственно.

Содержание кортизола во II периоде родов составляло $1645,0 \pm 71,2$ нмоль/л против $1413,5 \pm 79,6$ нмоль/л ($p < 0,001$). Следовательно, роды у больных ревматизмом протекают с большим напряжением гипофизарно-надпочечниковой системы.

Наиболее значительное повышение уровня стрессорных гормонов в крови беременных и рожениц отмечено у больных с активной фазой ревматического процесса. Перед родами содержание АКТГ у больных ак-

тивной фазой ревматизма составляло $214,6 \pm 9,8$ пг/мл, при неактивной фазе заболевания – $174,4 \pm 11,0$ пг/мл ($p < 0,01$). Содержание кортизола составляло $1219,0 \pm 96,2$ нмоль/л и $972,0 \pm 62,6$ нмоль/л ($p < 0,02$) соответственно.

У больных с активной фазой ревматизма даже в I периоде родов содержание АКТГ и кортизола было достоверно выше, чем у больных в неактивной фазе заболевания ($p < 0,01$ и $p < 0,02$ соответственно). Во II и III периодах родов содержание стрессорных гормонов в периферической крови повышалось более значительно, чем у здоровых женщин и больных с неактивной фазой заболевания.

Эти данные указывают, что активация ревматического процесса у беременных женщин приводит к значительному напряжению стресс-реализующих систем организма. Роды у таких больных протекают с перегрузкой гипоталамико-надпочечниковой системы, что нередко может быть причиной срыва компенсаторно-приспособительных реакций организма и способствовать развитию различных осложнений. Это подтверждается в исследованиях других авторов [1,2,5].

Повышение уровня АКТГ и кортизола у рожениц с ревматизмом можно объяснить первичной активацией системы «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников» в ответ на гипоксию организма матери, связанную с активацией ревматического процесса, а также со значительной физической перегрузкой в родах.

Наиболее значительные изменения в гипоталамико-надпочечниковой системе отмечены у беременных и рожениц с II-A стадией ХСН. Данные о содержании АКТГ и кортизола у больных с активной фазой ревматизма в зависимости от стадии ХСН представлены в *таблице 2*.

У беременных с II-A стадией ХСН уровень АКТГ в венозной крови был ниже, чем у здоровых женщин и больных с I стадией ХСН ($p < 0,001$). Перед родами у таких беременных содержание кортизола в периферической крови составляло $408,2 \pm 45,1$ нмоль/л против $769,7 \pm 67,9$ нмоль/л у здоровых женщин ($p < 0,001$) и $1219,0 \pm 96,2$ нмоль/л у больных с I стадией ХСН ($p < 0,001$).

Снижение содержания кортизола и АКТГ у больных с активной фазой ревматического процесса и II-A стадией ХСН связано с выраженными нарушениями гипоталамико-надпочечниковой системы и истощением функциональных резервов коры надпочечников, призванных обеспечивать достаточный уровень адаптации организма матери в связи с прогрессированием беременности.

В родах у больных с II-A стадией ХСН происходило повышение уровня АКТГ и кортизола в крови, но менее значительное, чем у здоровых женщин и больных с I стадией ХСН. Так, во II периоде родов содержание АКТГ составляло $183,2 \pm 12,1$ пг/мл против $382,4 \pm 16,4$ пг/мл у рожениц с I стадией ($p < 0,001$) и $276,8 \pm 15,4$ пг/мл ($p < 0,001$) у здоровых женщин.

Эти данные указывают на проявление надпочечниковой недостаточности у рожениц с выраженной декомпенсацией кровообращения, обострением ревматического процесса, что может приводить к раз-

Таблица 1. Содержание АКТГ и кортизола в крови у здоровых рожениц и женщин, больных ревматизмом, в зависимости от активности ревматического процесса ($M \pm m$)

Группа обследованных	Время обследования	АКТГ (пг/мл)	Кортизол (нмоль/л)
Контрольная	39–40 нед.	$132,2 \pm 12,0$	$769,7 \pm 67,9$
	I период родов	$188,6 \pm 10,2^{****}$	$1241,6 \pm 69,8^{****}$
	II период родов	$276,8 \pm 15,4^{****}$	$1413,5 \pm 79,6^{****}$
	III период родов	$282,0 \pm 14,8^{****}$	$1083,9 \pm 68,2^{****}$
Неактивная фаза, I ст. ХСН	39–40 нед.	$174,4 \pm 11,0$	$972,0 \pm 62,6$
	I период родов	$225,8 \pm 12,3^{**}$	$1482,0 \pm 72,2^{****}$
	II период родов	$318,6 \pm 18,2^{****}$	$1645,0 \pm 71,2^{****}$
	III период родов	$328,4 \pm 16,0^{****}$	$1288,4 \pm 82,6^{**}$
Активная фаза, I ст. ХСН	39–40 нед.	$214,6 \pm 9,8$	$1219,0 \pm 96,2$
	I период родов	$268,8 \pm 14,2^{****}$	$1782,0 \pm 88,4^{***}$
	II период родов	$382,4 \pm 16,4^{****}$	$1981,4 \pm 92,0^{****}$
	III период родов	$384,8 \pm 12,3^{****}$	$1324,8 \pm 82,4^*$

Степень достоверности разных показателей относительно контроля:

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,02$; ***: $p < 0,01$; ****: $p < 0,001$.

Таблица 2. Содержание АКТГ и кортизола в крови у рожениц с ревматизмом в зависимости от стадии ХСН ($M \pm m$)

Группа обследованных	Время обследования	АКТГ (пг/мл)	Кортизол (нмоль/л)
Контрольная	39–40 нед.	$132,2 \pm 12,0$	$769,7 \pm 67,9$
	I период родов	$188,6 \pm 10,2^{***}$	$1241,6 \pm 69,8^{***}$
	II период родов	$276,8 \pm 15,4^{***}$	$1413,5 \pm 79,6^{***}$
	III период родов	$282,0 \pm 14,8^{***}$	$1083,9 \pm 68,2^{***}$
Больные ревматизмом: I ст. ХСН	39–40 нед.	$214,6 \pm 9,8$	$619,0 \pm 96,2$
	I период родов	$268,8 \pm 14,2^{***}$	$1782,0 \pm 88,4^{**}$
	II период родов	$382,4 \pm 16,4^{***}$	$1981,4 \pm 92,0^{***}$
	III период родов	$384,8 \pm 12,3^{***}$	$1324,8 \pm 82,4^*$
II-A ст. ХСН	39–40 нед.	$82,3 \pm 8,6$	$408,2 \pm 45,1$
	I период родов	$126,4 \pm 10,0^{**}$	$635,3 \pm 50,3^{**}$
	II период родов	$183,2 \pm 12,1^{***}$	$825,6 \pm 61,0^{***}$
	III период родов	$191,3 \pm 13,2^{***}$	$876,4 \pm 65,9^{***}$

Степень достоверности разных показателей относительно контроля:

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

витию тяжелых осложнений со стороны материнского организма и плода. Установлено, что при хронической гипопункции надпочечников беременных возможны проявления надпочечниковой недостаточности новорожденных [2,5,11].

Результаты исследований по изучению стрессорных реакций организма в родах у больных ревматизмом свидетельствуют о функциональной перегрузке антистрессорных механизмов защиты и необходимости разработки мероприятий по коррекции выявленных сдвигов.

Выводы

1. У беременных и рожениц с неактивной фазой ревматического процесса наблюдали более значительное повышение АКТГ и кортизола, чем у здоровых, что свидетельствует об активации компенсаторно-приспособительных реакций организма.

2. У больных с активной фазой ревматизма имеет место значительное напряжение стресс-реализующих систем, о чем свидетельствуют более высокие показатели АКТГ и кортизола.

3. У беременных с активной фазой ревматизма при II-A стадиях ХСН уровень АКТГ и кортизола ниже, чем у здоровых женщин, что свидетельствует об истощении компенсаторно-приспособительных реакций организма, надпочечниковой недостаточности.

Перспективы дальнейших исследований. Перспективным является усовершенствование комплексного метода дородовой подготовки и ведения родов, направленных на лечение основного заболевания и повышение адаптационных возможностей материнского организма к стрессорному влиянию родов. Это будет способствовать снижению материнской и перинатальной патологии.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Сведения об авторе:

Косилова С. Е., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Відомості про автора:

Косілова С. Є., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Information about author:

Kosilova S. Ye., MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Higher State Educational Institution "Bukovina State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 19.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 28.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 15.01.2018

Список литературы

- [1] Ватутин Н.Т. Диагностика и лечение острой и хронической сердечной недостаточности: новое в рекомендациях European Society of Cardiology (2012) [Электронный ресурс] / Н.Т. Ватутин // Практична ангіологія. – 2012. – №7–8(56–57). – Режим доступу: <https://angiology.com.ua/ru-issue-article-501#Diagnostika-i-lechenie-ostroy-i-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-novoe-v-rekomendaciya-Europan-Society-of-Cardiology->
- [2] Ольшевська О.В. Функціональні можливості гіпофізарно-наднирничкової системи у роділь з поєднаною пре еклампсією / О.В. Ольшевська // Український журнал хірургії. – 2017. – Vol. 2(33). – P. 45–49.
- [3] Косилова С.Е. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у рожениц с ревматизмом / С.Е. Косилова // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – №1(100). – С. 63–66.
- [4] Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: защитные перекрестные эффекты адаптации / Ф.З. Меерсон. – М., 1993. – 197 с.
- [5] Худавердян А.Д. Содержание кортизола в крови женщин в различные периоды развития беременности и действия хронического стресса / А.Д. Худавердян // Медицинская наука Армении (Ереван). – 2015. – № 55(2). – С. 123–7.
- [6] Glover V.T. Prenatal stress and its effects on the fetus and child: possible underlying biological mechanisms / V.T. Glover // Adv. Neurobiol. – 2015. – Vol. 10. – P. 269–83.
- [7] Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11β – HSD2 / K.J. O'Donnell, A. Bugge Jensen, L. Freeman, et al. // Psychoneuroendocrinology. – 2012. – Vol. 37(6). – P. 818–26.
- [8] Худавердян А.Д. Особенности колебаний уровня АКТГ в крови беременных женщин с высоким уровнем тревожности и у их новорожденных / А.Д. Худавердян // Акушерство и гинекология. – 2016. – №2. – С. 78–82.
- [9] Association between maternal and amniotic fluid cortisol is moderated by maternal anxiety / V. Glover, K. Bergman, R. Sarkar, T.G. O'Connor // Psychoneuroendocrinology. – 2009. – Vol. 34(3). – P. 430–5.

- [10] Riecher-Rössler A. Prenatal stress, mood and anxiety disorders: from bench to bedside / Eds.: A. Riecher-Rössler, M. Steiner. – Basel, Paris, London, New York, 2005. – 199 p.
- [11] Seckl J.R. Glucocorticoids, developmental "programming" and the risk of affective dysfunction / J.R. Seckl // Prog. Brain Res. – 2008. – Vol. 167. – P. 17–37.

References

- [1] Vatutin N.T. (2012). Diagnostika i lechenie ostroy i hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: novoe v rekomendaciyaх European Society of Cardiology (2012). [Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: new in the recommendations of the European Society of Cardiology (2012)]. *Praktychna anhiolohiia*, 7–8(56–57). Retrieved from <https://angiology.com.ua/ru-issue-article-501#Diagnostika-i-lechenie-ostroy-i-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-novoe-v-rekomendaciyaх-European-Society-of-Cardiology-> [in Russian].
- [2] Olshevska, O. V. (2017). Funktsionalni mozhyvosti hipofizarno-nadnyrnkovoi systemy u rodil z poiednanoi pre eklampsiei [Functional possibilities of the pituitary-adrenocortical system in parturients with concomitant preeclampsia]. *Ukrainskyi zhurnal khirurgii*, 2(33), 45–49. [in Ukrainian]. doi: 10.22141/1997-2938.2.33.2017.107650.
- [3] Kosilova, S. Ye. (2017). Sostoyanie processov perekisnogo oksileniya lipidov i antioksidantnoy zashchity krvi u rozhenic s revmatizmom [The condition of the processes of lipid peroxidation and antioxidant defense of the blood in parturient women with rheumatism]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 1(100), 63–66. [in Russian]. doi: 10.14739/2310-1210.2017.1.91712.
- [4] Meerson, F. Z. (1993). *Adaptatsionnaya medicina: zashchitnye perekrestnye e'ffekty adaptatsii* [Adaptation medicine: protective cross-effects of adaptation]. Moscow: Medicina. [in Russian].
- [5] Khudaverdyan, A. D. (2015). Soderzhanie kortizola v krvi zhenshchin v razlichnye periody razvitiya beremennosti i dejstviya khronicheskogo stressa [Cortisol levels in blood of pregnant women in different stages of pregnancy and chronic stress influence]. *Meditsinskaya nauka Armenii*, 55(2), 123–127.
- [6] Glover, V. T. (2015) Prenatal stress and its effects on the fetus and child: possible underlying biological mechanisms. *Adv. Neurobiol.*, 10, 269–83. doi: 10.1007/978-1-4939-1372-5_13.
- [7] O'Donnell, K. J., Bugge Jensen, A., Freeman, L., Khalife, N., O'Connor, T. G., & Glover, V. (2012) Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11β – HSD2. *Psychoneuroendocrinology*, 37(6), 818–26. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.09.014.
- [8] Khudaverdyan, A. D. (2016). Osobennosti kolebaniy urovnya AKTG v krvi beremennykh zhenshchin s vysokim urovнем trevozhnosti i u ikh novorozhdennykh [Specific feature of blood ACTH level fluctuations in pregnant women with high anxiety level and in their newborns]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2, 78–82. doi: 10.18565/aig.2016.2.78-82.
- [9] Glover, V., Bergman, K., Sarkar, R., O'Connor, T. G. (2009) Association between maternal and amniotic fluid cortisol is moderated by maternal anxiety. *Psychoneuroendocrinology*, 34(3), 430–5. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.10.005.
- [10] Riecher-Rössler, A., & Steiner M. (Eds.) (2005) *Prenatal stress, mood and anxiety disorders: from bench to bedside*. Basel, Paris, London, New York.
- [11] Seckl, J. R. (2008) Glucocorticoids, developmental "programming" and the risk of affective dysfunction. *Prog. Brain Res.*, 167, 17–37. doi: 10.1016/S0079-6123(07)67002-2.

Characteristics of domestic predictors of persistent bronchial asthma in adolescents and allergic rhinitis in children with a distal occlusion

T. Ye. Shumna, S. M. Nedelska, O. S. Fedosieieva, T. P. Zinchenko

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Purpose. Determination of domestic predictors of bronchial asthma in adolescents and allergic rhinitis in children with distal occlusion who have a persistent clinical course of the disease.

Materials and methods. A clinical, anamnestic and allergic examination of 87 adolescents aged 13 to 17 years has been conducted. Of them, 34 adolescents with persistent bronchial asthma were considered as the first monitoring group (I); the group II included 28 children with persistent allergic rhinitis and distal occlusion, thereby they additionally received orthodontic treatment for faciomaxillary pathology. The control group (III) consisted of 25 healthy children. The ratio of boys to girls in the observation and control groups was the same ($P > 0.05$). Questionnaire method was used for the anamnestic data on living, social and hygienic conditions study: current household pet-keeping practice, frequency and specifications of certain cleaning agents and cosmetic products use in children. Also the clinical course of diseases and the subsequent dispensary observation in the remission period of children with persistent bronchial asthma and allergic rhinitis have been analyzed; an allergic study has been conducted in the absence of contraindications for in vivo testing with allergens by the use of skin prick tests with household and epidermal allergens produced by the Limited Liability Company "Immunologist" (Vinnytsia). When comparing statistical aggregates the non-parametric statistical method 2×2 Table, the Chi-square test ($df = 1$) were used and the odds ratio (OR) was calculated using the four-fold table with diagnostic interval (DI) calculation using the Woolf method. By the nonparametric gamma correlation method, recommended for use when there are many matching values in the data, the relationship between hypersensitivity indicators to allergens has been analyzed. A P-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results. Persistent course of chronic moderate allergic respiratory syndrome trended significantly higher in children with allergic rhinitis and distal occlusion (75.00%) than in adolescents with bronchial asthma (32.35 %). Household predictors of allergic diseases development in surveyed children were living in homes which were not renovated for over 10 years and keeping animals (for adolescents with asthma OR = 3.56, DI [1.08, 11.68] and OR = 6.27, DI [1.26; 31.29]; for children with allergic rhinitis and distal occlusion OR = 4.62, DI [1.35; 15.78] and OR = 6.39, DI [1.24; 32.89]. Hypersensitivity to domestic dust allergens (35.29 %), Dermatophagoides pteronyssinus (29.41 %) house dust mites, epidermis of cats (23.53 %) has been diagnosed in adolescents with bronchial asthma and to house dusts Dermatophagoides pteronyssinus (50.00 %) and Dermatophagoides farinae (42.86 %), house dust mites (42.86 %), cat (42.86 %) and rabbit (17.86 %) epidermis has been revealed in children with allergic rhinitis and distal occlusion. Cosmetics, shampoos, bathing soaps containing formaldehyde, parabens, triclosan, sodium lauryl sulfate and surface-active agents for dishwashing were significantly more often used in the families of children with allergic diseases than in healthy families.

Conclusions. Prevention of bronchial asthma in adolescents and allergic rhinitis and distal occlusion in children included the elimination treatment, prescription of allergen-specific immunotherapy according to positive results of allergy testing, living conditions improvement with timely repairs in their homes, use of hypoallergenic cosmetics, shampoos, soaps, gels, detergents for dishwashing without surface-active agents or careful rinsing under running water.

Key words:

allergic rhinitis, asthma, adolescents, children, malocclusion.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (4), 479–486

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.4.135628

E-mail:
tshumnaya72@gmail.com

Характеристика побутових предикторів персистуючого перебігу бронхіальної астми у дітей-підлітків та алергічного риніту у дітей із дистальним прикусом

Т. Є. Шумна, С. М. Недельська, О. С. Федосєєва, Т. П. Зінченко

Мета роботи – визначення побутових предикторів розвитку бронхіальної астми в дітей-підлітків та алергічного риніту в дітей із дистальним прикусом, що мали персистуючий клінічний перебіг захворювання.

Матеріали та методи. Здійснили клініко-анамнестичне та алергологічне дослідження 87 дітей підліткового віку (від 13 до 17 років). У I групу спостереження ввійшли 34 підлітки із персистуючим перебігом бронхіальної астми, II групу – 28 дітей із персистуючим алергічним ринітом і дистальним прикусом, які додатково лікували супутню зубощелепо-лицьову патологію в лікаря-ортодонта. Контрольна група спостереження (III) – 25 здорових дітей. Співвідношення хлопчиків і дівчаток у групах спостереження та контролю було однаковим ($p > 0,05$). За анкетуванням вивчили анамнестичні дані щодо побутових умов проживання, соціально-гігієнічний стан житла: наявність домашніх тварин, частоту та особливості використання певних хімічних мийних і косметичних засобів у дітей. Проаналізували клінічний перебіг захворювань. Під час диспансерного спостереження в періоді ремісії дітям із персистуючим перебігом бронхіальної астми та алергічного риніту за відсутності протипоказань до тестування in vivo з алергенами виконали алергологічне дослідження шляхом постановки шкірних прик-тестів із побутовими й епідермальними алергенами виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця). Порівнюючи статистичні сукупності, використовували непараметричний статистичний метод « 2×2 Table», the Chi-square ($df = 1$) та розраховували відношення шансів (ВШ) з використанням чотирьохпільної таблиці з розрахунком довірчого інтервалу (ДІ) за методом Woolf. З використанням непараметричного методу gamma correlation (рекомендується використовувати, коли в даних є багато значень, котрі збігаються) виконали аналіз зв'язку між показниками гіперчутливості до алергенів. Розбіжності $p < 0,05$ при порівнянні показників у групах спостереження та контрольній вважали статистично вірогідними.

Результати. Персистуючий перебіг хронічного алергічного респіраторного синдрому середнього ступеня тяжкості вірогідно частіше реєстрували в дітей з алергічним ринітом і дистальним прикусом (75,00 %), ніж у підлітків із бронхіальною астмою

Ключові слова:

алергічний риніт, бронхіальна астма, персистуючий перебіг, підлітки, діти, дистальний прикус.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 479–486

(32,35 %). Побутовими предикторами розвитку алергічних захворювань в обстежених дітей були проживання в помешканнях, в яких більше ніж 10 років не було ремонту, та утримання в помешканнях домашніх тварин (для підлітків із бронхіальною астмою ВШ = 3,56, ДІ [1,08; 11,68] та ВШ = 6,27, ДІ [1,26; 31,29]; для дітей з алергічним ринітом і дистальним прикусом ВШ = 4,62, ДІ [1,35; 15,78] та ВШ = 6,39, ДІ [1,24; 32,89]. Встановили гіперчутливість підлітків з бронхіальною астмою до алергенів домашнього пилу (35,29 %), кліща побутового пилу *Dermatofagoides pteronissinus* (29,41 %), епідермісу kota (23,53 %), а дітей з алергічним ринітом і дистальним прикусом – до кліщів побутового пилу *Dermatofagoides pteronissinus* (50,00 %) і *Dermatofagoides farinae* (42,86 %), домашнього пилу (42,86 %), епідермальних алергенів kota (42,86 %) та кроля (17,86 %). У сім'ях дітей з алергічними захворюваннями вірогідно частіше використовували косметику, шампуні, мило для купання, що містили формальдегід, парабени, триклозан, лаурилсульфат натрію, а для миття посуду – засоби, що містили поверхнево-активні речовини, ніж у родинах здорових.

Висновки. Профілактика бронхіальної астми в підлітків та алергічного риніту та дистального прикусу в дітей включала елімінаційні заходи та призначення алерген-специфічної імунотерапії щодо позитивно значущих алергенів за результатами алерготестування, поліпшення побутових умов проживання зі своєчасним ремонтом в оселях, застосуванням гіпоалергенних косметичних засобів, шампунів, мила, гелів, використанням для миття посуду засобів без поверхнево-активних речовин або ретельне його ополіскування проточною водою.

Ключевые слова:

аллергический ринит, бронхиальная астма, персистирующее течение, подростки, дети, дистальный прикус.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 479–486

Характеристика бытовых предикторов персистирующего течения бронхиальной астмы у детей-подростков и аллергического ринита у детей с дистальным прикусом

Т. Е. Шумная, С. Н. Недельская, Е. С. Федосеева, Т. П. Зинченко

Цель работы – определение бытовых предикторов развития бронхиальной астмы у детей-подростков и аллергического ринита у детей с дистальным прикусом, имеющих персистирующее клиническое течение заболевания.

Материалы и методы. Проведено клинко-анамнестическое и аллергологическое обследование 87 детей подросткового возраста (от 13 до 17 лет). I группу наблюдения составили 34 подростка с персистирующим течением бронхиальной астмы, II группу – 28 детей с персистирующим аллергическим ринитом и дистальным прикусом, в связи с чем дополнительно лечились у врача-ортодонта. Контрольную группу наблюдения (III) составили 25 здоровых детей. Соотношение мальчиков и девочек в группах наблюдения и контрольной группе не имело достоверных различий ($p > 0,05$). Методом анкетирования изучены анамнестические данные, характеризующие бытовые условия проживания, социально-гигиеническое состояние жилья: наличие домашних животных, частота и особенности использования химических моющих и косметических средств у детей. Проведен анализ клинического течения заболеваний. При диспансерном наблюдении в периоде ремиссии детям с персистирующим течением бронхиальной астмы и аллергического ринита при отсутствии противопоказаний к тестированию *in vivo* с аллергенами проведено аллергологическое обследование путем постановки кожных прик-тестов с бытовыми и эпидермальными аллергенами производства ООО «Иммунолог» (г. Винница). При сравнении статистических совокупностей использовали непараметрический статистический метод « 2×2 Table», the Chi-square ($df = 1$) и рассчитывали отношение шансов (ОШ) с использованием четырехпольной таблицы и доверительный интервал (ДИ) методом Woolf. Непараметрическим методом gamma correlation (рекомендуется использовать, если есть много совпадающих значений) проведен анализ корреляционной связи между показателями гиперчувствительности к аллергенам. Различия $p < 0,05$ при сравнении показателей в группах наблюдения и контрольной группе считали статистически достоверными.

Результаты. Персистирующее течение хронического аллергического респираторного синдрома средней степени тяжести достоверно чаще регистрировали у детей с аллергическим ринитом и дистальным прикусом (75,00 %), чем у подростков с бронхиальной астмой (32,35 %). Бытовыми предикторами развития аллергических заболеваний у обследованных детей были проживание в помещениях, в которых больше чем 10 лет не было ремонта, и содержание в квартирах домашних животных (для подростков с бронхиальной астмой ОШ = 3,56, ДИ [1,08; 11,68] и ОШ = 6,27, ДИ [1,26; 31,29]; для детей с аллергическим ринитом и дистальным прикусом ОШ = 4,62, ДИ [1,35; 15,78] и ОШ = 6,39, ДИ [1,24; 32,89]. Диагностирована гиперчувствительность подростков с бронхиальной астмой к аллергенам домашней пыли (35,29 %), клеща бытовой пыли *Dermatofagoides pteronissinus* (29,41 %), эпидермальным аллергенам kota (42,86 %) и кролика (17,86 %). В семьях детей с аллергическими заболеваниями достоверно чаще использовали косметику, шампуні, мыло для купания, которые содержали формальдегид, парабены, триклозан, лаурилсульфат натрия, а для мытья посуды – средства, содержащие поверхностно-активные вещества, чем в семьях здоровых детей.

Выводы. Профілактика бронхіальної астми у подростков и аллергического ринита и дистального прикуса у детей включала элиминационные мероприятия, назначение аллерген-специфической иммунотерапии с причинно-значимыми аллергенами, улучшение бытовых условий проживания со своевременным проведением ремонта, использование гипоаллергенных косметических средств, шампуней, мыла, гелей и средств для мытья посуды без поверхностно-активных веществ или тщательное ополаскивание ее проточной водой.

Introduction

At the present stage, the frequency of allergic diseases is steadily increasing throughout the world. Respiratory manifestations of allergy, – allergic rhinitis and bronchial asthma, reduce living standards and are injurious to children's somatic health. Allergic rhinitis today affects about 10–25 % of adult and up to 15 % of child population [1,2].

Household allergens are constantly present in the child's atmosphere, namely house dust mites, epidermal allergens (animal fur, feathers) and cause perennial and persistent rhinitis development when the symptoms of disease last longer than 4 days a week or more than 4 weeks a year [3]. Persistent allergic rhinitis beginning in childhood causes the nasal breathing permanent violation and is one of the leading etiological factors of the distal occlusion

formation, which is one of the most common dentoalveolar abnormalities. The frequency of distal occlusion ranges from 3.6 % to 65 % among various types of pathological occlusions and further worsens nasal breathing and affects chewing, swallowing, sound pronunciation, smile and face aesthetics [4].

In addition, allergic rhinitis is also the premonitory symptom of bronchial asthma in 90% of ill children [5]. It should be noted that over the past years there has been an increasing in the bronchial asthma incidence, and today 32 % of children suffer from bronchial asthma attacks [6]. Persistent bronchial asthma always requires careful selection of controlled therapy and constant dispensary follow-up of patients, especially in adolescence [7,8].

Most often chronic allergic respiratory syndrome, which includes such respiratory forms of allergic diseases in children as bronchial asthma and allergic rhinitis, is formed on the background of genetic predisposition to atopy through the "allergic march" when there is a chronological stage of sensibilization development and clinical manifestations of allergy transformation depending on the child's age. Therewith the average time from the first symptoms of allergy appearance to the allergic rhinitis or bronchial asthma final diagnosis is 5–8 years [9,10].

Food allergens are the first for children after their birth, while others are definitely household reasons which often are etiological factors of persistent respiratory forms of allergic diseases development in children, so the increase in the frequency of persistent allergic rhinitis and bronchial asthma in children may be related to two factors: they have less advanced protective mechanisms and changes in living and upbringing conditions, and which emerge in the years ahead. This may be an increase in the level of allergens, a change in the nature of nutrition, increase in medication and chemical load, including increased use of household chemistry, a variety of cosmetic products, which leads to changes in the immune system and contributes to allergies development as early as in childhood. Consequently, there is a hygienic hypothesis that explains allergies development and the increase in its prevalence. According to this hypothesis, the reason for an increase in the incidence of allergic conditions is the reduction of the microbial antigen load on the child's body due to family size reduction and the living conditions improvement in everyday life [11].

Therefore, the allergenic action of chemical additives, which are widely used in everyday life (detergents, shampoos, gels for bathing, soaps, creams and so on) should be considered separately. Although many of them do not cause concern in terms of toxicity, they are strong allergenic haptens which cause the symptoms of allergy development in children. Complications caused by these additives are quite often observed in our time, because phosphates, surface-active substances, formaldehyde, parabens, dyes, preservatives, emulsifiers, every day enter the human body with different agents. Thus, everyone consumes chemical additives, but allergic reactions to them are recorded on the average in 23 % of patients [12]. Allergen-haptens of chemical solutions have been found to be one of allergic diseases risk factors in children from Zaporizhzhia according to preliminary studies: a foam generating agent used as a basis for detergents production (Zoharconctex 47) – in

32.43 % of cases; a foam generating agent used as a basis for shampoos and shower gels production (sodium lauryl sulphate 92 %) – 40.54 %; antioxidant-plasticizer for soap – in 45.95 % of children [13].

Since the persistent allergic respiratory pathology is the most frequent form due to hypersensitivity to household allergens which accumulate mostly in children's living places, we have also decided to study the living conditions of children.

Purpose

Determination of domestic predictors of bronchial asthma in adolescents and allergic rhinitis in children with distal occlusion who have a persistent clinical course of the disease.

Materials and methods

A clinical, anamnestic and allergic examination of 87 adolescents aged 13 to 17 years has been conducted. Of them, 34 adolescents with persistent bronchial asthma were considered as the first monitoring group (I); the group II included 28 children with persistent allergic rhinitis and distal occlusion, thereby they additionally received orthodontic treatment for faciomaxillary pathology. The control group (III) consisted of 25 healthy children. The ratio of boys to girls in the observation and control groups was the same ($P > 0.05$).

Questionnaire method was used for the anamnestic data on living, social and hygienic conditions study: current household pet-keeping practice, frequency and specifications of certain cleaning agents and cosmetic products use in children. Also the clinical course of diseases and the subsequent dispensary observation in the remission period of children with persistent bronchial asthma and allergic rhinitis have been analyzed; an allergic study has been conducted in the absence of contraindications for in vivo testing with allergens by the use of skin prick tests with household and epidermal allergens produced by the Limited Liability Company "Immunologist" (Vinnytsia). Formulation and evaluation of skin tests were carried out in a specially equipped cabinet of the Allergic Center and Allergology Department of the Municipal Institution "City Multi-Specialty Children's Hospital no. 5" in accordance with the Instructions on the use of allergens. The results of skin tests obtaining and evaluation were performed in accordance with the requirements of the Order of the Ministry of Healthcare of Ukraine and the Academy of Medical Sciences of Ukraine No. 127/18 dated 02.04.02 "Instructions on the Procedure for the Specific Diagnostics and Immunotherapy of Allergic Diseases".

When comparing statistical aggregates the non-parametric statistical method "2 × 2 Table", the Chi-square test ($df = 1$) were used and the odds ratio (OR) was calculated using the four-fold table with diagnostic interval (DI) calculation using the Woolf method. By the nonparametric gamma correlation method, recommended for use when there are many matching values in the data, the relationship between hypersensitivity indicators to allergens has been analyzed. The difference between indicators of the study and control groups $P < 0.05$ was considered statistically significant [14].

Results and discussion

According to the study results it has been found that children in the period of bronchial asthma or allergic rhinitis exacerbation had consulted an allergist more often. Thus, in the exacerbation period 73.53 % (25/34) of children with bronchial asthma and 64.29 % (18/28) with allergic rhinitis were examined. And only 26.47 % (9/34) of children with bronchial asthma and 35.71 % (10/28) with allergic rhinitis independently visited an allergist during the remission period for preventive measures to avoid further exacerbation periods. The clinical course of allergic diseases in children is presented in Table 1.

Among the examined children with persistent respiratory forms of allergic diseases the average severity was recorded almost twice as often in children with allergic rhinitis as with bronchial asthma (75.00 % versus 32.35 %, $\chi^2 = 11.18$, $P = 0.0008$). The intermittent bronchial asthma (the I degree) in adolescents of this group was not observed, mild persistent bronchial asthma (the II degree) was diagnosed in 61.76 % of cases, moderate persistent bronchial asthma (the III degree) was recorded in 32.35 % of children and only 5.88 % of adolescents had a severe persistent bronchial asthma (the IV degree).

It should be noted that persistent allergic rhinitis in children from the second study group was combined with such orthodontic pathology as a distal occlusion that affected appearance and aesthetic look of the face, led to a diction violation, nasosniffing, psychological disorders and need for further treatment and dispensary observation by both pediatric allergist and pediatric orthodontist. In addition, complications such as sinusitis (21.43 %) and otitis (10.71 %) were diagnosed in children with moderate to severe persistent allergic rhinitis and distal occlusion.

We also decided to characterize the living conditions of children through questionnaires, analyzing the answers to questions that characterize family living conditions, feather pillows use, presence of carpets, houseplants, pets, birds and information on the use of shampoos, soaps and detergents types which despite phosphates, bronopol, sodium lauryl sulfate or triclosan content are still widely used in everyday life.

Consequently, an analysis of the answers to the questionnaire describing the living conditions of examined

children has showed that almost all the children lived in apartments and very few of them in a private house. Thus, 91.18 % of children with bronchial asthma and 96.43 % of children with allergic rhinitis and all 100 % of healthy children lived in the apartments. All of these children had central heating in the apartments in the winter. Only 3 children (8.82 %) with bronchial asthma lived in the private houses (in two cases there were gas heating and one with the household stove in winter) and one child (3.57 %) with allergic rhinitis lived in a house with household stove heating in winter. Also, all the dwellings were built more than 10 years ago. Between the time passed from the last repair works made to improve living conditions there was a significant difference, that healthy children lived more often in rooms with repairs done five to ten years ago (80 %) than children with bronchial asthma (52.94 %) or allergic rhinitis (46.43 %). The 47.06 % of children with bronchial asthma ($\chi^2 = 4.60$, $P = 0.0320$) with OR (odds ratio) = 3.56, DI [1.08; 11.68] and 53.57 % of children with allergic rhinitis ($\chi^2 = 6.34$, $P = 0.0118$) with OR = 4.62, DI [1.35; 15.78] when compared with 20 % of healthy children had no repair works at their homes.

29.41 % of children in the group I, 28.57 % of children in the group II and 16 % of healthy children indicated the increased dampness and mold on the walls in the dwellings, but there was no significant difference between these data.

Almost every family had carpets at home: in adolescents with bronchial asthma (91.18 %), in children with allergic rhinitis and comorbid orthodontic pathology (92.86 %) and in the control group (92.00 %). Feather pillows were used in 38.24 % of the group I examined children, in 32.14 % – from the group II and in 16 % of the examined children of the group III. Although the sick children had feather pillows almost twice as often, there were no statistically significant differences between these indicators.

There were ornamental indoor plants significantly more often in healthy children's (92.00 %) rooms and rooms of children with persistent allergic rhinitis and distal occlusion (89.29 %) than in adolescents with persistent bronchial asthma (8.82 %), respectively $\chi^2 = 40.44$, $P = 0.0001$ and $\chi^2 = 40.14$, $P = 0.0001$.

However, this was due to the fact that in the homes of adolescents with bronchial asthma the elimination measures were earlier and more closely followed.

Most of the children living in apartments had aquarium with fish or domestic animals and birds. Thus, dry fish food and daphnia for aquarium fish were present in rooms of the I children group (20.59 %), in 25.00 % of the II group and in 16.00 % of the III group.

Almost with the same frequency children from the I and II groups had birds such as parrots (8.82 % and 7.14 %), while healthy children did not keep birds. Animals such as cats, dogs and rodents were kept by 35.29 % of adolescents with bronchial asthma (OR = 6.27, DI [1.26; 31.29]) and by 35.71 % of children with allergic rhinitis and comorbid orthodontic pathology (OR = 6.39, DI [1.24; 32.89]), compared with 8 % in the healthy group, respectively $\chi^2 = 5.93$, $P = 0.0149$ and $\chi^2 = 5.79$, $P = 0.0161$ (Table 2). Characterization of animal species kept in dwellings has showed that exposure to cats were more often among children from the I group than among healthy children, and exposure to rodents (rabbits and rats) and products for their feeding and

Table 1. Characteristics of the allergic diseases severity (abs./%)

	n	Severity level		
		Mild (I)	Moderate (II)	Severe (III)
BA	34	21/61.76 ^{*II,III}	11/32.35 ^{*I,III}	2/5.88 ^{*I,II}
AR	28	6/21.43 ^{*II,III}	21/75.00 ^{*I,III}	1/3.57 ^{*I,II}
P (BA–AR)		< 0.05	< 0.05	> 0.05

P (BA–AR) means the significance of differences between the children groups; ^{*I, II, III} means the significance of differences between the children groups with I, II, III severity levels ($P < 0.05$).

Table 2. The animals kept in dwellings (abs./%)

Groups	n	Keeping pets	The pets		
			Cats	Dogs	Rodents
I	34	12/35.29 ^{*III}	8/23.53 ^{*III}	3/8.82	1/2.94
II	28	10/35.71 ^{*III}	4/14.29	1/3.57	5/17.86 ^{*III}
III	25	2/8 ^{*I,II}	1/4 ^{*I}	1/4	0 ^{*II}

^{*I, II, III}: significance of differences between the corresponding groups of children ($P < 0.05$).

keeping (feedstuff, animal litters, etc.) were common among children from the group II.

Therefore, in the studying process we decided, based on the skin tests results, to define the etiological factors of the persistent course of bronchial asthma and allergic rhinitis due to hypersensitivity to the main household and epidermal allergens, the manifestation of which, of course, is the result of genetic factors interaction with environmental factors as well as with living conditions.

Among household allergens the most important are domestic dust (household dust) allergens, domestic dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteron*) and *Dermatophagoides farinae* (*D. farinae*) allergens, fur and feather allergens, allergens of sheep wool and allergens of cat, dog and rabbit epidermis among the epidermal allergens. The frequency of positive skin tests to household and epidermal allergens in children is presented in Fig. 1.

Upon the results of hypersensitivity test to household allergens it should be noted that almost one third of adolescents with persistent bronchial asthma experienced sensitization to domestic dust (35.29 %) and *Dermatophagoides pteronyssinus* (29.41 %) household dust mites. Children with persistent allergic rhinitis and distal occlusion in almost half of the cases were sensitized to *Dermatophagoides pteronyssinus* (50.00 %), *Dermatophagoides farinae* (42.86 %) domestic mites and domestic dust (42.86 %). Hypersensitivity to *Dermatophagoides farinae* household dust mites was significantly more often registered in sick children of the group II than in the study group I ($\chi^2 = 7.75$, $P = 0.0054$).

Children with allergic rhinitis among the epidermal allergens most often had sensitization to cat (42.86 %) and rabbit (17.86 %) epidermis, and among children with bronchial asthma sensitization to cat epidermis was recorded in 23.53 % of cases. By expressiveness of sensitization taking into account the papule size when the results of skin prick test evaluation using a nonparametric gamma correlation method in children with bronchial asthma, a direct moderate correlation between hypersensitivity to the epidermal allergens of home dust and to allergens of domestic dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* (gamma correlation 0.59, $P < 0.05$) was traced. In children with allergic rhinitis there was a direct moderate correlation between hypersensitivity to epidermal cat allergens and to domestic dust allergens (gamma correlation 0.34, $P < 0.05$), to allergens of domestic dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* (gamma correlation 0.40, $P < 0.05$), *Dermatophagoides farinae* (gamma correlation 0.36, $P < 0.05$). Between hypersensitivity to the epidermal allergens of home dust a direct strong correlation with *Dermatophagoides pteronyssinus* domestic dust mites (gamma correlation 0.75, $P < 0.05$) and moderate one to *Dermatophagoides farinae* domestic dust mites was detected (gamma correlation 0.59, $P < 0.05$).

Subsequently, the results of allergy testing were taken into account for adoption of elimination measures to avoid the causative allergens influence, the individualized allergen-specific immunotherapy with causative allergens prescription and preventive measures implementation.

Sometimes various detergents are overused for house-cleaning and children themselves, especially adolescence as it is illustrative of their age, use skin care products and cosmetics ignoring skin type and age. Therefore we con-

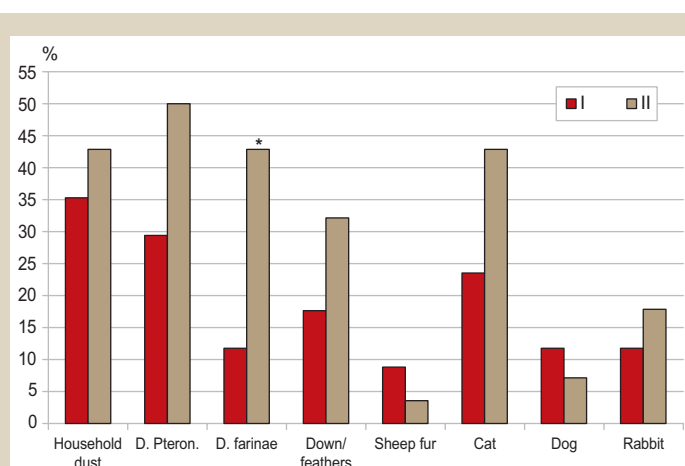


Fig. 1. Results of sick children skin testing with household and epidermal allergens.

*: $P < 0.05$ in comparison with the corresponding group of children.

Table 3. Use of cosmetic creams (abs./%)

Groups	n	None	Children cream	Adult cream	Marketing cream
I	34	6/17.65	2/5.88	21/61.76	5/14.71
II	28	7/25	3/10.71	14/50	4/14.29
P I-II		>0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
III	25	8/32	10/40	1/4	6/24
P I-III		>0.05	<0.05	<0.05	> 0.05
P II-III		>0.05	<0.05	<0.05	> 0.05

P: significance of differences between the corresponding groups of children.

Table 4. Use of shampoos (abs./%)

Groups	n	Children shampoo	Adult shampoo	Marketing shampoo
I	34	11/32.35	21/61.76	2/5.88
II	28	6/21.43	19/67.86	3/10.7
P I-II		>0.05	>0.05	>0.05
III	25	20/80	4/16	1/4
P I-III		<0.05	<0.05	>0.05
P II-III		<0.05	<0.05	>0.05

P: significance of differences between the corresponding groups of children.

Table 5. Use of soap (abs./%)

Groups	n	Children soap	Adult soap	Marketing soap
I	34	11/32.35	23/67.65	0
II	28	7/25	18/64.29	3/10.71
P I-II		>0,05	>0,05	>0,05
III	25	18/72	6/24	1/4
P I-III		<0,05	<0,05	>0,05
P II-III		<0,05	<0,05	>0,05

P: significance of differences between the corresponding groups of children.

tinued patients and healthy children questioning by adding questions to questionnaires regarding cosmetic creams, hygiene products (shampoos, soaps) and household chemicals for laundry and dishwashing use.

So, according to presented in Tables 3, 4, 5 results of the questionnaire it has been found that healthy children had used more often for the health care cosmetics, shampoos, bathing foam intended for children with no bronopol

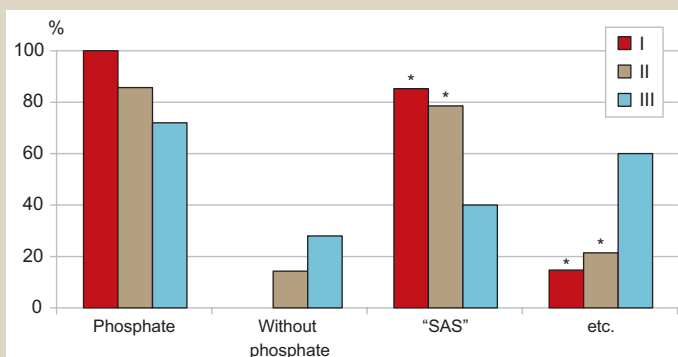


Fig. 2. Characteristics of detergents used by a child at home.

*: $P < 0.05$ compared to the third group.

(formaldehyde), parabens, triclosan and with sodium lauryl sulfate (SLS) concentration in soap not exceeding 1 %.

Characteristics of detergent used in everyday life of children are presented in Figure 2. Detergents for laundry, regardless of its manufacturer, were all with phosphate content and all used with almost the same frequency both in the families of patients and healthy children. In everyday life families of children who have allergies, significantly more often used dishwashing detergent containing surface active substances ("SAS") than in healthy families, which used different detergents. Considering the large range of cosmetics, washing and other chemicals in Ukraine, delayed-type hypersensitivity to chemical allergens in the sensitization of population structure is gradually growing, but it is currently impossible to perform the patch testing with standardized hapten-allergen chemicals, because their production is suspended nowadays.

The results of our study were compared with the data of other scientists from different countries. Thus, in Italy 24 patients (23.08 %) of 104 examined children with allergic rhinitis had a mild persistent course; this fact is consistent with our data [15]. In Spain, the moderate course of allergic rhinitis had 63% of the examined children, which is 12% less than our data, but the hypersensitivity to domestic dust mites was registered with a higher frequency and was equal to 61.9 % [16]. Silvia de Magalhaes Simoes and co-authors showed that 143 (36 %) children of 397 children with bronchial asthma had intermittent course; 160 (40 %) – mild persistent course; 51 (12.8 %) – persistent moderate course and 43 (10.8 %) – persistent severe course of the disease [17]. In the same way as in our study the prevalence of allergic rhinitis in children living in Korea or in the Southern Mediterranean region was associated with their place of residence and *Dermatophagoides pteronyssinus* was the dominant in allergen-induced bronchial asthma [18,19]. The incidence of bronchial asthma and hypersensitivity to domestic allergens was recorded at 12 % vs. 3 % and 56 % vs. 38 % in Lima as compared with Tumbes, and the risk factor for allergic rhinitis development was also the sensitization to domestic allergens [20]. However, in adolescents with bronchial asthma who were treated in the Pulmonary Department of the Regional Clinical Hospital in Chernivtsi, the intermittent course of bronchial asthma was recorded in 14.6 % of children, the persistent course –

in 10.7 %, the moderate course – in 38.8 % and the severe course – in 35.9 % of cases; disease severity correlated with the results of prick tests with domestic dust allergen ($r < 0.4$; $P < 0.05$) and the positive results of prick tests with epidermal allergens of animals (cats, dogs) correlated with keeping pets in apartments ($r < 0.5$; $P < 0.05$) [21]. Ukrainian scientists, O. M. Okhotnikova with co-authors state that persistent allergic rhinitis development is associated with sensibilization to domestic aeroallergens, primarily to the allergens of domestic dust mites – *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus* (55 %) and to the allergens of pets. Moreover, the development of allergic rhinitis was predominantly caused by the contact with cat and dog epidermis, hair, saliva and urine, which have significant allergenic activity [22]. Thus, in Kyiv and Kyiv region hypersensitivity to cat epidermal allergens was recorded in 31 % of children with bronchial asthma and in 24 % of patients with bronchial asthma and allergic rhinitis [23]. It was also found in Dnipro that one of the risk factors for bronchial asthma development in children was poor living conditions and in 26.5 % of cases – presence of pets in the room where the child lived. The following allergens showed the largest proportion among others: domestic dust allergens – 48.2 % of patients, epidermal allergens – 36.1 %, domestic allergens – 31.3 % of patients [24]. At the same time, in Vinnytsia region hypersensitivity to the mites, as the main etiological factors of perennial allergic rhinitis, amounted to 78.2 % of cases and regardless of bronchial asthma severity, the domestic allergy also prevailed and was diagnosed in 88.2 % of patients with mild course, in 90.2 % with moderate course and in 84.2 % with severe course of the disease; but these data exceed the indices of our study [25]. Our studies are also associated with the data of works in which it was proved that various toiletries, including lipsticks, cosmetic creams and powders, shaving creams, shampoos and soaps, could be allergens, and it was found that the frequency of allergy to perfumery in children was observed in 2.5–3.4 % of cases [26].

Consequently, the results of our work are broadly consistent with the data of literature sources and emphasize the relevance of this issue. However, in our opinion a certain difference between the results of our study and the data of other scientists' works can be explained by the main regional domestic differences in living conditions of patients.

The study of living conditions and hypersensitivity of children to domestic and epidermal allergens has showed that the sensitization of children was formed, obviously, under the influence of certain conditions and everyday life of children peculiarities. Knowledge of these factors allows improving the etiologic diagnostics of allergic diseases in children, appropriate treatment and prevention of allergic diseases and states related to poor conditions.

Conclusions

1. Persistent course of chronic moderate allergic respiratory syndrome trended significantly higher in children with allergic rhinitis and distal occlusion (75.00 %) than in adolescents with bronchial asthma (32.35 %).

2. Household predictors of allergic diseases development in surveyed children were living in homes which were not renovated for over 10 years and keeping animals

(for adolescents with asthma OR = 3.56, DI [1.08, 11.68] and OR = 6.27, DI [1.26; 31.29]; for children with allergic rhinitis and distal occlusion OR = 4.62, DI [1.35; 15.78] and OR = 6.39, DI [1.24; 32.89].

3. The persistent respiratory forms of allergic diseases were due to the hypersensitivity of adolescents with bronchial asthma to domestic dust allergens (35.29 %), *Dermatophagoides pteronyssinus* (29.41 %) household dust mites, cat epidermis (23.53 %), and children with allergic rhinitis and distal occlusion – to household dusts *Dermatophagoides pteronyssinus* (50.00 %) and *Dermatophagoides farinae* (42.86 %), domestic dust mites (42.86 %), cat (42.86 %) and rabbit (17.86 %) epidermis.

4. It has been found that cosmetics, shampoos, bathing soaps containing formaldehyde, parabens, triclosan, sodium lauryl sulfate and surface-active agents for dishwashing were significantly more often used in the families of children with allergic diseases than in healthy families.

5. Prevention of bronchial asthma in adolescents and allergic rhinitis and distal occlusion in children included the elimination treatment, prescription of allergen-specific immunotherapy according to positive results of allergy testing, living conditions improvement with timely repairs in their homes, use of hypoallergenic cosmetics, shampoos, soaps, gels, detergents for dishwashing without surface-active agents or careful rinsing under running water.

Prospects for further researches. In the future we plan to study genetic predictors of respiratory forms of allergic diseases in children. The next work will be devoted to study the relationship between interleukin-4 gene polymorphisms (IL-4, C-589T (rs2243250)), collagen 1A1 gene polymorphisms (COL1A1 (rs1107946)) and bronchial asthma, allergic rhinitis, allergic rhinitis with distal occlusion in children and adolescents.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Оптимізація диференційної діагностики та лікування алергічних та інших захворювань у дітей різного віку» № держреєстрації 0118U004254 (2018–2022).

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Shumna T. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Nedelska S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Fedosieieva O. S., MD, PhD student, Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Zinchenko T. P., MD, Assistant, Department of Therapeutic, Orthopedic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Шумна Т. Є., д-р мед. наук, доцент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Недельська С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Федосєєва О. С., аспірант каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Зінченко Т. П., асистент каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Шумная Т. Е., д-р мед. наук, доцент каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Недельская С. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Федосеева Е. С., аспирант каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Зинченко Т. П., ассистент каф. терапевтической, ортопедической и детской стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 02.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 26.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 01.03.2018

References

- [1] Dávila, I., Sastre, J., Mullol, J., Montoro, J., Jáuregui, I., Ferrer, M., et al. (2011). Effect of Bilastine Upon Nasal Obstruction. *J. of Investigational Allergology and Clin. Immunology*, 21(3), 2–8.
- [2] Scadding, G. K., Durham, S. R., Mirakian, R., Jones, N. S., Leech, S. C., Farooque, S., et al. (2008). BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis [BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis]. *Clinical & Experimental Allergy*, 1(38), 19–42. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02888.x.
- [3] Pukhlyk, S. M. (2017). Allergicheskij ryin: mnenie e'ksperta [Allergic rhinitis: opinion of the expert]. *Zdorovya Ukrainy*, 2(39), 12–13. [in Russian].
- [4] Flis, P. S. (2007). *Ortodontiia [Orthodontics]*. Vinnytsia: Nova knyha. [in Ukrainian].
- [5] Rochat, M. K., Illi, S., Ege, M. J., Lau, S., Keil, T., Wahn, U., et al. (2010). Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 126, 1170–1175. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.008.
- [6] Wildhaber, J., Carroll, W. D., & Brand, P. L. (2012). Global impact of asthma on children and adolescents' daily lives: the room to breathe survey. *Pediatr. Pulmonol.*, 47(4), 346–357. doi: 10.1002/ppul.21557.
- [7] (2017) Kyshekovke kerivnytstvo z likuvannia i profilaktyky bronkhialnoi astmy (u doroslykh i ditei starshe 5 rokov). Global Initiative for Asthma – GINA. *Astma ta alerhiia*, 2, 43–56. [in Ukrainian].
- [8] (2017) Hlobalna stratehiia likuvannia ta profilaktyky bronkhial'noi astmy (2017). [Global Initiative for Asthma – GINA]. *Astma ta alerhiia*, 3, 72 – 83. [in Ukrainian].
- [9] Okhotnikova, O. M. (2017). Alerhichnyi marsh u ditei: vid atopichnoho dermatytu do bronkhialnoi astmy [Allergic March in Children: From atopic dermatitis to bronchial asthma]. *Zdorov'ia Ukrainy*, 6(403), 70–71. [in Ukrainian].
- [10] Okhotnikova, O. M., & Hlohush, I. I. (2017). Alerhichnyi ryin i bronkhialna astma u ditei doshkilnoho viku: mozhlyvosti suchasnoi terapii i komorbidnykh zakhvoriuvan [Allergic rhinitis and bronchial asthma in preschool children: the possibilities of modern therapy of comorbid diseases]. *Sovremennaya pediatriya*, 5(85), 73–86. [in Ukrainian]. doi: 10.15574/SP.2017.85.73.
- [11] Sharikadze, O. V., & Okhotnikova, O. M. (2017). Pytannia pervynnoi profilaktyky alerhichnykh zakhvoriuvan u ditei: mrii chy realnist? [The question of primary prevention of allergic diseases in children: a dream or reality]. *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*, 2(99), 37–45. [in Ukrainian].
- [12] Pukhlyk, B. M., Babysh, V. A., Babysh, S. V., et al. (2007). *Vyivlennia hiperchutlivosti do khimichnykh ahentiv, shcho zastosovuiutsia u pobuti [Determination of hypersensitivity to chemical agents that are used in everyday life]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [13] Shumna, T. Ye. (2011). Kharakterystyka hiperchutlivosti do alergeniv u ditei Zaporizkoho rehionu [Characteristics of hypersensitivity to allergens in children in the Zaporizhzhia region]. *Perynatolohiia ta pediatriia*, 1, 59–62. [in Ukrainian].
- [14] Rebrova, O. Yu. (2006). *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]*. Moscow: Medya Sfera. [in Russian].

- [15] Di Cara, G., Carelli, A., Latini, A., Panfili, E., Bizzarri, I., Ciprandi G., et al. (2015). Severity of allergic rhinitis and asthma development in children. *World Allergy Organization Journal*, 8(1), 13. doi: 10.1186/s40413-015-0061-4.
- [16] Ibero, M., Justicia, J. L., Alvaro, M., Asensio, O., Domínguez, O., Garde, J., et al. (2012). Diagnosis and treatment of allergic rhinitis in children: Results of the PETRA study. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 40(3), 138–43. doi: 10.1016/j.aller.2010.12.010.
- [17] Simões, S. M., Cunha, S. S., Barreto, M. L., & Cruz, A. A. (2010). Distribution of severity of asthma in childhood. *J Pediatr (Rio J)*, 86(5), 417–423. doi: 10.2223/JPED.2030.
- [18] Seo, S., Kim, D., Paul, C., Yoo, Y., & Choung, J. T. (2014). Exploring Household-level Risk Factors for Self-reported Prevalence of Allergic Diseases Among Low-income Households in Seoul, Korea. *Allergy Asthma Immunol Res.*, 6(5), 421–7. doi: 10.4168/air.2014.6.5.421.
- [19] Ruggieri, S., Drago, G., Longo, V., Colombo, P., Balzan, M., Bilocca, D., et al. (2017). Sensitization to dust mite defines different phenotypes of asthma: a multicenter study. *Pediatric Allergy and Immunology*, 28(7), 675–682. doi: 10.1111/pai.12768.
- [20] Baumann, L. M., Romero, K. M., Robinson, C. L., Hansel, N. N., Gilman, R. H., Hamilton, R. G., et al. (2015). Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in two resource-limited settings in Peru with disparate degrees of urbanization [Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in two resource-limited settings in Peru with disparate degrees of urbanization]. *Clin Exp Allergy*, 45(1), 192–9. doi: 10.1111/cea.12379.
- [21] Shakhova, O. O. (2011). Rezultaty imunologichnykh i alerholohichnykh obstezhen khvorykh na bronkhialnu astmu pidlitkiv [Results of immunological and allergic examinations of patients with bronchial asthma of adolescents]. *Zdorov'e rebenka*, 5(32), 72–75. [in Ukrainian].
- [22] Okhotnikova, O. M., Hladush, Yu. I., Bondarenko, L. V., Ukrayinska, T. L., Shestakova, O. S., et al. (2015). Alerhichnyi rinit u ditei: nahalni pytannia diahnozyky i terapii [Allergic rhinitis in children: urgent issues of diagnosis and therapy]. *Dytiachyi likar*, 8(45), 14–26. [in Ukrainian].
- [23] Sharikadze, O. V. (2016). Efektyvnist suchasnoi alerhodiahnozyky ta alerhen-specyfichnoi imunoterapii u ditei [The efficacy of modern allergy diagnostic and allergen specific immunotherapy in children]. *Astma ta alerhiia*, 2, 39–44. [in Ukrainian].
- [24] Alifanova, S. V. (2013). Faktory ryzyku rozvytku bronkhialnoi astmy u ditei [Risk factors of bronchial asthma in children]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(13), 4–7. [in Ukrainian].
- [25] Zaikov, S. V., Hatska, D. O., & Korytska, I. V. (2016). Spektr sensybilizatsii do alerheniv u ditei ta molodi Vinnytskoi oblasti z respiratornoiu alerhiieiu [The allergens sensitization spectrum among children and teenagers with respiratory allergy in vinnitsya region]. *Astma ta alerhiia*, 4, 25–28. [in Ukrainian].
- [26] Lee, B., & Warshaw, E. (2008). Lanolin Allergy: History, Epidemiology, Responsible Allergens, and Management. *Dermatitis*, 2(19), 63–72.

Можливості ультразвукового дослідження плевральних порожнин у діагностиці стадії емпієми плеври

В. І. Перцов, Я. В. Телушко, С. І. Савченко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – поліпшити результати лікування хворих на емпієму плеври (ЕП) шляхом удосконалення методу діагностики стадії емпієми та розширення показань до відеоторакоскопії (ВТС).

Матеріали та методи. Виконали аналіз результатів лікування хворих на ЕП. У дослідження залучені хворі на неспецифічну параневмонічну ЕП 1 та 2 стадій (за класифікацією EACTS), що потребували відеоторакоскопії (ВТС). До оперативного втручання (на першу чи другу добу після надходження у стаціонар) пацієнту виконували ультразвукове дослідження плевральних порожнин з визначенням екскурсії діафрагми. Обчислювали відносну рухливість її куполів як відношення екскурсії діафрагми з ураженого боку до здорового. На підставі ендоскопічної картини та результатів морфологічного дослідження біопсійного матеріалу (плеври) визначали стадію захворювання.

Результати. Обстежили 67 хворих на ЕП (чоловіків – 50, жінок – 17). Першу стадію ЕП діагностували у 30 випадках (чоловіків – 22, жінок – 8), другу – у 37 (чоловіків – 28, жінок – 9). Середній вік – $46,36 \pm 14,01$ року. Досліджуючи відносну рухливість куполів діафрагми, виявили: при першій стадії її медіана становила 0,596 (0,444; 0,714) і була вірогідно більшою, ніж при другій – 0,078 (0,048; 0,118), $p < 0,0001$. За допомогою ROC-аналізу встановили, що чутливість запропонованого методу дорівнювала 0,933; специфічність – 0,973; cut point = 0,255; AUC = 0,0977.

Висновки. Визначення відносної екскурсії діафрагми у хворих на ЕП характеризується високою чутливістю (0,933) та специфічністю (0,973) у диференційній діагностиці 1 та 2 стадій захворювання. Визначення 2 стадії дає можливість встановити показання до ВТС, що покращує результати лікування та зменшує тривалість перебування хворих у стаціонарі.

Ключові слова:

ультразвукове дослідження, плевральна порожнина, емпієма плеври, відеоторакоскопія.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 487–490

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.4.135656

E-mail:

S.I.Savchenko@ukr.net

Возможности ультразвукового исследования плевральных полостей в диагностике стадии эмпиемы плевры

В. И. Перцов, Я. В. Телушко, С. И. Савченко

Цель работы – улучшить результаты лечения больных эмпиемой плевры (ЭП) путем усовершенствования метода диагностики стадии эмпиемы и расширение показаний к видеоторакоскопии (ВТС).

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения больных ЭП. В исследование включены больные неспецифической параневмонической ЭП 1 и 2 стадий (по классификации EACTS), которым выполнена ВТС. До оперативного вмешательства (в первые или вторые сутки после поступления в стационар) пациенту провели ультразвуковое исследование плевральных полостей с определением экскурсии диафрагмы. Вычислили относительную подвижность ее куполов как отношение экскурсии диафрагмы на пораженной стороне к здоровой. На основании эндоскопической картины и результатов морфологического исследования биопсийного материала (плевры) определяли стадию заболевания.

Результаты. В исследовании приняли участие 67 больных ЭП (мужчин – 50, женщин – 17). Первая стадия ЭП диагностирована в 30 случаях (мужчин – 22, женщин – 8), вторая – в 37 (мужчин – 28, женщин – 9). Средний возраст составил $46,36 \pm 14,01$ года. При исследовании относительной подвижности куполов диафрагмы обнаружили, что при первой стадии ее медиана составляла 0,596 (0,444; 0,714) и была достоверно больше, чем при второй – 0,078 (0,048; 0,118), $p < 0,0001$. С помощью ROC-анализа установлено, что чувствительность предложенного метода составила 0,933; специфичность – 0,973; cut point = 0,255; AUC = 0,0977.

Выводы. Определение относительной экскурсии диафрагмы у больных ЭП характеризуется высокой чувствительностью (0,933) и специфичностью (0,973) в дифференциальной диагностике 1 и 2 стадий заболевания. Определение 2 стадии позволяет установить показания к ВТС, что улучшает результаты лечения и уменьшает длительность пребывания больных в стационаре.

Ключевые слова:

ультразвуковое исследование, плевральная полость, эмпиема плевры, видеоторакоскопия.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 487–490

Capabilities of pleural cavities ultrasound examination in pleural empyema stage diagnosis

V. I. Pertsov, Ya. V. Tielushko, S. I. Savchenko

Objective: to improve the treatment results of patients with pleural empyema (PE) by developing a method of empyema stage diagnosing and expanding the indications for VATS.

Materials and methods. The treatment results of patients with PE were analyzed. Patients with nonspecific parapneumonic EP stages 1 and 2 (according to the EACTS classification) who underwent VATS were included in the study. Prior to surgery, on the first or second day after admission to the hospital, the patient was subjected to ultrasound examination of the pleural cavities with the diaphragm excursion determination. Diaphragmatic relative mobility was calculated as the ratio of diaphragm excursion on the affected side to the healthy one. Based on the endoscopic picture and the morphological examination of the biopsy material (pleura) results the disease stage was determined.

Results. The study included 67 patients with PE (men – 50, women – 17). The first stage of EP was diagnosed in 30 cases (men – 22, women – 8), the second – in 37 (men – 28, women – 9). The mean age was 46.36 ± 14.01 years. It was found that at the

Key words:

ultrasound imaging, pleural cavity, pleural empyema, VATS.

Zaporozhye medical journal

2018; 20 (4), 487–490

first stage the median of diaphragmatic relative mobility – 0.596 (0.444; 0.714) was significantly greater than at the second stage – 0.078 (0.048; 0.118), $P < 0.0001$. By ROC analysis the sensitivity of the proposed method was found to be 0.933; specificity 0.973; cut point = 0.255; AUC = 0.0977.

Conclusions. Determination of the diaphragm relative excursion in patients with EP is characterized by high sensitivity (0.933) and specificity (0.973) in the differential diagnosis of disease stages 1 and 2. The stage 2 recognition allows to establish indications for the use of VATS, enabling the treatment results improvement and reducing the length of hospital stay.

Діагностика захворювань органів грудної клітки традиційно потребує застосування методів візуалізації, найпоширенішими з них є рентгенографія, комп'ютерна томографія та ультразвукове дослідження органів грудної клітки. Емпієма плеври (ЕП) не є винятком. Кожен із названих методів має переваги і недоліки та посідає певне місце в алгоритмі діагностики емпієми плеври.

Будь-яка затримка діагностики ЕП, встановлення показань до оперативного втручання, а отже і початку відповідного лікування неминує призводити до погіршення стану пацієнта як у передопераційному, так і в післяопераційному періоді [1].

Щодо підходу до вибору хірургічної тактики при гострій ЕП не відбулося суттєвих змін за останні 20 років. Рекомендації, що наявні, базуються на даних мікробіологічного й біохімічного досліджень плеврального ексудату, залежно від яких роблять висновок про необхідність торакоцентезу та дренивання плевральної порожнини. У всіх цих випадках показання до хірургічної санації (шляхом відеоторакоскопії (ВТС) чи традиційної торакотомії) формується за «залишковим» принципом як до методу «рятування», коли стандартна консервативна тактика неефективна протягом 5–7 діб [2–6]. Це призводить до втрати часу, збільшення тривалості та здорожчання лікування, погіршення його результатів.

Враховуючи невизначеність місця хірургічної санації під час лікування хворих на емпієму плеври, а також відсутність чітких показань до її виконання, актуальним є вдосконалення лікувальної тактики з урахуванням відеоендоскопічних втручань. Рекомендації останніх років вказують на високу ефективність ВТС порівняно з іншими методами лікування хворих на ЕП. Автори вважають абсолютно доцільним вибір ВТС як первинної лікувальної тактики у хворих на 2 та 3 стадії ЕП [6–10]. Тобто особливий клінічний інтерес становить визначення стадії емпієми та виявлення пацієнтів з 1 стадією, в яких можна застосувати консервативну тактику, та хворих із 2 стадією, яким доцільно виконати декортикацію легень якомога раніше.

Мета роботи

Поліпшити результати лікування хворих на ЕП шляхом удосконалення методу діагностики стадії емпієми та розширення показань до ВТС.

Матеріали і методи дослідження

Виконали аналіз результатів лікування хворих на ЕП на базі відділення торакальної хірургії КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя» за період з 2014 до 2017 року. Роботу здійснили відповідно до чинних локальних клінічних протоколів, дотримуючись етичних і законодавчих норм.

Критерії залучення: хворі на неспецифічну ЕП першої та другої стадії (за класифікацією Європейської асоціації кардіо-торакальної хірургії), яким виконали торакоскопічні або відеоторакоскопічні хірургічні втручання [11]. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії виключення: вік хворого менше ніж 18 років, попередні інтраплевральні оперативні втручання до виконання ультразвукового дослідження плевральних порожнин, підтверджена ВІЛ-інфекція, онкологічне захворювання поза станом стійкої ремісії, виявлення 3 стадії ЕП (хронічна: формування грубої рубцевої тканини у плевральній порожнині, грануляційна тканина, що виявлена під час біопсії плеври), двобічна емпієма плеври.

План обстеження включав збір скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальне обстеження, клініко-біохімічне дослідження крові та сечі, цитологічне, мікробіологічне, клінічне дослідження плеврального ексудату та мокротиння, оглядову рентгенографію та поліпозиційну рентгеноскопію органів грудної клітки (рентгенодіагностична установка «REX-650RF», LISTEM Corporation, Республіка Корея), комп'ютерну томографію («Somatom Emotion 6», Siemens, ФРН, «Astelion 16S», Toshiba, Японія).

До оперативного втручання, в першу чи другу добу після надходження в стаціонар пацієнту виконували ультразвукове дослідження плевральних порожнин («Logiq E», GE Medical System, КНР, «Midray DC-7», Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics, КНР) за BLUE-протоколом [12–14]. Використовували конвексний датчик (5 МГц). У положенні пацієнта сидячи з заведеними за голову руками визначали положення куполів діафрагми на глибині максимального вдиху та видиху, в такий спосіб вимірюючи її екскурсію. Обчислювали відносну рухливість діафрагми як відношення екскурсії ураженого боку до здорового.

Усі пацієнти потребували торакоскопічного чи відеоторакоскопічного втручання («Karl Storz», ФРН), під час якого визначали стадію захворювання на основі ендоскопічної картини. Ознаками першої стадії ЕП (ексудативна фаза, або парапневмонічний ексудат) вважали виявлення вільно розташованого серозного та серозно-геморагічного ексудату чи наявності пухких невазуляризованих фібринозних перетинок, відсутність змін вісцеральної плеври, що обмежують легеневу екскурсію. Діагностика другої стадії (фібринозно-гнійної) базувалась на критеріях: виявлення гнійного ексудату, наявності аморфних біло-сірих фібринозних мас у плевральній порожнині, щільні вазуляризовані плевральні шварти, зміни вісцеральної плеври, що перешкоджають екскурсії легені. Морфологічна верифікація шляхом біопсії плеври підтверджувала діагноз і стадію захворювання, її виконували під час кожної операції.

Відносну рухливість куполів діафрагми порівнювали зі стадією емпієми плеври, що була встановлена

інтраопераційно та морфологічно. Статистичний аналіз виконали з використанням пакетів програм Statistica 10 і PSPP 42.2.3. У разі відповідності закону Гауса дані наведено як середнє значення $\pm$ стандартне квадратичне відхилення, у разі ненормального розподілу наведено медіану (верхній та нижній кuartиль). Оцінювання вірогідності розподілу якісних бінарних ознак здійснили із застосуванням критерію χ^2 . Параметричний аналіз незалежних груп виконали за допомогою t-критерію Стюдента. Непараметричні дані порівнювали за допомогою U-критерію Манна–Уїтні. Чутливість і специфічність запропонованого критерію в діагностиці стадії емпієми плеври визначили із застосуванням ROC-аналізу. Рівень статистичної значущості – $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У дослідження залучили 67 хворих на ЕП (чоловіків – 50, жінок – 17). Першу стадію ЕП діагностовано у 30 випадках (чоловіків – 22, жінок – 8), другу – у 37 (чоловіків – 28, жінок – 9). Середній вік становив $46,36 \pm 14,01$ року. Характеристика хворих наведена в таблиці 1.

Досліджуючи відносну рухливість куполів діафрагми, встановили: при першій стадії її медіана дорівнювала 0,596 (0,444; 0,714) і була вірогідно більшою, ніж при другій – 0,078 (0,048; 0,118), $p < 0,0001$.

Такий результат пояснюємо тим, що при першій стадії ексудат є стерильним, має серозний характер. Утворення серозного желеподібного ексудату, який інколи виявляли під час відеоторакоскопії, пов'язане зі значним вмістом білка, що характерно для ексудату як результату запального процесу. У плевральній порожнині не формуються фактори, що могли б значно впливати на рухомість діафрагми. У разі переходу захворювання у другу стадію, фібринозно-гнійну, спостерігають бактеріальну інвазію у плевральну порожнину. Запальний процес прогресує, активуються фактори коагуляції та пригнічується фібриноліз, формуються нашарування фібрину [15]. Враховуючи гравітаційний чинник, скупчення ексудату розташовується переважно в нижніх відділах плевральної порожнини, що так чи інакше залучає в запальний процес діафрагму. Відкладання фібрину на її поверхні та формування щільних нашарувань призводить як до безпосереднього обмеження екскурсії діафрагми, так і до формування плевро-діафрагмальних зрощень, що також зменшують її рухливість.

Для визначення ефективності застосування запропонованого параметра у клінічній практиці виконали ROC-аналіз отриманих даних: чутливість – 0,933; специфічність – 0,973; cut point = 0,255; AUC = 0,0977. Результати наведені на рис. 1.

Отже, відношення екскурсії купола діафрагми з боку ураження до здорового понад 0,255 свідчить про першу (ексудативну) стадію емпієми плеври. При значному зменшенні рухливості діафрагми з боку ураження зменшувалося її відношення до здорового боку, що вказувало на прогресування захворювання й розвиток більш пізньої, другої стадії ЕП.

Цей показник має клінічне значення як неінвазивний спосіб діагностики стадії емпієми плеври, що дає можливість диференційовано підійти до вибору лікувальної тактики залежно від фази патологічного процесу. Пере-

Таблиця 1. Характеристика груп пацієнтів

	1 стадія ЕП, n = 30	2 стадія ЕП, n = 37	p
Вік, роки	52,00 $\pm$ 15,53	42,00 $\pm$ 12,38	0,136
Чоловіки : жінки	22 : 8	28 : 9	0,827
Супутні захворювання:	13 (43,3 %)	12 (32,4 %)	0,359
Серцево-судинні	6	8	0,558
Ендокринні	2	5	0,310
Нервової системи	1	0	0,448
Системи травлення	1	1	0,568
Органів дихання	5	1	0,1187
Інші	2	2	0,610
Курці	17	10	0,014
Стаж куріння	19,97 (0; 33)	20 (0; 28)	0,840

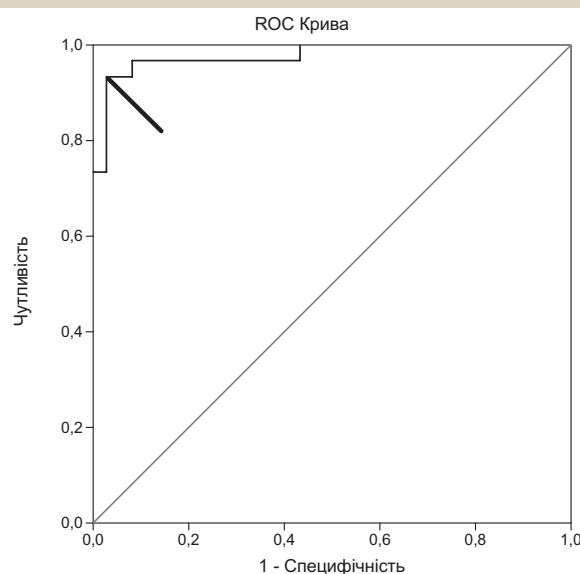


Рис. 1. ROC-аналіз відносної рухливості куполів діафрагми.

дусім це стосується виконання ВТС у хворих на емпієму плеври, яка, згідно з рекомендаціями Американського товариства торакальних хірургів, абсолютно рекомендована хворим на 2 і 3 стадії емпієми плеври. Швидке та точне визначення показань для хірургічного втручання поліпшує результати лікування та зменшує тривалість перебування хворих у стаціонарі [7, 11].

Серед недоліків методу необхідно відзначити неможливість його застосування у випадках із двобічним ураженням плевральних порожнин, раніше перенесеними трансплевральними оперативними втручаннями, при емпіємі плеври в анамнезі, адже спайковий процес у плевральній порожнині може впливати на рухливість діафрагми та призвести до хибних висновків.

Висновки

1. Визначення відносної екскурсії діафрагми у хворих на ЕП характеризується високою чутливістю (0,933) та специфічністю (0,973) в диференційній діагностиці 1 і 2 стадій захворювання.

2. Встановлення 2 стадії дає можливість визначити показання до ВТС, що поліпшує результати лікування та зменшує тривалість перебування хворих у стаціонарі.

Перспективи подальших досліджень полягають у порівнянні запропонованого методу діагностики стадії емпієми плеври з сучасними методами дослідження плеврального ексудату, у тому числі рН-метрією.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Профілактика, діагностика і лікування неспецифічних гнійно-запальних захворювань легень та плеври». № держреєстрації 0116U005354 (2016–2020).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Перцов В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Телушко Я. В., канд. мед. наук, асистент каф. медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Савченко С. І., аспірант каф. медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Перцов В. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. медицины катастроф, военной медицины, анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Телушко Я. В., канд. мед. наук, ассистент каф. медицины катастроф, военной медицины, анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Савченко С. И., аспирант каф. медицины катастроф, военной медицины, анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medical Catastrophes, Military Medicine, Anesthesiology and Resuscitation Science, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Tielushko Ya. V., MD, PhD, Assistant, Department of Medical Catastrophes, Military Medicine, Anesthesiology and Resuscitation Science, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Savchenko S. I., MD, PhD Student, Department of Medical Catastrophes, Military Medicine, Anesthesiology and Resuscitation Science, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 21.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 13.03.2018

Прийнято до друку / Accepted: 16.03.2018

Список літератури

- [1] Optimal Timing of Thoracoscopic Drainage and Decortication for Empyema / J.H. Chung, S.H. Lee, K.T. Kim et al. // *Annals Thoracic Surgery*. – 2014. – №97. – P. 224–229.
- [2] Hamm H. Parapneumonic effusion and empyema / H. Hamm, R.W. Light // *The European Respiratory Journal*. – 1997. – Vol. 10. – P. 1150–1156.
- [3] Colice G.L. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline / G.L. Colice, A. Curtis, J. Deslauriers // *Chest*. – 2000. – Vol. 118 (4). – P. 1158–1171.
- [4] Cremonesi D. How Should We Manage Empyema: Antibiotics Alone, Fibrinolytics, or Primary Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS)? / D. Cremonesi // *Seminars In Respiratory And Critical Care Medicine*. – 2007. – Vol. 28. – P. 322–332.

- [5] Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010 / T. Havelock, R. Teoh, D. Laws, D. Gleeson // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65(2). – P. ii61–ii76.
- [6] Redden M.D. Surgical versus non-surgical management for pleural empyema / M.D. Redden, T.Y. Chin, M.L. van Driel // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010651.pub2/abstract>.
- [7] The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema / K.R. Shen, A. Bribiesco, T. Crabtree, et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2017. – Vol. 153(6). – P. 129–146.
- [8] Возможности современных технологий в лечении эмпиемы плевры / Е.Ю. Тренина, П.П. Шипулин, В.И. Байдан та ін. // *Клінічна хірургія*. – 2016. – №3. – С. 46–48.
- [9] Vaziri M. Management of Thoracic Empyema: Review of 112 Cases / M. Vaziri // *Acta Medica Iranica*. – 2012. – Vol. 50(3). – P. 203–207.
- [10] Vyhnanek F. The role of VATS in the treatment of thoracic empyema / F. Vyhnanek, D. Jirava, M. Ocádlík // *Rozhledy V Chirurgii*. – 2011. – Vol. 90(3). – P. 143–147.
- [11] EACTS expert consensus statement for surgical management of pleural empyema / M. Scarci, U. Abah, P. Solli, et al. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2015. – Vol. 48. – Issue 5. – P. 642–653.
- [12] Lichtenstein D.A. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill / D.A. Lichtenstein // *Chest*. – 2015. – Vol. 147(6). – P. 1659–1670.
- [13] Miller A. Practical approach to lung ultrasound / A. Miller // *BJA Education*. – 2016. – Vol. 16(2). – P. 39–45.
- [14] Халатурник І.Б. Ультразвукова діагностика травматичних ушкоджень органів грудної клітки : дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н. : 14.01.23 / І.Б. Халатурник. – К. : Національний інститут раку, 2017. – 181 с.
- [15] Napoli G.D. VATS: first step in the parapneumonic empyema / G.D. Napoli, M. Ronzini, G. Paradies // *Giornale di Chirurgia*. – 2014. – Vol. 35. – Issue 5–6. – P. 146–148.

References

- [1] Chung, J., Lee, S., Kim, K., Jung, J., Son, H., & Sun, K. (2014). Optimal Timing of Thoracoscopic Drainage and Decortication for Empyema. *The Annals of Thoracic Surgery*, 97(1), 224–229. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2013.08.039.
- [2] Hamm, H., & Light, R. (1997). Parapneumonic effusion and empyema. *European Respiratory Journal*, 10(5), 1150–1156.
- [3] Colice, G., Curtis, A., Deslauriers, J., Heffner, J., Light, R., Littenberg, B., et al. (2000). Medical and Surgical Treatment of Parapneumonic Effusions. *Chest*, 118(4), 1158–1171. doi: 10.1378/chest.118.4.1158.
- [4] Cremonesi, D., & Thomson, A. (2007). How Should We Manage Empyema: Antibiotics Alone, Fibrinolytics, or Primary Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS)? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 28(3), 322–332. doi: 10.1055/s-2007-981653.
- [5] Havelock, T., Teoh, R., Laws, D., & Gleeson, F. (2010). Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*, 65(2), i61–i76. doi: 10.1136/thx.2010.137026.
- [6] Redden, M., Chin, T., & van Driel, M. (2017). Surgical versus non-surgical management for pleural empyema. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010651.pub2/abstract>. doi: 10.1002/14651858.CD010651.pub2.
- [7] Shen, K. R., Bribiesco, A., Crabtree, T., Denlinger, C., Eby, J., Eiken, P., et al. (2017). The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 153(6), 129–146.
- [8] Tronina, E., Shipulin, P., Bajdan, V., Severgin, V., Ageyev, S., Kirilyuk, A., et al. (2016). Возможности современных технологий в лечении эмпиемы плевры [Possibilities of Modern Technologies in the Treatment of Pleural Empyema]. *Klinichna khirurgiya*, 3, 46–48. [in Russian].
- [9] Vaziri, M., & Abed, O. (2012). Management of Thoracic Empyema: Review of 112 Cases. *Acta Medica Iranica*, 50(3), 203–207.
- [10] Vyhnanek, F., Jirava, D., & Ocádlík, M. (2011). The role of VATS in the treatment of thoracic empyema. *Rozhledy V Chirurgii*, 90(3), 143–147.
- [11] Scarci, M., Abah, U., Solli, P., Page, A., Waller, D., van Schil, P., et al. (2015). EACTS expert consensus statement for surgical management of pleural empyema. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 48(5), 642–653. doi: 10.1093/ejcts/ezv272.
- [12] Lichtenstein, D. (2015). BLUE-Protocol and FALLS-Protocol. *Chest*, 147(6), 1659–1670. doi: 10.1378/chest.14-1313.
- [13] Miller, A. (2016). Practical approach to lung ultrasound. *BJA Education*, 16(2), 39–45. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkv012.
- [14] Халатурник, І. Б. (2017). Ультразвукова діагностика травматичних ушкоджень органів грудної клітки (Автореф. дис. канд. мед. наук). [Ultrasound diagnostics of traumatic damages of the chest organs. Dr. med. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [15] Di Napoli, G., Ronzini, M., & Paradies, G. (2014). VATS: first step in the parapneumonic empyema. *Giornale di Chirurgia*, 35(5–6), 146–8.

Можливості ренопротекції при синдромі ендогенної інтоксикації гнійно-септичного генезу в періоді розвитку вторинної токсичної аутоагресії

Н. О. Максимчук, В. М. Коновчук

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Мета роботи – дослідити спектр ренопротекції, зокрема осмо- та волюморегуляторних функцій при поєднаному застосуванні сорбілакту та L-аргініну у хворих із синдромом ендогенної інтоксикації гнійно-септичного генезу в періоді розвитку вторинної токсичної аутоагресії.

Матеріали та методи. Дослідили показники осмо- та осморегуляторної функції нирок у пацієнтів чотирьох груп. I група (контрольна) – 31 хворий із синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ). II група – 27 хворих із синдромом ендогенної інтоксикації (CEI), які отримали стандартну терапію. III група – 29 хворих із CEI, яким на базі стандартної терапії вводили сорбілакт. IV група – 30 хворих із CEI, стандартне лікування, яких доповнили поєднаним застосуванням сорбілакту та L-аргініну. Інфузію сорбілакту пацієнтам III та IV груп виконали з розрахунку 6–7 мл/кг маси тіла внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 7–8 мл/хв. Після завершення інфузії сорбілакту пацієнтам IV групи виконували інфузію 4,2 % розчину L-аргініну (тивортін внутрішньовенно краплинно згідно з інструкцією). Наведено результати застосування препаратів у періоді розвитку вторинної токсичної аутоагресії.

Результати. Встановили зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до $66,0 \pm 2,1$ мл/хв у хворих II групи. Застосування сорбілакту на перший день дослідження у хворих із CEI (III група) збільшує ШКФ і зумовлює підвищення діурезу. Виявили зростання фільтраційної фракції натрію та збільшення екскреції катіону під впливом сорбілакту. Кліренс осмотично активних речовин (ОАР) у хворих із CEI знижується на 30–35 % від рівня контролю (ССЗВ). Інфузія сорбілакту пацієнтам із CEI в період розвитку ранньої токсичної аутоагресії на тлі стандартної терапії супроводжувалась статистично вірогідним підвищенням осмолярності плазми, фільтраційної фракції ОАР (щодо II групи). Сумісне застосування сорбілакту та L-аргініну зумовлювало статистично вірогідне зростання ШКФ і кліренсу натрію.

Висновки. За умов середньо-тяжкого перебігу CEI сорбілакт корегує цілісність втраченої осмо- та волюморегуляторної функцій нирок, але не відновлює їх до контрольного рівня, зокрема ступінь пригнічення визначається на рівні 37 % та 22 % відповідно ($p < 0,05$). Поєднання сорбілакту з L-аргініном за відповідними показниками кліренсів після першого сеансу зменшує дефіцит компенсації волюмо- (до 28 %, $p < 0,05$) та осморегуляторної (до 15 %, $p < 0,05$) функцій нирок. Результати є підставою для введення у програму інтенсивної терапії CEI сорбілакт-L-аргінінового комплексу для нефропротекції.

Ключові слова:

синдром ендогенної інтоксикації, водно-електролітний баланс, волюморегуляція, нирки.

Запорізький

медичний

журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 491–495

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.4.135785

E-mail:

macksnat@gmail.com

Возможности ренопротекции при синдроме эндогенной интоксикации гнойно-септического генеза в периоде развития вторичной токсической аутоагрессии

Н. А. Максимчук, В. Н. Коновчук

Цель работы – исследовать спектр ренопротекции, в частности осмо- и волюморегуляторных функций при совместном применении сорбита и L-аргинина у больных с синдромом эндогенной интоксикации гнойно-септического генеза в периоде развития вторичной токсической аутоагрессии.

Материалы и методы. Исследованы показатели волюмо- и осморегуляторных функций почек у пациентов четырех групп. I группа (контрольная) – 31 больной с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО). II группа включала 27 больных с синдромом эндогенной интоксикации (СЭИ), которые получали стандартную терапию. III группа – 29 больных с СЭИ, которым на базе стандартной терапии вводили сорбит. IV группа – 30 больных с СЭИ, стандартное лечение которых дополнено совместным применением сорбита и L-аргинина. Инфузию сорбита пациентам III и IV групп проводили из расчета 6–7 мл/кг массы тела внутривенно капельно со скоростью 7–8 мл/мин. После окончания инфузии сорбита пациентам IV группы проводили инфузию 4,2 % раствора L-аргинина (тивортин внутривенно капельно согласно инструкции). Приведены результаты применения препаратов в период развития вторичной токсической аутоагрессии.

Результаты. Установлено уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до $66,0 \pm 2,1$ мл/мин у больных II группы. Применение сорбита на первый день исследования у больных с СЭИ (III группа) увеличивает СКФ и приводит к повышению диуреза. Установлен рост фильтрационной фракции натрия и увеличение экскреции катиона под влиянием сорбита. Клиренс осмотически активных веществ (ОАР) у больных с СЭИ снижается на 30–35 % от уровня контроля (ССВО). Инфузия сорбита пациентам с СЭИ в период развития ранней токсической аутоагрессии на фоне стандартной терапии сопровождалась статистически достоверным повышением осмолярности плазмы, фильтрационной фракции ОАР (по отношению к пациентам II группы). Совместное применение сорбита и L-аргинина приводило к статистически достоверному повышению СКФ и клиренса натрия.

Выводы. В условиях средне-тяжелого течения СЭИ сорбит корректирует целостность потерянных осмо- и волюморегуляторной функций почек, но не восстанавливает их до контрольного уровня, в частности степень угнетения определяется на уровне 37 % и 22 % соответственно ($p < 0,05$). Сочетание сорбита с L-аргином по соответствующим показателям клиренсов после первого сеанса уменьшает дефицит компенсации волюмо- (до 28 %, $p < 0,05$) и осморегуляторной (до 15 %, $p < 0,05$) функций почек. Результаты являются основанием для введения в программу интенсивной терапии СЭИ сорбит-L-аргинового комплекса с целью нефропротекции.

Ключевые слова:

синдром эндогенной интоксикации, водно-электролитный баланс, волюморегуляция, почки.

Запорожский

медицинский

журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 491–495

Key words:

endogenous intoxication syndrome, water-electrolyte balance, volumoregulation, kidneys.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (4), 491–495

Possibilities of renoprotection in the syndrome of endogenous intoxication of purulent-septic genesis in the period of secondary toxic autoaggression development

N. O. Maksymchuk, V. M. Konovchuk

The purpose of the work is to investigate the range of renoprotection, in particular osmotic and volumoregulatory functions, with combined application of sorbitol and L-arginine in patients with endogenous intoxication syndrome of purulent-septic genesis in the period of secondary toxic autoaggression development.

Materials and methods. The indices of volumo- and osmoregulatory functions of the kidneys in three groups of patients were investigated. The first group (control) included 31 patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). The second group consisted of 27 patients with endogenous intoxication syndrome (EIS) who received standard therapy. The third group consisted of 29 patients with EIS, who on the basis of standard therapy were administered sorbilact. The fourth group included 30 patients with EIS, who on the basis of standard treatment were administered a combination of sorbilact and L-arginine. Infusion of sorbilact for groups III and IV patients was calculated as 6–7 ml/kg of bodyweight intravenously at a rate of 7–8 ml/min. After the end of sorbilact infusion, patients of the group IV were infused with 4.2 % solution of L-arginine (Tivortin® intravenously according to the instructions). The results of the drugs application in the period of secondary toxic autoaggression development are presented.

Results. A decrease in the glomerular filtration rate (GFR) was defined as 66 ± 2.1 ml/min in patients of the group II. The use of sorbitol on the first day of the study in patients with EIS (group III) increased the GFR and caused increased diuresis. This study has revealed that the sodium filtration fraction and cation excretion was increased under the sorbilact influence. Clearance of osmotically active substances (OAS) in patients with EIS was reduced by 30–35 % of the control level (SIRS). Sorbilact infusion in patients with EIS during the early toxic autoaggression development in the standard treatment course was accompanied by a statistically significant increase in plasma osmolality and the filtration fraction of OAS (in relation to the second group). The combined use of sorbilact and L-arginine resulted in statistically significant increases in GFR and sodium clearance.

Conclusions. Under conditions of moderate-to-severe EIS sorbilact corrects the integrity of lost osmotic and volume regulatory functions of the kidneys, but does not restore them to the control level, in particular, the degree of suppression is determined at the level of 37 % and 22 % ($P < 0.05$), respectively. The combination of sorbilact with L-arginine according to the corresponding indicators of clearance after the first session reduces the deficiency of volume regulatory (up to 28 %, $P < 0.05$) and osmoregulatory (up to 15 %, $P < 0.05$) renal functions compensation. The results obtained are the basis for the sorbilact-L-arginine complex inclusion into the program of intensive therapy for the purpose of renoprotection.

Сепсис завжди супроводжується розвитком синдрому ендогенної інтоксикації (CEI) [1]. Нирки як важливий орган детоксикації залучаються у формування кола клініко-патологічних порушень ще на початкових стадіях CEI, тому самі стають об'єктом агресії та потребують фармакологічної протекції [2].

Базовою складовою нефропротективних заходів є проведення рідинної ресусцитації [3]. Загальноприйнятим є застосування кристалоїдів. Останнім часом розпочаті дослідження інфузійних розчинів, до складу яких входять багатоатомні спирти. Серед останніх важливе місце належить сорбітолу, що міститься в сорбілакті й реосорбілакті [4]. Клінічні дослідження довели широкі можливості застосування сорбілакту в лікуванні захворювань, що супроводжуються порушеннями мікроциркуляції, коагуляції, енергетичними, метаболічними та іншими розладами [5, 11]. В експерименті встановлено, що сорбілакт має виражену нефропротекторну дію, значно зменшує ступінь пошкодження нирок сулемою, нормалізує діурез, підвищує клубочкову фільтрацію, екскрецію калію, нормалізує вміст натрію у крові внаслідок збільшення фільтраційного заряду натрію, зменшує екскрецію білка [6]. Але клінічно нефропротективні властивості сорбілакту не вивчали, зокрема вплив на гомеостатичні функції нирок – осмо- та волюморегуляторну.

В аспекті ад'ювантно-базової інфузійної терапії доцільно розглядати препарати, що мають характеристики, які доповнюють одна одну. Так, здатність L-аргініну бути ендогенним донатором монооксиду Нітрогену може стати ефективним засобом впливу на внутрішньониркову гемодинаміку, сприяючи поліпшенню внутрішньоорганного кровообігу на рівні мікроциркуляторного річища [7].

Отже, клінічно невивченим залишається вплив сорбілакту та його поєднання з L-аргініном на підтримання нирками гомеостазу, зокрема на здійснення ними волюмо- та осморегуляторної функції.

Мета роботи

Дослідити спектр ренопротекції, зокрема осмо- та волюморегуляторних функцій при поєднаному застосуванні сорбілакту та L-аргініну у хворих із CEI гнійно-септичного генезу в періоді розвитку вторинної токсичної аутоагресії.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучені хворі відділень хірургічного профілю Чернівецької обласної клінічної лікарні. Пацієнти були рандомізовані у групи:

I (контрольна) група – 31 пацієнт із синдромом системної запальної відповіді (CCЗВ) МКХ-10: SIRS, ICD-10: R-65.2, обстежені на другий день після планового оперативного втручання.

II група – 27 хворих із CEI гнійно-септичного генезу за клітинно-гуморальним індексом інтоксикації (КГІІ) 40–60 балів, які отримували стандартну терапію.

III група – 29 хворих із CEI гнійно-септичного генезу при КГІІ 40–60 балів, які разом зі стандартною терапією внутрішньовенно краплинно (вв/кр) отримували інфузію сорбілакту з розрахунку 6–7 мл/кг маси тіла зі швидкістю 7–8 мл/хв.

IV група – 30 хворих із CEI гнійно-септичного генезу при КГІІ 40–60 балів, що на тлі стандартної терапії

отримували розчини сорбілакт та L-аргінін. Сорбілакт призначали в дозі 6–7 мл/кг маси тіла зі швидкістю 7–8 мл/хв. Після завершення інфузії сорбілакту пацієнтам виконали інфузію 4,2 % розчину L-аргініну внутрішньовенно краплинно при початковій швидкості 10 крапель/хв. Через 20 хвилин швидкість збільшували до 30 крапель/хв (загальна тривалість 1,5 год).

Критерії включення в групи II–IV: гостра гнійна хірургічна інфекція різної локалізації, зумовлена асоціацією аеробної грампозитивної та грамнегативної флори з наступним розвитком вторинної токсичної аутоагресії за шкалою КГПІ понад 40 балів [9]; стабільна гемодинаміка; збережена реакція нирок на діуретики; відсутність показань до штучної вентиляції легень (ШВЛ).

Хворі отримували стандартну терапію відповідно до Surviving Sepsis Campaign 2016 (інфузійну терапію збалансованими кристалоїдами 35–40 мл/кг; деескалаційну антибіотикотерапію, продовження заходів із хірургічної санації, профілактику венозних тромбоемболічних ускладнень, метаболічну терапію тощо) [8]. У період фармакологічного дослідження від застосування препаратів, що мають сечогінну або кардіотропну дію, утримувалися.

Обставини припинення дослідження регламентовані критеріями включення, а саме зменшенням КГПІ нижче ніж 20 балів.

Критерієм виключення була поява однієї чи більше обставин, що не були передбачені критеріями залучення: доповнення схеми інтенсивної терапії гемодіалізом, плазмаферезом, ШВЛ, гіпербаричною оксигенацією; значне погіршення загального стану, яке зумовлене активацією коморбідних захворювань чи прогресуванням ускладнень і потребувало застосування заходів інтенсивної терапії, що не відповідали критеріям включення.

Усі хворі дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Збір крові та сечі здійснювали через 4 години (± 10 хв) від початку інфузії сорбілакту. КГПІ визначали за шкалою [9]. Концентрацію натрію в плазмі крові визначали іонOMETрією з використанням твердоконтрастних іоноселективних електродів на аналізаторі критичних станів «Cobas b 121». Концентрацію натрію в сечі визначали методом полум'яної фотометрії. Визначення вмісту креатиніну виконали методом Яффе–Поппера з депротеїнізацією пікриновою кислотою [10]. Статистичний аналіз даних здійснили з використанням пакету IBM SPSS Statistics 8. Він включав описову статистику (середнє та похибка середнього) та перевірку статистичної гіпотези про однорідність вибірок (t-критерій Стюдента для незалежних вибірок). Статистично вірогідними відмінностями вважали при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

За умови вторинної токсичної аутоагресії та розвитку CEI відбувається порушення функціонального стану нирок, зокрема маніфестує зменшення ШКФ до $66,0 \pm 2,1$ мл/хв (контроль – $118,0 \pm 2,7$ мл/хв). Тому, незважаючи на зменшення реабсорбції води в каналцях нирок, про що свідчить зменшення реабсорбованої фракції води та збільшення екскретованої фракції води, діурез не досягає показників контролю (табл. 1).

Таблиця 1. Функціональний стан нирок у хворих із CEI гнійно-септичного генезу в період розвитку ранньої вторинної токсичної аутоагресії, ($M \pm m$)

Показник, одиниця вимірювання	I група, ССЗВ (31 хворий)	II група, CEI с.т. (27 хворих)	III група, CEI + с.т. + сорбілакт (29 хворих)	IV гр., CEI + с.т. + сорбілакт + L-аргінін (30 хворих)
V, мл/хв	$0,95 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,03^*$	$0,73 \pm 0,04^*$	$0,76 \pm 0,05^{**}$
GFR, мл/хв	$118,0 \pm 2,7$	$66,0 \pm 2,1^*$	$75,0 \pm 2,0^*$	$81,0 \pm 1,9^{**}$
$R_{H_2O\%}$, %	$99,18 \pm 0,05$	$99,02 \pm 0,06^*$	$99,03 \pm 0,07$	$99,06 \pm 0,05$
EF $_{H_2O\%}$, %	$0,82 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,03^*$	$0,97 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,02$
P_{Na} (ммоль/л)	$138,0 \pm 1,2$	$141,0 \pm 1,3$	$149,0 \pm 1,2^*$	$146,0 \pm 1,4^{**}$
U_{Na} , ммоль/л	$111,0 \pm 4,4$	$93,0 \pm 4,7^*$	$98,0 \pm 4,5$	$106,0 \pm 4,3^{**}$
P_{Na} GFR, мкмоль/хв	$16,20 \pm 0,27$	$9,30 \pm 0,28^*$	$11,20 \pm 0,25^*$	$11,80 \pm 0,24^{**}$
U_{Na} V, мкмоль/хв	$106,0 \pm 4,0$	$59,0 \pm 4,6^*$	$71,0 \pm 4,1^*$	$80,0 \pm 3,9^{**}$
$R_{Na\%}$, %	$99,35 \pm 0,04$	$99,49 \pm 0,05^*$	$99,36 \pm 0,04^*$	$99,39 \pm 0,03^{**}$
EF $_{Na\%}$, %	$0,65 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,04^*$	$0,64 \pm 0,03^*$	$0,61 \pm 0,02^{**}$
C_{Na} , мл/хв	$0,77 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,03^*$	$0,48 \pm 0,03$	$0,55 \pm 0,03^{**}$
C_{H_2O} , мл/хв	$0,180 \pm 0,005$	$0,220 \pm 0,006^*$	$0,250 \pm 0,005^*$	$0,210 \pm 0,004^{**}$
P_{osm} , мосм/л	$294,0 \pm 2,3$	$305,0 \pm 2,5^*$	$323,0 \pm 2,3^*$	$318,0 \pm 2,4^{**}$
P_{osm} GFR, мкосм/хв	$34,70 \pm 0,63$	$20,10 \pm 0,49^*$	$24,20 \pm 0,51^*$	$25,70 \pm 0,57^{**}$
U_{osm} V, мкосм/хв	$781,0 \pm 26,5$	$573,0 \pm 26,7^*$	$674,0 \pm 25,1^*$	$713,0 \pm 22,2^{**}$
C_{osm} , мл/хв	$2,70 \pm 0,08$	$1,90 \pm 0,06^*$	$2,10 \pm 0,07^*$	$2,30 \pm 0,07^{**}$
EF $_{osm\%}$	$2,30 \pm 0,08$	$2,90 \pm 0,09^*$	$2,80 \pm 0,08$	$2,80 \pm 0,07$

*: статистично вірогідна різниця між параметрами I–II, II–III та III–IV груп; **: статистично вірогідна різниця між параметрами II–IV груп; V – діурез; GFR: швидкість клубочкової фільтрації; $R_{H_2O\%}$: реабсорбована фракція води; EF $_{H_2O\%}$: екскретована фракція води; P_{Na} : концентрація натрію в плазмі крові; U_{Na} : концентрація натрію в сечі; P_{Na} GFR: фільтраційна фракція натрію; U_{Na} V: екскреція натрію; $R_{Na\%}$: реабсорбована фракція натрію; EF $_{Na\%}$: екскретована фракція натрію; C_{Na} : кліренс натрію; C_{H_2O} : кліренс вільної від натрію води; P_{osm} : концентрація осмотично активних речовин в плазмі крові; P_{osm} GFR: фільтраційна фракція осмотично активних речовин; U_{osm} V: екскреція осмотично активних речовин; C_{osm} : кліренс осмотично активних речовин; EF $_{osm\%}$: екскретована фракція осмотично активних речовин; с.т.: стандартна терапія.

Дослідження натрієвого формату функції нирок при CEI свідчить про зменшення неактивованого кліренсу натрію та його еквівалента екскреції натрію, що відповідає пригніченню волюморегуляторної функції. За зменшенням фільтраційної фракції натрію, збільшенням реабсорбованої фракції натрію, зменшенням екскретованої фракції натрію та зростанням кліренсу безнатрієвої води слід вважати, що в основі пригнічення волюморегуляторної функції знаходяться фактори, що зменшують ШКФ та активують реабсорбцію катіона каналцями.

Інтегративним показником осморегуляторної функції нирок є кліренс осмотично активних речовин (ОАР). Останній у хворих із CEI знижується на 30–35 % від рівня контролю, що, відповідно, обмежує очищення плазми (позаклітинної рідини) нирками від ОАР. Але в цих умовах зростає осмотичне навантаження на нефрони, які діють, що підтверджується збільшенням екскретованої фракції ОАР і демонструє появу осмотичного діурезу.

Застосування сорбілакту на перший день дослідження у хворих з ендогенною інтоксикацією збільшує ШКФ і зумовлює підвищення діурезу, оскільки зміни реабсорбованої фракції не були суттєвими.

Збільшення ШКФ і концентрації натрію у плазмі крові при застосуванні сорбілакту формувало доволі високу фільтраційну фракцію натрію, а зменшення реабсорбції катіону у проксимальних відділах нефронів збільшувало екскрецію катіону, про що свідчить підвищення екскреції, екскретованої фракції натрію та зменшення його реабсорбованої фракції. Збіль-

шення кліренсу вільної від натрію води свідчить, що в дистальному відділі нефрону реабсорбція іона була підвищеною. В цих умовах підвищення кліренсу натрію було незначним ($p > 0,05$) порівняно з пацієнтами із СЕІ, які не отримували сорбілакт.

Інфузія сорбілакту пацієнтам із СЕІ в перший день спостереження супроводжувалася підвищенням осмолярності плазми крові, фільтраційної фракції ОАР, екскреції ОАР та їхнього кліренсу. При цьому реабсорбована фракція майже не змінювалася щодо пацієнтів із СЕІ, які не отримували препарат.

Після одноразового сумісного введення сорбілакту та L-аргініну порівняно з III групою встановили зростання ШКФ, але показник не досягав контрольного рівня. Інших суттєвих змін у волюмо- та осморегуляторних функціях нирок не спостерігали, проте порівняння з II групою дало змогу з'ясувати активуючу дію L-аргініну, а саме на тлі введення сорбілакту зареєстровано чітке L-аргінін-залежне зростання кліренсу натрію на 13 % ($p \leq 0,05$).

Відомості фахової літератури щодо застосування сорбілакту та L-аргініну свідчать про їхній ефективний вплив на гомеостатичні системи при багатьох захворюваннях [4,7], а також нефропротективний ефект [6]. Однак їхня дія на функціональний стан нирок вивчена недостатньо, а можливості та ефективність сумісного застосування раніше не досліджували та не обговорювали.

Висновки

1. За умови належної комплексної інтенсивної терапії синдрому ендогенної інтоксикації середньо-тяжкого перебігу, стратифікованого за КГПІ понад 40 балів, стартові показники волюмо- та осморегуляторної функції нирок характеризуються депресією їх кліренсових предикторів на 45 % ($p < 0,05$) та 30 % ($p < 0,05$) відповідно щодо групи пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді.

2. Інфузійне навантаження сорбілактом у формі комплексної інтенсивної терапії синдрому ендогенної інтоксикації дало можливість з'ясувати його фармакодинамічні властивості щодо волюмо- та осморегуляторної функції нирок після одноразового введення. В цих умовах сорбілакт корегує цілісність втрачених функцій, але не відновлює їх до контрольного рівня, зокрема ступінь пригнічення визначається на рівні 37 % та 22 % відповідно ($p < 0,05$).

3. Поєднання сорбілакту з L-аргініном за відповідними показниками кліренсів після першого сеансу зменшує дефіцит компенсації волюмо- (до 28 %, $p < 0,05$) та осморегуляторної (до 15 %, $p < 0,05$) функції нирок.

4. Результати свідчать: відновлення функції нирок тісно пов'язане з процесами, що відновлюють швидкість клубочкової фільтрації та є підставою для введення у програму інтенсивної терапії синдрому ендогенної інтоксикації сорбілакт-L-аргінінового комплексу для нефропротекції.

Перспективи подальших досліджень. Результати можуть бути основою наступних досліджень можливостей нефропротекції в інтенсивній терапії ендотоксикозу гнійно-септичного генезу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Максимчук Н. О., аспірант каф. анестезіології та реаніматології, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Коновчук В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анестезіології та реаніматології, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Максимчук Н. А., аспирант каф. анестезиологии и реаниматологии, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Коновчук В. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. анестезиологии и реаниматологии, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

Maksymchuk N. O., MD, Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, HSEI "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Konovchuk V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, HSEI "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 22.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 04.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 07.12.2017

Список літератури

- [1] Гасанов М.Дж. Формирование алгоритмов для определения степени тяжести эндотоксикоза при перитонитах / М.Дж. Гасанов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – №1. – С. 54–57.
- [2] Национальные рекомендации «Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии (2015 г.)». Часть I / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев и др. // Нефрология. – 2016. – №2(1). – С. 79–104.
- [3] In vivo evaluation of the ameliorating effects of small-volume resuscitation with four different fluids on endotoxemia-induced kidney injury / Y. Wang, J. Chen, Q. Zhu et al. // Mediators of inflammation. – 2015. – Vol. 2015. – P. 726243.
- [4] Андрущак А.В. Шляхи оптимізації рідинної ресусcitaції при поліорганному ушкодженні / А.В. Андрущак, В.М. Коновчук // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – Т. 15. – №2(1). – С. 198–201.
- [5] Черний В.И. Инфузионная терапия как ключевой компонент лечения сепсиса / В.И. Черний, С.Е. Кутлер // Матеріали III Міжнародного Конгресу з інфузійної терапії. – К., 2016. – С. 82–83.
- [6] Инфузионные препараты сорбиакт и реосорбиакт в комплексной терапии хронической почечной недостаточности / Е.В. Шилова, Ж.Д. Семидоцкая, И.А. Чернякова, О.И. Мисюра // Мистецтво лікування. – 2005. – №2. – С. 80–83.
- [7] Степанов Ю.М. L-аргинин: свойства, применение в медицине, токсичность и аргинин-индуцированное поражение поджелудочной железы / Ю.М. Степанов, И.В. Твердохлеб, О.Ю. Сиренко // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – Т. 65. – №3. – С. 63–70.
- [8] Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / A. Rhodes, L.E. Evans, W. Alhazzani et al. // Intensive care medicine. – 2017. – Т. 43. – №3. – С. 304–377.
- [9] Патент 112508 Україна, МПК G01N 33/48. Спосіб оцінки перебігу ендогенної інтоксикації / В.М. Коновчук, А.В. Андрущак, Н.О. Максимчук; власник Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України. – № u201604697; заявл. 26.04.2016; опублік. 26.12.2002 // Бюлетень. – №24. – 2 с.
- [10] Johnson R.J. Comprehensive Clinical Nephrology E-Book / R.J. Johnson, J. Feehally, J. Floege. – 2014. – P. 113–125.
- [11] Дин К.Е. Сравнительная характеристика инфузионных растворов в профилактике острой почечной недостаточности в практике акушерства / К.Е. Дин, А.А. Семенихин, А.К. Абидов // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2012. – №3(26). – С. 85–89.

References

- [1] Gasanov, M. Dzh. (2015) Formirovanie algoritmov dlya opredeleniya stepeni tyazhesti ehndotoksikoza pri peritonitakh [Pformation of algorithms to determine the severity of endotoxemia in peritonitis]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 1, 54–57 [in Russian].
- [2] Smirnov, A. V., Dobronravov, V. A., Romyantsev, A. Sh., Shilov, E. M., Vatazin, A. V., Kayukov, I. G., et al. (2016) Nacional'nye rekomendacii «Ostroie povrezhdenie pochek: osnovnye principy diagnostiki, profilaktiki i terapii (2015 g.)». Chast' I [National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I (2015 y.)]. *Nefrologiya*, 20(1), 79–104 [in Russian].
- [3] Wang, Y. L., Chen, J. H., Zhu, Q. F., Yu, G. F., Luo, C., Luo, G. F., et al. (2015) In vivo evaluation of the ameliorating effects of small-volume resuscitation with four different fluids on endotoxemia-induced kidney injury. *Mediators of inflammation*, 2015, 726243. doi: 10.1155/2015/726243.
- [4] Andrushchak, A. V. & Konovchuk, V. M. (2016) Shliakhy optymizatsii ridynnoi resusitatsii pry poliorganomu ushkodzhenni [Special features of fluid resuscitation in case of a multiple organ damage (literature review)]. *Klinichna ta eksperymentalna patohiia*, 15, 2(1), 198–201 [in Ukrainian].
- [5] Chemiy, V. & Kugler, S. (2016) Infuzionnaya terapiya kak klyuchevoj komponent lecheniya sepsisa [Fluid resuscitation as a main part of a sepsis management]. Proceedings of the 3rd International Congress on Infusion Therapy. (pp. 82–83). Kyiv. [in Russian].
- [6] Shilova, E. V., Semidokaya, Zh. D., Chernyakova, I. A. & Misyura, O. I. (2005) Infuzionnye preparaty sorbilakt i reosorbilakt v kompleksnoj terapii khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti [Infusion preparations sorbilact and reosorbylact in complex therapy of chronic renal failure]. *Mistetstvo likuvannia*, 2, 80–83 [in Russian].
- [7] Stepanov, Yu. M., Tverdokhle, I. V. & Sirenko, O. Yu. (2012) L-arginin: svoystva, primeneniye v medicine, toksichnost' i arginin-inducirovannoe porazheniye podzheludochnoy zhelezy [L-arginin: svoystva, primeneniye v meditsine, toksichnost' i arginin-indutsirovannoe porazheniye podzheludochnoy zhelezy]. *Suchasna gastroenterologiya*, 65(3), 63–70 [in Russian].
- [8] Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., & Ferrer, R., et al. (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine*, 43(3), 304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [9] Konovchuk, V. M., Andruschak, A. V. & Maksymchuk, N. O. (patentee) (2016) Patent 112508 Ukrayina, MPK G01N 33/48. Sposib otsinky perebihu endohennoi intoksykatsii [Patent of Ukraine 112508, MPK G01N 33/48. Method of evaluation of the course of endogenous intoxication]. *Bulleten*, 24. [in Ukrainian].
- [10] Johnson, R. J., Feehally, J. & Floege, J. (2014) Comprehensive Clinical Nephrology E-Book. (P. 113–125).
- [11] Din, K. E., Semenikhin, A. A. & Abidov, A. K. (2012) Sravnitel'naya kharakteristika infuzionnykh rastvorov v profilaktike ostroj pochechnoy nedostatochnosti v praktike akusherstva [The comparative characteristic of infusion solutions in preventive maintenance of acute renal failure in obstetrics]. *Ukrainskyi khimioterapevtychnyi zhurnal*, 3(26), 85–89 [in Russian].

Показники фагоцитарної активності, аутоенсибілізації та пуринового обміну у хворих на пневмоконіоз

С. С. Боева, О. А. Ракша-Слюсарева, О. А. Слюсарев

Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна

Ключові слова:

силикоз,
пневмоконіоз,
аутоімунітет,
фагоцитоз,
ксантиноксидаза,
сечова кислота.

Запорізький медичний журнал. – 2018. –

Т. 20, № 4(109). –
С. 496–502

DOI:

10.14739/2310-1210.
2018.4.135362

E-mail:

bsmicros@gmail.com

Мета роботи – виявити зміни в ланці неспецифічної резистентності, а також встановити ймовірну наявність аутоімунних реакцій і порушень пуринового обміну в гірників вугільних шахт, які хворі на пневмоконіоз.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили у 102 гірників вугільних шахт, які хворі на пневмоконіоз, серед них 98 осіб із діагнозом антракосиликоз, 4 – силикоз, а також обстежили 30 умовно здорових гірників. За віком і стажем роботи обстежені гірники були зіставні. Стан неспецифічної резистентності визначали за показниками фагоцитарної (відносний вміст фагоцитів, фагоцитарне число, фагоцитарний індекс), біохімічно зумовленої бактерицидної активності у спонтанному тесті з нітросинім тетразолиєм (НСТ-тест). Наявність і рівень аутоімунного процесу в організмі визначали за циркулюючими імунними комплексами, аутоенсибілізацією до тканин легенів, тимуса, суглобової тканини, нирок, а також нативної (н-ДНК) та денатурованої ДНК (д-ДНК) у реакції пасивної гемаглютинації. Стан пуринового обміну оцінювали шляхом визначення активності ксантиноксидази та рівня сечової кислоти.

Результати. У гірників вугільних шахт, які хворі на пневмоконіоз, виявили значні зміни показників клітинної та гуморальної ланки системи імунітету: різке зниження спонтанної та резервної фагоцитарної здатності нейтрофілів, про що свідчило вірогідне зниження відносного вмісту нейтрофілів, здатних до поглинання мікробних клітин, фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу; зміну метаболізму нейтрофілів, що зумовлювало вірогідну недостатність бактерицидної біохімічно спричиненої активності нейтрофілів у спонтанному НСТ-тесті та індексу їхньої активації; розвиток аутоімунних процесів, що проявлялось вірогідним збільшенням вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові, наявністю вірогідно підвищеної сенсибілізації організму до власних тканин легенів, нирки, тимуса, суглобів, а також до н-ДНК та д-ДНК; порушення пуринового обміну, зареєстрованого підвищенням у сироватці крові хворих активності ксантиноксидази та рівня сечової кислоти.

Висновки. Виявлені порушення свідчили про механізм розвитку пневмоконіозу в гірників вугільних шахт, пов'язаний зі змінами пуринового обміну й виникненням аутоімунних реакцій на тлі недостатності системи неспецифічної резистентності. Це проявляється в чималому зниженні поглинальної та бактерицидної здатності нейтрофілів периферичної крові та збільшенні рівня циркулюючих імунних комплексів, що призводить до підсилення запальних та аутоімунних процесів, створюючи патогенне коло.

Ключевые слова:

силикоз,
пневмокониоз,
заболевания
легких,
аутоиммунитет,
фагоцитоз,
ксантиноксидаза,
мочевая кислота.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. –

Т. 20, № 4(109). –
С. 496–502

Показатели фагоцитарной активности, аутоенсибилизации и пуринового обмена у больных пневмокониозом

С. С. Боева, Е. А. Ракша-Слюсарева, А. А. Слюсарев

Цель работы – установить изменения в звене неспецифической резистентности, а также наличие аутоиммунных реакций и нарушение пуринового обмена у горняков угольных шахт, больных пневмокониозом.

Материалы и методы. Исследования проведены у 102 горняков угольных шахт, больных пневмокониозом, среди которых 98 человек с диагнозом антракосиликоз, 4 – с диагнозом силикоз, а также обследовали 30 условно здоровых горняков. Обследованные горняки были сопоставимы по возрасту и стажу работы. Состояние неспецифической резистентности определяли по показателям фагоцитарной (относительное содержание фагоцитов, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс), биохимически обусловленной бактерицидной активности в спонтанном тесте с нитросиним тетразолием (НСТ-тест). Наличие и уровень аутоиммунного процесса в организме определяли по циркулирующим иммунным комплексам, аутоенсибилизации к тканям легких, тимуса, суставной ткани, почек, а также нативной (н-ДНК) и денатурированной ДНК (д-ДНК) в реакции пассивной гемаглютинации (РПГА). Состояние пуринового обмена оценивали путем определения активности ксантиноксидазы и уровня мочево́й кислоты.

Результаты. У горняков угольных шахт, страдающих пневмокониозом, обнаружены значительные изменения показателей клеточного и гуморального звена системы иммунитета: резкое снижение спонтанной и резервной фагоцитарной способности нейтрофилов, о чем свидетельствовало достоверное снижение относительного содержания нейтрофилов, способных к поглощению микробных клеток, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса; изменение метаболизма нейтрофилов, что обуславливало достоверное снижение бактерицидной биохимически обусловленной активности нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте и индекса их активации; развитие аутоиммунных процессов, что проявлялось в достоверном увеличении содержания циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, наличии достоверно повышенной сенсибилизации организма к собственным тканям легких, почки, тимуса, суставов, а также к н-ДНК и д-ДНК; нарушение пуринового обмена, зарегистрированного повышением в сыворотке крови больных активности ксантиноксидазы и уровня мочево́й кислоты.

Выводы. Установленные нарушения свидетельствовали о механизме развития пневмокониоза у горняков угольных шахт, связанном с изменениями пуринового обмена и возникновением аутоиммунных реакций на фоне недостаточности системы неспецифической резистентности. Это отражается в значительном снижении поглощающей и бактерицидной способности нейтрофилов периферической крови и увеличении уровня циркулирующих иммунных комплексов, что ведет к усилению воспалительных и аутоиммунных процессов, создавая патогенный круг.

Indicators of phagocytic activity, autosensibilization and purine metabolism in patients with pneumoconiosis

S. S. Boieva, O. A. Raksha-Sliusareva, O. A. Sliusarev

The purpose of the work is to detect changes in the nonspecific component of resistance as well as to ascertain the probable presence of autoimmune reactions and disturbances of purine metabolism in miners of coal mines suffering from pneumoconiosis.

Materials and methods. 102 coal-miners with pneumoconiosis and 30 healthy miners were examined. The status of nonspecific body resistance was defined by indicators of phagocytic activity (phagocytes relative content, phagocytic number, phagocytic index), bactericidal activity in the spontaneous nitro blue tetrazolium test (NST-tests). The presence and severity of autoimmune processes were determined by the presence and level of circulating immune complexes, autosensibilization to lungs tissue, thymus, joint tissue, kidneys, nDNA and dDNA by passive haemagglutination test. Purine metabolism state was assessed by measuring of xanthine oxidase activity and uric acid level.

Results. Among coal-miners with pneumoconiosis the significant changes in the indicators of cellular and humoral immune responses have been revealed, in particular a reduction of spontaneous and reserve neutrophil phagocytic capacity as evidenced by marked and significant decrease in capable of ingesting microbial cells neutrophils relative count as well as phagocytic number and phagocytic index. Changes in neutrophils metabolism caused a decrease in neutrophil bactericidal activity in the spontaneous NST-tests and index of their activation; the development of autoimmune processes, which manifested as an increase in the blood serum content of circulating immune complexes, increased body sensibilization to its organs and even to nDNA and dDNA; an increase in xanthine oxidase activity and uric acid level.

Conclusions. The disturbances revealed demonstrated the mechanism of pneumoconiosis development among miners associated with the changes in purine metabolism and autoimmune reactions development against the background of non-specific resistance system deficiency which reflected in a decrease of peripheral blood neutrophils absorbing and bactericidal capacity and an increase in circulating immune complexes level, which in turn resulted in inflammatory and autoimmune processes intensification.

Key words:

silicosis, pneumoconiosis, autoimmunity, phagocytosis, xanthine oxidase, uric acid.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (4), 496–502

Професійні хвороби становлять чималу частку в загальній захворюваності населення України. Хвороби органів дихання, зокрема легень, є однією з важливих проблем професійної патології. Ураження дихальної системи, як от пилові захворювання легень, реєструють найчастіше серед професійних хвороб. Їхнє прогресування призводить до зниження якості життя, інвалідності, смертності й значних соціально-економічних витрат в Україні і світі [1,2]. Серед професійно зумовлених захворювань системи дихання перше місце посідають пневмоконіози, що домінують у працівників вугледобувної промисловості. Методи лікування пневмоконіозу залишаються мало-ефективними й потребують доопрацювання. Шахтарі, які не тільки працюють у складних умовах, але й часто проживають в умовах екологічної кризи старопромислових регіонів, часто додатково зазнають впливу комбінації негативних факторів довкілля. У старопромислових екоризових областях, зокрема в Донецькій, спостерігають постійні зміни етіологічних і розширення спектра шкідливих чинників довкілля, що негативно впливають на організм людини [3]. У зв'язку з цим актуальність проблеми профілактики та лікування пневмоконіозів у шахтарів вугільних шахт не зменшується.

Патогенез розвитку пневмоконіозу вивчено недостатньо, а отже адекватні патогенетичні методи лікування цього професійного захворювання не розроблені. Встановлено, що запальні процеси системи дихання при легеневи́х запиленнях, спричинених роботою в умовах цементного виробництва, виробництва керамічних матеріалів, гірничорудній промисловості, супроводжуються порушеннями імунологічної реактивності організму [4]. Відомості, що отримані в результаті досліджень щодо ролі системи імунітету в розвитку пилкових захворювань легень і пневмоконіозу, мають чималі розбіжності. Так, при пневмоконіозі встановлено як наявність запальних процесів та активацію системи імунітету [5], так і розвиток її недостатності. Тобто можна припускати, що результати імунологічних досліджень реєструють зміни

в системі імунітету при пневмоконіозі як дисбаланс, що проявляється і підвищенням, і зниженням окремих показників її клітинної та гуморальної ланок [6]. Отже, роль системи імунітету в розвитку пневмоконіозу досліджена недостатньо й потребує уточнення.

За даними деяких авторів, встановлено зв'язок між розвитком деяких пилових захворювань легень і розвитком аутоімунних захворювань, зокрема таких великих колагенозів, як ревматоїдний артрит [7]. При цьому в основі механізму розвитку великих колагенозів лежить порушення пуринового обміну, який відіграє вкрай важливу роль у проліферації, диференціюванні та функціонуванні клітин і субклітинних структур. Пурини необхідні для енергозабезпечення клітин, беручи участь у регуляції різноманітних ферментативних реакцій і здійсненні таких процесів у клітині, як її рухливість і транспорт іонів через мембрану [8]. Пуриновий обмін є ключовою ланкою, через яку опосередковується токсичний вплив різних імуносупресивних факторів, що знижують життєздатність лімфоцитів. Недостатність ферментів пуринового обміну може призводити до розвитку імунodefіциту, насамперед Т-системи. Надлишок ферментів пуринового обміну може мати опосередкований токсичний ефект для клітин [9].

Питання про роль пуринового обміну в патогенезі пневмоконіозу та його зв'язок із розвитком системного аутоімунного захворювання залишається відкритим. Виходячи з наведених даних, можна припустити: порушення пуринового обміну також можуть брати участь у механізмі формування пневмоконіозу.

Мета роботи

Виявити зміни в ланці неспецифічної резистентності, а також встановити ймовірну наявність аутоімунних реакцій і порушень пуринового обміну в гірників вугільних шахт, які хворі на пневмоконіоз.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на базі відділення профпатології м. Донецька у 2011–2013 рр. Обстежили 132 гірників вугільних шахт Донбасу, з них 102 особи, які хворі на пневмоконіоз, і 30 умовно здорових гірників. Серед обстежених гірників основної групи (ГПХ) у 98 осіб діагностували антракосилікоз, у 4 – силікоз. В анамнезі у 30 % хворих із групи ГПХ зареєстрований артрит. Умовно здорові гірники (УЗГ) не страждали на пневмоконіоз чи інші захворювання дихальної системи й артрит як на час залучення в дослідження, так і анамнезі.

Вік осіб основної та контрольної груп – від 40 до 80 років. У середньому вік осіб групи ГПХ – $57,64 \pm 0,99$ року, в осіб групи УЗГ – $57,23 \pm 1,19$ року ($p < 0,05$).

Стаж роботи в тяжких умовах праці вугільних шахт в обстежених основної та контрольної груп – від 7 до 35 років. Стаж роботи обстежених осіб групи ГПХ становив в середньому $21,98 \pm 0,71$ року, а в обстежених контрольної групи – $22,50 \pm 1,14$ року ($p < 0,05$).

Усі обстежені підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідженні використовували гепаринізовану венозну кров, яку забирали натще о 8–9 годині ранку, та сироватку крові.

Для реєстрації стану неспецифічної резистентності організму на клітинному рівні вивчали та оцінювали фагоцитарну, бактерицидну активність нейтрофілоцитів периферичної крові. Фагоцитарну активність нейтрофілів (ФАН) визначали за відносним вмістом клітин, що поглинали мікробні частки (добова тест-культура *Staphylococcus aureus*, штам 209), фагоцитарним числом (ФЧ) та фагоцитарним індексом (ФІ) при експозиції 30 хв і 90 хв у термостаті при температурі $+30^\circ\text{C}$ [10]. Бактерицидну біохімічно зумовлену активність нейтрофілів периферичної крові визначали в тесті відновлення нітросинього тетразолію вільним внутрішньоклітинним киснем (НСТ-тест) [11] за відносним вмістом диформазанпозитивних клітин та індексом активації нейтрофілів (ІАН).

Для встановлення наявності та рівня ймовірного аутоімунного процесу в організмі визначали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові, наявність і рівень аутоенсибілізації організму до тканин легень, тимусу, суглобової тканини, нирок, нативної ДНК (н-ДНК) і денатурованої ДНК (д-ДНК). Вміст ЦІК реєстрували за допомогою вимірювання на спектрофотометрі СФ-56 [10]. Для встановлення, оцінювання рівня аутоенсибілізації організму визначали рівень аутоантитіл у сироватці крові до тканин легень, тимусу, суглобової тканини, нирок, н-ДНК, д-ДНК, використовуючи реакцію пасивної гемаглютинації (РПГА) [12] у власній модифікації. Для здійснення РПГА як носії антигенів використовували еритроцити людини з 1(0) групою крові, посередник – глютаральдегід. Еритроцити людини Rh-0(1) групи відмивали тричі в ізотонічному розчині натрію хлориду. Надалі осад еритроцитів охолоджували до 0°C на водяній бані, після чого обробляли його 1 % глютаральдегідом до 1 % суспензії, інкубували 30 хв при $t\ 0^\circ\text{C}$, періодично перемішуючи. Фіксовані еритроцити відмивали 5 разів 0,15 М NaCl, 5 разів – дистильованою водою. Препарат, що одержали, зберігали у вигляді 30 % суспензії в дистильованій воді з додаванням 0,01 % мертиоляту натрію при $t\ 4^\circ\text{C}$.

1 мл відмитих фіксованих еритроцитів (5 % у ФСБ з pH 7,2) змішували з 4 мл ФСБ з pH 6,4 та 1 мл розчину антигену. Інкубували впродовж 20 хвилин при $t\ 25^\circ\text{C}$, тричі відмиваючи ФСБ із pH 7,2 із 0,2 % сироватковим альбуміном.

Готували 1 % суспензію еритроцитів для титрування в розчині NaCl із тканиною легень, тимусу, суглобової тканини, нирок, отримуючи водно-сольовий екстракт, який зберігали у вигляді стерильного розчину при температурі -20°C . Для оцінювання аутоенсибілізації організму до н-ДНК, д-ДНК використовували комерційний препарат сироватки великої рогатої худоби.

РПГА виконували на мікропанелях апарата Такачі, використовуючи для розведення обладнання мікротитратора. Титр аутоантитіл до сенсифікованих тканинними антигенами еритроцитів реєстрували при максимальному розведенні сироватки, коли спостерігається повна гемаглютинація еритроцитів [12].

Для визначення стану пуринового обміну оцінювали активність ксантиоксидази та рівень сечової кислоти. Сечову кислоту в плазмі крові тварин визначали уніфікованим методом з фосфорно-вольфрамовим реактивом [13]. Активність ксантиоксидази у плазмі обстежених гірників визначали при підвищенні екстинції на двох довжинах хвиль – 290 нм (специфічна ділянка поглинання сечової кислоти) та 330 нм (неспецифічна опалесценція розчину) [13].

Статистично експериментальні та розрахункові дані опрацювали з використанням Microsoft Excel і спеціального пакета програм для опрацювання результатів біологічних експериментів. Різницю між даними вважали вірогідною за t-критерієм Стюдента при $p < 0,05$ [14].

Результати та їх обговорення

Стан неспецифічної резистентності організму (табл. 1) оцінювали за визначенням поглинальної активності фагоцитів, а саме показниками: поглинальна активність нейтрофілів (ФАН) через 30 хв і 90 хв, фагоцитарне число через 30 хв та 90 хв, фагоцитарний індекс через 30 хв і 90 хв, бактерицидна біохімічно зумовлена активність нейтрофілів у НСТ-тесті (НСТ-тест) та індекс активації нейтрофілів у НСТ-тесті (ІАН). Показники фагоцитарної активності мають значні відмінності у групі хворих на пневмоконіоз гірників вугільних шахт і в контрольній групі умовно здорових гірників вугільних шахт.

Стан поглинальної активності фагоцитів. Поглинальна активність нейтрофілів (ФАН) периферичної крові через 30 хв експозиції з культурою клітин *Staphylococcus aureus* штам 209 мало відрізняється в групах обстежених ГПХ та УЗГ. Через 90 хв експозиції з культурою клітин *Staphylococcus aureus* штам 209 фагоцитарна активність нейтрофілів у групі ГПХ майже не змінюється, а у групі УЗГ збільшується у понад 2 рази ($p < 0,05$). Отже, у хворих на пневмоконіоз гірників вугільних шахт порівняно з умовно здоровими гірниками значно та вірогідно знижується потенційна здатність мікрофагів периферичної крові до поглинання.

Фагоцитарне число (ФЧ) у групі обстежених ГПХ через 30 хвилин експозиції з культурою клітин *Staphylococcus aureus* штам 209 зареєстровано вдвічі меншим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Фагоцитарне число в

основній групі обстежених через 90 хв експозиції з культурою клітин *Stafilococcus aureus* штам 209 залишається на такому ж рівні, що і при експозиції протягом 30 хв. В умовно здорових гірників контрольної групи фагоцитарне число після експозиції з культурою клітин *Stafilococcus aureus* штам 209 протягом 90 хв значно й вірогідно підвищується ($p < 0,05$). Результати свідчать не тільки про зниження поглинальної здатності нейтрофілів у хворих на пневмококіоз гірників вугільних шахт, але і про зменшення резерву поглинальної здатності цих мікрофагів.

Фагоцитарний індекс (ФІ), що характеризує інтенсивність поглинальної здатності одного окремого фагоцита, в обстежених осіб із групи ГПХ через 30 хв після експозиції з культурою клітин *Stafilococcus aureus* штам 209 виявляється вдвічі меншим за такий в умовно здорових гірників вугільних шахт ($p < 0,05$) і практично не змінюється через 90 хв експозиції з культурою клітин *Stafilococcus aureus* штам 209 ($p < 0,05$). Фагоцитарний індекс у гірників групи УЗГ, який через 30 хв експозиції з культурою клітин *Stafilococcus aureus* штам 209 зареєстрований як вищий порівняно з таким в осіб з групи ГПХ; після експозиції з культурою клітин *Stafilococcus aureus* штам 209 протягом 90 хв, на відміну від показників групи ГПХ, збільшується майже в 5 разів. Зміни показників фагоцитарного індексу в гірників групи УЗГ через 30 хв і 90 хв експозиції з культурою клітин *Stafilococcus aureus* штам 209, як і показники фагоцитарного індексу у групі обстежених ГПХ, при відповідних термінах експозиції з культурою клітин *Stafilococcus aureus* штам 209 зареєстровані як вірогідні ($p < 0,05$). Результати підтверджують зменшення резерву поглинальної здатності нейтрофілів у хворих на пневмококіоз гірників вугільних шахт.

Отже, у хворих на пневмококіоз гірників вугільних шахт як загалом, так і на рівні індивідуальної поглинальної здатності окремого мікрофагоцита – нейтрофіла – зареєстрована виражена недостатність фагоцитарної системи організму. Фагоцитарна система, що представлена мікрофагами – в основному нейтрофілами, забезпечує не тільки поглинання мікробних агентів для наступного перетравлювання й руйнування, але і являє собою ланку системи детоксикації організму, поглинаючи антигенно чужорідні білки, а в гірників вугільних шахт поглинаючи та звільняючи організм від сторонніх часток вугільного пилу, що не перетравлюються. Зниження поглинальної функції мікрофагів є одним із початкових етапів виникнення сенсибілізації організму до різних антигенів і виникнення алергічних реакцій, зокрема аутоенсибілізації.

Необхідним етапом роботи, виходячи з отриманих результатів щодо зниженої спонтанної та потенційної поглинальної здатності мікрофагів у гірників вугільних шахт, хворих на пневмококіоз, було дослідження бактерицидної здатності нейтрофілів периферичної крові.

Стан бактерицидної активності фагоцитів. Бактерицидна біохімічно зумовлена активність за спонтанним НСТ-тестом показує метаболічний потенціал клітин, що фагоцитують, а саме нейтрофілів, які перебувають у спокої. Результати досліджень свідчать: спонтанна біохімічно зумовлена бактерицидна активність нейтрофілів периферичної крові у групі обстежених ГПХ, як

Таблиця 1. Показники стану неспецифічної резистентності в гірників вугільних шахт, які хворі на пневмококіоз (основна група), та в умовно здорових гірників (контроль) ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група n = 30	Основна група n = 102
Фагоцитарна активність нейтрофілів 30 хв, %	37,97 $\pm$ 2,37	32,68 $\pm$ 0,32*
Фагоцитарна активність нейтрофілів 90 хв, %	79,53 $\pm$ 1,91	37,15 $\pm$ 0,20*
Фагоцитарне число 30 хв, кількість <i>Stafilococcus aureus</i> , штам 209, клітин	12,87 $\pm$ 0,39	6,22 $\pm$ 0,12*
Фагоцитарне число 90 хв, кількість <i>Stafilococcus aureus</i> , штам 209, клітин	27,33 $\pm$ 0,82	6,61 $\pm$ 0,11*
Фагоцитарний індекс 30 хв	4,89 $\pm$ 0,09	2,03 $\pm$ 0,02*
Фагоцитарний індекс 90 хв	21,73 $\pm$ 0,81	2,23 $\pm$ 0,35*
Тест по відновленню нітросинього тетразолію, %	20,69 $\pm$ 0,88	11,55 $\pm$ 0,76*
Індекс активності нейтрофілів в НСТ-тесті, у.о.	0,32 $\pm$ 0,02	0,14 $\pm$ 0,02*

*: вірогідні відмінності між показниками гірників вугільних шахт, які хворі на пневмококіоз, та умовно здорових гірників.

і поглинальна здатність, зареєстрована як значно та вірогідно нижча, ніж в умовно здорових гірників вугільних шахт ($p < 0,05$). Індекс активації нейтрофілів, який характеризує індивідуальну готовність окремого фагоцита до бактерицидної активності, у спонтанному НСТ-тесті зареєстрували в обстежених із групи ГПХ як значно та вірогідно менший, ніж в умовно здорових гірників контрольної групи ($p < 0,05$). Тобто виявили значне й вірогідне зниження індивідуальної біохімічно зумовленої активності нейтрофілів як загалом, так і індивідуальної активації окремих нейтрофілів до бактерицидної біохімічно зумовленої активності.

Узагальнюючи отримані на цьому етапі роботи дані, відзначимо, що вони демонструють знижену здатність нейтрофілів периферичної крові обстежених групи ГПХ до руйнування поглинутих ними антигенів. Відомо, що мікрофаги як елементи клітинної ланки неспецифічної резистентності організму відповідальні за поглинання, наступне руйнування й виведення циркулюючих імунних комплексів АГ+АТ (ЦІК) з організму. Нездатність до цієї функції нейтрофілів, що виявлено у групі ГПХ, відома як один із механізмів накопичення ЦІК і може мати значення в розвитку запальних процесів, алергічних реакцій та аутоімунних захворювань, включаючи колагенози. У зв'язку з цим, для уточнення механізмів патогенезу пневмококіозу важливе значення має дослідження ймовірності розвитку аутоімунних процесів в організмі гірників вугільних шахт, які хворі на цю патологію.

Стан організму щодо аутоімунного процесу, який визначали за такими показниками, як рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові та наявність і рівень аутоенсибілізації до власних тканин організму за даними в РПГА (рис. 1), показує відмінності в гірників вугільних шахт, які хворі на пневмококіоз, і умовно здорових гірників вугільних шахт.

Дослідження рівнів циркулюючих імунних комплексів. Рівень ЦІК у сироватці крові хворих основної групи становить 82,10 $\pm$ 1,37 од. опт. густини, зареєстрований як значно та вірогідно вищий за показники контрольної групи – 49,20 $\pm$ 2,97 од. опт. густини ($p < 0,05$). Це достатньо підтверджує ймовірну наявність запального та/чи аутоімунного процесу в організмі обстежених групи ГПХ. Наявність підвищеного вмісту ЦІК як одного з показників розвитку аутоімунного процесу підтверджується даними наступних досліджень щодо наявності ймовірної

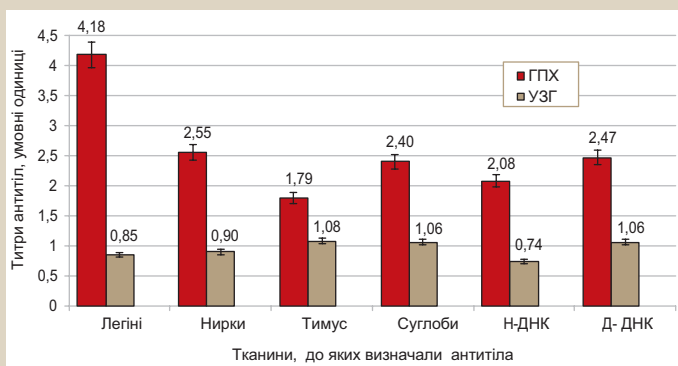


Рис. 1. Рівні аутоантитіл у хворих на пневмококіоз гірників вугільних шахт (ГПХ) та умовно здорових гірників (УЗГ) шахт у контролі до тканин легень, нирки, тимусу, суглобів, а також нативної ДНК, денатурованої ДНК ($\ln M \pm m$).

Таблиця 2. Показники пуринового обміну в гірників вугільних шахт, які хворі на пневмококіоз (основна група), та в умовно здорових гірників (контроль) ($\bar{X} \pm Sx$)

Показники, одиниці вимірювання	Основна група n = 102	Контрольна група n = 30
Активність ксантиноксидази, мкмоль/л·хв	5,730 $\pm$ 0,132*	1,610 $\pm$ 0,132
Сечова кислота, ммоль/л	0,568 $\pm$ 0,030*	0,250 $\pm$ 0,040

*: вірогідні відмінності між показниками гірників вугільних шахт, які хворі на пневмококіоз, та умовно здорових гірників.

сенсibiliзації організму до власних тканин за вмістом аутоантитіл.

Аутосенсibiliзація до власних тканин організму. Досліджуючи аутосенсibiliзацію до власних тканин організму при визначенні їх у реакції пасивної гемаглютинації й вираженні в титрах ($\ln M \pm m$), встановили наявність аутоантитіл до тканин легень, нирки, тимусу, суглобів, а також нативної ДНК, денатурованої ДНК як у групі гірників вугільних шахт, хворих на пневмококіоз, так і в групі умовно здорових гірників вугільних шахт. Рівні антитіл до власних тканин легень, нирки, тимусу, суглобів, нативної ДНК та денатурованої ДНК в осіб контрольної групи (УЗГ) – від $0,74 \pm 0,09$ у. од. до $1,08 \pm 0,18$ у. од. Показники титрів антитіл до всіх досліджуваних аутоантигенів у гірників вугільних шахт, хворих на пневмококіоз, – у межах від $1,79 \pm 0,13$ у. од. до $4,18 \pm 0,14$ у. од. Різниця між величинами титрів аутоантитіл до всіх досліджуваних тканин організму у групі УЗГ й у гірників вугільних шахт, які хворі на пневмококіоз, зареєстрована як значуща та вірогідна ($p < 0,05$). Найбільші титри аутоантитіл в осіб контрольної групи визначили до тканин тимусу, суглобів і денатурованої ДНК, а найменші – до тканин легень і нативної ДНК. На відміну від групи УЗГ, у гірників вугільних шахт, які хворі на пневмококіоз, найбільші титри аутоантитіл зареєстрували до тканин легень, нирок і денатурованої ДНК. Найнижчі титри аутоантитіл у гірників вугільних шахт, які хворі на пневмококіоз, виявили до тканин тимусу та нативної ДНК.

Підсумовуючи результати цього етапу роботи, відзначимо наявність вірогідних відмінностей у титрах аутоантитіл до власних тканин організму в обстежених групі ГПХ порівняно з особами з групи УЗГ. Це підтверджує наявність аутоімунного процесу в організмі обстежених

гірників вугільних шахт, які хворі на пневмококіоз. Заслуговує на увагу, що у групі ГПХ надзвичайно підвищені титри аутоантитіл до тканини легень як органу, котрий уражається найпершим при пневмококіозі, порівняно з титрами цих аутоантитіл у сироватці крові УЗГ і з титрами аутоантитіл до інших досліджуваних тканин (нирки, тимусу, суглобів, нативної ДНК, денатурованої ДНК) у гірників вугільних шахт, які хворі на пневмококіоз. Виявили також підвищення титрів аутоантитіл до тканин нирки в основній групі обстежених. Ураження цього основного органа системи детоксикації, як і легень, знижує активність системи детоксикації організму і збільшує його інтоксикацію, що також посилює запальні процеси. Беручи до уваги, що тимус є центральним органом системи імунітету та регулює пул імунокомпетентних Т-лімфоцитів, збільшення рівнів аутоантитіл до його тканини, що виявили в гірників вугільних шахт, які хворі на пневмококіоз, свідчить про ураження системи імунітету на рівні її Т-ланки. Це, безперечно, призводить до дисбалансу в системі імунітету й посилення аутоімунних процесів.

Стан показників пуринового обміну (табл. 2) за визначенням у сироватці крові активності ксантиноксидази й рівня сечової кислоти свідчить про чималі відмінності в гірників вугільних шахт, хворих на пневмококіоз, та в умовно здорового контингенту гірників.

Отже, у крові обстежених із групи ГПХ активність ксантиноксидази майже вчетверо перевищує таку у здорових гірників вугільних шахт. Отримана різниця за показниками ксантиноксидази в основній і контрольній групах гірників вугільних шахт вірогідна ($p < 0,05$). Концентрація сечової кислоти у крові гірників вугільних шахт, які хворі на пневмококіоз, більш ніж вдвічі перевищує таку в осіб із групи УЗГ. Отримані відмінності щодо показників вмісту сечової кислоти у крові в осіб із груп ГПХ та УЗГ вірогідні ($p < 0,05$). Узагальнюючи результати цього етапу роботи, відзначили суттєве підвищення активності одного з ферментів пуринового обміну та вмісту сечової кислоти, що є ознакою порушення пуринового обміну й призводить до дисбалансу в системі імунітету, підвищення інтоксикації та руйнування клітин і розвитку аутоімунних процесів.

Дослідження показали, що механізм розвитку пневмококіозу в гірників вугільних шахт пов'язаний зі змінами пуринового обміну й виникненням аутоімунних реакцій на тлі недостатності системи неспецифічної резистентності, що проявляється у зниженні поглинальної та бактерицидної здатності нейтрофілів периферичної крові та збільшенні рівня циркулюючих імунних комплексів. Це призводить до підсилення запальних та аутоімунних процесів, створюючи патогенне коло.

Висновки

1. Розвиток пневмококіозу в гірників вугільних шахт супроводжується порушеннями показників неспецифічної резистентності.

2. У розвитку пневмококіозу в гірників вугільних шахт чималу роль відіграють аутоімунні процеси, що зареєстровані як підвищення рівнів циркулюючих імунних комплексів і рівнів аутоантитіл до власних тканин організму, передусім до тканин легень і тимусу.

3. У гірників вугільних шахт, які хворі на пневмокніоз, виявили порушення пуринового обміну, що проявляються підвищенням активності ферменту ксантиноксидази та збільшенням вмісту сечової кислоти, а це може підсилювати дисбаланс системи імунітету.

4. Механізм розвитку пневмокніозу в гірників вугільних шахт пов'язаний зі змінами пуринового обміну, виникненням аутоімунних реакцій на тлі недостатності системи неспецифічної резистентності, що проявляється у значному зниженні поглинальної та бактеріцидної здатності нейтрофілів периферичної крові, збільшенні рівня циркулюючих імунних комплексів. Це призводить до підсилення запальних та аутоімунних процесів, створюючи патогенне коло.

Перспективи подальших досліджень. Дані досліджень щодо ролі порушень у системі неспецифічної резистентності організму, стану аутоімунітету й пуринового обміну при пневмокніозі дадуть можливість надалі розробити адекватне лікування цього захворювання на патогенетичному рівні.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Боева С. С., канд. мед. наук, доцент каф. медичної біології, мікробіології, вірусології та імунології, Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна.
Ракша-Слюсарева О. А., д-р мед. наук, професор каф. медичної біології, мікробіології, вірусології та імунології, Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна.

Слюсарев О. А., канд. мед. наук, доцент каф. медичної біології, мікробіології, вірусології та імунології, Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна.

Сведения об авторах:

Боева С. С., канд. мед. наук, доцент каф. медицинской биологии, микробиологии, вирусологии и иммунологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Краматорск, Украина.

Ракша-Слюсарева Е. А., д-р мед. наук, профессор каф. медицинской биологии, микробиологии, вирусологии и иммунологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Краматорск, Украина.

Слюсарев О. А., канд. мед. наук, доцент, каф. медицинской биологии, микробиологии, вирусологии и иммунологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Краматорск, Украина.

Information about authors:

Boieva S. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Biology, Microbiology, Virology and Immunology, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine.
Raksha-Sliusareva O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Medical Biology, Microbiology, Virology and Immunology, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine.
Slusarev O. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Biology, Microbiology, Virology and Immunology, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 10.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 15.01.2018

Прийнято до друку / Accepted: 18.01.2018

Список літератури

- [1] Soriano J.B. Chronic obstructive pulmonary disease: a worldwide problem / J.B. Soriano, B. Lamprecht // *Med Clin North Am.* – 2012. – Vol. 96. – Issue 4. – P. 671–680.
- [2] Пневмокніоз. Класифікація. Епідеміологія. Патогенез / Л.А. Шпагіна, В.Г. Артамова, Б.Б. Фишман и др. // *Профессиональные заболевания органов дыхания.* – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 363–488.
- [3] Оцінка ризику розвитку професійних захворювань у працівників металургійної, вугільної промисловості та машинобудування України / А.М. Нагорна, П.М. Вітте, М.П. Соколова та ін. // *Український журнал з проблем медицини праці.* – 2012. – №3(31). – С. 3–13.
- [4] Jiang Y. A stone miner with both silicosis and constrictive pericarditis: case report and review of the literature / Y. Jiang, F.A. Shao // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2013. – Vol. 13. – Issue 1. – P. 71.
- [5] Suppressive effect of asbestos on cytotoxicity of human NK cells / Y. Nishimura, N. Kumagai, M. Maeda, et al. // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* – 2011. – Vol. 24. – Issue 1. – P. 5–10.
- [6] Assessment of genotoxic and humoral immune system alterations in silica exposed workers from pottery industries in South India / B. Balamuralikrishnan, V. Balachandar, M. Subramaniam, et al. // *Stoch Environ Res Risk Assess.* – 2014. – Vol. 28. – P. 1801–1814.
- [7] Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome) with a classical presentation / E.M. De Capitani, M. Schweller, C.M. Silva et al. // *J. Bras Pneumol.* – 2009. – Vol. 35. – Issue 9. – P. 942–946.
- [8] Влияние угольной пыли на активность ферментов цикла пуриновых нуклеотидов в эксперименте / О.З. Ильдербаев, Д.К. Нурмуханов, Г.О. Ильдербаева, Д.Е. Узбеков // *Международный журнал экспериментального образования.* – 2015. – №11–3. – С. 457–459.
- [9] Шилова Л.Н. Антитела к ферментам пуринового метаболизма как один из факторов эндогенной регуляции энзиматической активности при системной склеродермии / Л.Н. Шилова, И.П. Гонтарь, И.А. Зборовская // *Вестник СПбГУ. Серия 11: Медицина.* – 2011. – №4. – С. 42–47.
- [10] Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая и др. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.
- [11] Нароев Б.С. Значение теста восстановления нитросинего тетразола для изучения функциональной активности лейкоцитов / Б.С. Нароев, М.Г. Шубич // *Лабораторное дело.* – 1981. – №4. – С. 195–198.
- [12] Фримель Г. Иммунологические методы / Г. Фримель ; пер. с нем. А.П. Тарасова. – М. : Медицина, 1987. – 472 с.
- [13] Карпищенко А.И. Справочник: медицинские лабораторные технологии / А.И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 2002. – Т. 2. – 600 с.
- [14] Приседский Ю.Г. Статистична обробка результатів біологічних експериментів / Ю.Г. Приседский. – Донецьк : Кассиопея, 1999. – 210 с.

References

- [1] Soriano, J. B., & Lamprecht, B. (2012). Chronic obstructive pulmonary disease: a worldwide problem. *Med Clin North Am.*, 96(4), 671–680. doi: 10.1016/j.mcna.2012.02.005.
- [2] Shpagina, L. A., Artamonova, V. G., Fishman, B. B., Panacheva, L. A., Mazitova, N. N., Plyukhin, A. T., et al. (2015). Pnevmonioz. Klassifikatsiya. Jependiologija. Patogenez. [Pneumocociosis. Classification. Epidemiology. Pathogenesis]. *Professional'nye zabolevaniya organov dykhaniya*. (P. 363–488). Moscow: GEHOTAR-Media. [in Russian].
- [3] Nahorna, A. M., Vitte, P. M., Sokolova, M. P., Kononova, I. G., Orekhova, O., & Mazur, V. V. (2012). Otsinka ryzyku rozvytku profesiynykh zakhvoriuvan u pratsivnykiv metalurgii, vuhilnoi promyslovosti ta mashynobuduvannia Ukrainy [Assessment of risk development of occupational diseases in workers of metallurgic, mining industries and machine building Ukraine]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*, 3(31), 3–13. [in Ukrainian].
- [4] Jiang, Y., & Shao, F. (2013). A stone miner with both silicosis and constrictive pericarditis: case report and review of the literature. *BMC Pulmonary Medicine*, 13(1), 71. doi: 10.1186/1471-2466-13-71.
- [5] Nishimura, Y., Kumagai, N., Maeda, M., Hayashi, H., Fukuoka, K., Nakano, T., et al. (2011). Suppressive effect of asbestos on cytotoxicity of human NK cells. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 24(1), 5–10. doi: 10.1155/2012/492608.
- [6] Balamuralikrishnan, B., Balachandar, V., Subramaniam, M., Alagumuthu, K., Sureshkumar, S., Arun, M., et al. (2014). Assessment of genotoxic and humoral immune system alterations in silica exposed workers from pottery industries in South India. *Stoch Environ Res Risk Assess*, (28), 1801–1814. doi: 10.1007/s00477-013-0843-6.
- [7] De Capitani, E. M., Schweller, M., Silva, C. M., Metzke, K., Cerqueira, E. M., & Bértolo, M. B. (2009). Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome) with a classical presentation. *J. Bras Pneumol*, 35(9), 942–946. doi: 10.1590/S1806-37132009000900017.

- [8] Il'derbaev, O. Z., Nurmukanov, D. K., & Il'derbaeva, G. O., D.E. Usbekov (2015). Vliyanie ugol'noj pyli na aktivnost' fermentov cikla purinovykh nukleotidov v ehksperimente [*Effect of coal dust on the activity of enzymes of the purine nucleotide cycle in the experiment*]. Mezhdunarodnyj zhurnal ehksperimental'nogo obrazovaniya, (11-3), 457-459. [in Russian].
- [9] Shilova, L. N., Gontar, I. P., & Zborovskaja, I. A. (2011). Antitela k fermentam purinovogo metabolizma kak odin iz faktorov jendogennoj reguljacji jenzimaticheskoj aktivnosti pri sistemnoj sklerodermii [*Antibodies to the enzymes of purine metabolism as one of the factors of endogenous regulation of enzymatic activity in the systemic scleroderma*]. Vestnik SPbGU. Seriya 11. Medicina, (4), 42-47. [in Russian].
- [10] Men'shikov, V. V., Delektorskaja, L. N., & Zolotnickaja, R. P. (1987). Laboratornye metody issledovaniya v klinike: sprav [*Laboratory methods of research in the clinic: a reference book*]. M. : Medicina. [in Russian].
- [11] Nagoev, B. S., & SHubich, M. G. (1981). Znachenie testa vosstanovleniya nitrosinogo tetrazoliya dlya izucheniya funkcional'noj aktivnosti lejkcitov [*Value of the test for the reduction of nitrosine tetrazolium for the studying of the functional activity of the leukocytes*]. Laboratornoe delo, (4), 195-198. [in Russian].
- [12] Frimel', G., & Tarasova, A. (1987). Immunologicheskie metody [*Immunological methods*]: Medicina. [in Russian].
- [13] Karpishchenko, A. I. (2002). Spravochnik medicinskie laboratornye tekhnologii [*Handbook: medical laboratory technologies*]. SPb. : Intermedika, (Vols. 2). ISBN: 978-5-9704-2958-7 [in Russian].
- [14] Prisedskiy, Y. G. (1999). Statystychna obrobka rezultativ biolohichnykh eksperimentiv [*Statistical processing of biological experiments results*]. Kassiopeia, Donetsk. [in Ukrainian].

Особливості діагностики дифузних уражень гепатобіліарної системи при герпесвірусній інфекції в дітей, що зумовлена Епштейна-Барр вірусом (ізолювана та у формі мікст герпесвірусної інфекції)

О. Г. Гилюк, А. М. Булат

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Мета роботи – вдосконалення якості лікування та прогнозу герпесвірусної інфекції в дітей, що зумовлена Епштейна-Барр вірусом (ізолювана та у формі мікст герпесвірусної інфекції), на підставі вивчення клініко-біохімічних, імунологічних показників гепатобіліарної системи.

Матеріали та методи. Обстежили 95 дітей із герпесвірусною інфекцією віком від 3 до 7 років, яких поділили на 3 групи (I – діти з гострою Епштейна-Барр інфекцією, II – діти з Епштейна-Барр інфекцією в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією, III – діти з Епштейна-Барр інфекцією та герпесвірусною інфекцією 6 типу). Контрольна група – 20 здорових дітей такого самого віку. Діагноз верифікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Біохімічні дослідження передбачали визначення загального білка та його фракцій, загального білірубину та його фракцій, лужної фосфатази, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, тимолового показника. Усім пацієнтам виконували ехосонаграфію печінки. Оцінювали рівень цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4) та показники протівірусного захисту: вміст природних кілерів (CD16+), Т-хелперів (CD4+) і/або цитотоксичних лімфоцитів (CD8+).

Результати. В усіх обстежених дітей захворювання починалося гостро, з загальноінтоксикаційного синдрому, ураження носоглотки, які більш вираженими були в дітей I та II груп обстеження. Прояви вірусної енантеми та екзантеми частіше і більш виражено спостерігали в дітей III групи. У більшості дітей (61,8 %) з Епштейна-Барр інфекцією в поєднанні з герпесвірусною інфекцією 6 типу виявили порушення з боку центральної нервової системи. Ураження лімфоїдної тканини відзначали в 73 (76,7 %) дітей, більш характерне у I і II групах. Постійним симптомом захворювання була гепатомегалія. Спленомегалію визначили у 82 (86,7 %) хворих. В обстежених дітей характерним було збільшення рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази. Значно вираженими ці зміни були в дітей II групи. Цитоліз гепатоцитів у більшості випадків серед дітей усіх обстежених груп не супроводжувався гіпербілірубінемією. Жовтяничність шкіри та слизових оболонок спостерігали тільки у 18,5 % усіх обстежених, у яких діагностовано помірну гіпербілірубінемію ($60,0 \pm 4,6$ мкмоль/л). Показники протеїнограми пацієнтів у гострий період відзначалися зниженням вмісту альбуміну, підвищенням вмісту α_1 -, α_2 - та γ -глобулінів і зниженням альбуміново-глобулінового коефіцієнта. Вірогідно зміненими ці показники були в II групі обстеження. Показники коагулограми у більшості обстежених у середньому відповідали віковим нормам. У третини пацієнтів визначили помірно підвищені показники фібриногену. Імунні порушення, що супроводжують герпесвірусну інфекцію, характеризуються дисбалансом прозапальних і протизапальних цитокінів. Показники портальної гемодинаміки в пацієнтів I групи в гострому періоді захворювання характеризувалися помірними змінами, а саме зниженням кровотоку в печінковій артерії та ворітній вені без порушення пружно-еластичних властивостей і периферичного опору судин. У II групі виявили зменшення діаметра загальної печінкової артерії, збільшення діаметра ворітної вени, зниження кровотоку в судинах зі зменшенням пружно-еластичних властивостей і периферичного опору. У III групі хворих визначили порушення гемодинаміки в печінковій артерії та ворітній вені, які мали компенсаторний характер.

Висновки. Враховуючи виявлені клінічні зміни, можна відзначити, що в дітей раннього віку з герпесвірусною інфекцією переважали ураження носоглотки, більш виражені прояви інтоксикаційного, гепатолієнального синдромів. Надмірна активність прозапальних цитокінів у хворих на Епштейна-Барр вірусну інфекцію в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією зумовлює триваліший інтоксикаційний період, виражене збільшення печінки, підвищення рівня трансаміназ і пригнічення синтезу альбуміну печінкою. Пацієнтам з Епштейна-Барр вірусною інфекцією в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією доцільно призначення вазоактивної терапії як у гострому періоді захворювання, так і в періоді реконвалесценції з наступним моніторингом структурно-функціонального та гемодинамічного стану печінки на етапах медичної реабілітації.

Ключові слова:

герпесвірусна інфекція, функціональні показники печінки, діти, вікові фактори.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 503–508

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.4.135801

E-mail:

d.tryfiak@gmail.com

Особенности диагностики диффузных поражений гепатобилиарной системы при герпесвирусной инфекции у детей, обусловленной Эпштейна-Барр вирусом (изолированная и в форме микст герпесвирусной инфекции)

А. Г. Гилюк, А. М. Булат

Цель работы – усовершенствование качества лечения и прогноза герпесвирусной инфекции у детей, обусловленной Эпштейна-Барр вирусом (изолированная и в форме микст герпесвирусной инфекции), на основе изучения клинко-биохимических и иммунологических показателей гепатобилиарной системы.

Материалы и методы. Обследовали 95 детей с герпесвирусной инфекцией в возрасте от 3 до 7 лет, которые разделены на три группы (I – дети с острой Эпштейна-Барр вирусной инфекцией, II – дети с Эпштейна-Барр инфекцией в сочетании с цитомегаловирусной инфекцией, III – дети с Эпштейна-Барр инфекцией и герпесвирусной инфекцией 6 типа). Контрольную группу составили 20 здоровых детей соответствующей возрастной группы. Диагноз верифицирован с помощью полимеразной цепной реакции. Биохимические исследования включали определение общего белка и его фракций, общего билирубина и его фракций, щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, тимолового показателя. Всем пациентам проводили эхосонаграфию печени. Оценивали уровень цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4) и показа-

Ключевые слова:

герпесвирусная инфекция, функциональные изменения печени, дети, возрастные факторы.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 503–508

тели противовирусной защиты: содержание естественных киллеров (CD16+), Т-хелперов (CD4+) и/или цитотоксических лимфоцитов (CD8+).

Результаты. У всех обследованных заболевание начиналось остро, с общепризнаваемого синдрома, поражения носоглотки, которые более выраженными были у детей I и II групп. Проявления вирусной энантемы и экзантемы более часто и выражено наблюдали у детей III группы. У большинства детей (61,8 %) с Эпштейна-Барр инфекцией в сочетании с герпесвирусной инфекцией 6 типа отмечены нарушения со стороны центральной нервной системы. Поражение лимфоидной ткани имело место у 73 (76,7%) детей и было более характерным в I и II группах. Постоянный симптом заболевания – гепатомегалия. Спленомегалия отмечена у 82 (86,7 %) больных. У обследованных детей характерно увеличение уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы. Более выраженными эти нарушения были у детей II группы. Цитолиз гепатоцитов в большинстве случаев среди детей всех обследованных групп не сопровождался гипербилирубинемией. Желтушность кожи и слизистых оболочек имела место лишь у 18,5 % всех обследованных, у которых диагностировали умеренную гипербилирубинемия ($60,0 \pm 4,6$ мкмоль/л). Показатели протеинограммы у обследованных в острый период отмечались снижением содержания альбумина, повышением содержания α_1 -, α_2 - и γ -глобулинов и снижением альбуминово-глобулинового коэффициента. Достоверно измененными эти показатели были во II группе. Показатели коагулограммы у большинства обследованных в среднем соответствовали возрастным нормам. У трети пациентов отмечены умеренно повышенные показатели фибриногена. Иммунные нарушения, сопровождающие герпесвирусную инфекцию, характеризуются дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Показатели портальной гемодинамики у больных I группы в остром периоде заболевания характеризовались умеренными изменениями в виде снижения кровотока по печеночной артерии и воротной вене без нарушения упруго-эластичных свойств и периферического сопротивления сосудов. Во II группе отмечено уменьшение диаметра общей печеночной артерии и увеличение диаметра воротной вены, снижение кровотока по сосудам со снижением их упруго-эластичных свойств и периферического сопротивления. В III группе отмечены нарушения гемодинамики по печеночной артерии и воротной вене, которые имели компенсаторный характер.

Выводы. Учитывая установленные клинические изменения, можно отметить, что у детей раннего возраста с герпесвирусной инфекцией преобладали поражения носоглотки, более выраженные проявления интоксикационного, гепатолитического синдромов. Чрезмерная активность провоспалительных цитокинов у больных с Эпштейна-Барр вирусной инфекцией в сочетании с цитомегаловирусной инфекцией обуславливает более длительный интоксикационный период, выраженное увеличение печени, повышение уровня трансаминаз и угнетение синтеза альбумина печенью. Больным с Эпштейна-Барр вирусной инфекцией в сочетании с цитомегаловирусной инфекцией целесообразно назначение вазоактивной терапии как в остром периоде заболевания, так и в периоде реконвалесценции с последующим мониторингом структурно-функционального и гемодинамического состояния печени на этапах медицинской реабилитации.

Key words:
herpesviridae,
liver function
tests, children,
age factors.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (4), 503–508

Features of diagnostics of the hepatobiliary system diffuse lesions in children with herpes viral infection caused by Epstein-Barr virus (both isolated and in the form of mixed herpesvirus infection)

O. H. Hyliuk, L. M. Bulat

Purpose: to improve the treatment quality and prognosis of herpesvirus infection in children caused by the Epstein-Barr virus (both isolated and in the form of mixed herpesvirus infection) based on the study of clinical, biochemical and immunological parameters of the hepatobiliary system.

Materials and methods. We examined 95 children aged 3 to 7 years with herpesvirus infection, who were divided into three groups (the I group – children with acute Epstein-Barr infection, the II group – children with Epstein-Barr infection in combination with cytomegalovirus infection, the III group – children with Epstein-Barr infection and herpesvirus infection type 6). Age-matched healthy control group consisted of 20 children. The diagnosis was verified using a polymerase chain reaction. Biochemical studies included determination of total protein and its fractions, total bilirubin and its fractions, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, thymol index. All patients underwent echosonography of the liver. The level of cytokines (IL-1 β , IL-4) and antiviral protection parameters – the content of natural killers (CD16+), T-helper (CD4+) and/or cytotoxic lymphocytes (CD8+) were evaluated.

Results. In all examined children the disease started acutely from general intoxication syndrome, lesion of the nasopharynx and oropharynx, which were more pronounced in the children of the 1st and 2nd examined groups. Manifestations of the viral exanthema and enanthema were more commonly and pronounced in children of the III group. Most children (61.8 %) with Epstein-Barr infection in combination with herpesvirus infection type 6 had disturbances in the central nervous system. The lesions of lymphoid tissue occurred in 73 (76.7 %) children and were more prevalent in the 1st and 2nd surveyed groups. The constant symptom of the disease was hepatomegaly. Splenomegaly was observed in 82 (86.7 %) patients. We have noted an increase in the levels of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase in the examined children. These changes were more pronounced in children of the 2nd group. Herewith, cytolysis of hepatocytes in most cases among children of all examined groups was not accompanied by hyperbilirubinemia. The jaundice of the skin and mucous membranes occurred only in 18.5 % of all examined patients, who were diagnosed with moderate hyperbilirubinemia (60.0 ± 4.6 μ mol/l). Proteinogram parameters in the examined patients in the acute period were characterized by a decrease in albumin content, an increase in the content of α_1 -, α_2 - and γ -globulins and a decrease in the albumin / globulin ratio. These indicators were significantly changed in the 2nd surveyed group. The majority of examined patients had coagulogram indices on average matched to the age norm. One third of patients showed moderately elevated fibrinogen levels. Immune disorders, that accompany the herpesvirus infection, are characterized by an imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. Indicators of portal hemodynamics in patients of the I group in the acute period of the disease were characterized by moderate changes such as a decrease in hepatic artery and portal vein blood flow without viscoelasticity and peripheral vascular resistance violations. In the II group the decrease in the diameter of the

common hepatic artery and the increase in the diameter of the portal vein, the decrease in the vessels blood flow with a decrease in their viscoelasticity and peripheral vascular resistance was noted. In the III group of patients the hepatic artery and portal vein hemodynamic changes, which had a compensatory character, were identified.

Conclusions. Taking into account the revealed clinical changes, it can be noted that lesions of the nasopharynx, more pronounced manifestations of intoxication and hepatolienal syndromes prevailed in infants with herpesvirus infection. Proinflammatory cytokines overactivity in patients with Epstein-Barr viral infection in combination with cytomegalovirus infection causes a longer intoxication period, pronounced liver enlargement, elevation of transaminases and inhibition of liver albumin synthesis. It could be reasonable to prescribe vasoactive therapy for patients with Epstein-Barr virus infection in combination with cytomegalovirus infection both in the acute and convalescence period of the disease followed by structural-functional and hemodynamic state of the liver monitoring at the stages of medical rehabilitation.

Герпесвірусна інфекція належить до поширених, пантропних інфекцій, які можуть призвести до пошкодження різних органів і систем людського організму [2,5]. Згідно з даними фахової літератури, більшість населення Землі інфіковані хоча б одним вірусом родини *Herpesviridae*. Треба відзначити, що нині інфікованість вірусами герпесу та пов'язана з ними захворюваність у загальній популяції випереджає швидкість приросту населення планети. Відомо, що в розвинених країнах майже дві третини дорослого населення та майже 50 % дітей віком до 5 років заражені вірусом Епштейна-Барр. Після первинної Епштейна-Барр вірусної інфекції чимала кількість осіб залишається довічними носіями вірусу. Інфекція в них може мати рецидивний перебіг та перебігати безсимптомно або тільки у вигляді помірного підвищення активності печінкових ферментів [4,6].

Герпесвірусна належить до групи СНІД-асоційованих інфекцій. Останніми роками роль герпесвірусної інфекції як причини летальних випадків серед пацієнтів зі СНІДом стає більш вагомою. Традиційно сприятливий перебіг герпесвірусної інфекції на тлі імунodefіцитного стану може проявлятися важкими формами та набувати генералізованого характеру. Аксиомою є твердження, що герпесвірусна інфекція розвивається (активується) при розвитку імунodefіциту, і до того ж є його маркером [1,3,7]. Герпесвірусну інфекцію вважають частою причиною ураження ЦНС і внутрішніх органів в осіб із вторинним імунodefіцитом. Потрапляючи у кровотік, активні компоненти герпесвірусів роблять свій «внесок» у погіршення перебігу хвороби, при цьому клінічні прояви герпесвірусної інфекції зазвичай розцінюють як прояви основного захворювання (лімфаденопатія, гепатоспленомегалія тощо). Потрібно пам'ятати, що активація герпесвірусної інфекції на тлі інших інфекційних хвороб не є простою сумацією двох інфекцій [5]. Про це свідчить факт, що активація герпесвірусних інфекцій при різних патологічних станах відбувається не в 100 % випадків.

Герпесвірусна інфекція як багатогранне захворювання з ураженням імунної системи привертає увагу не тільки інфекціоністів, але й педіатрів і є актуальною педіатричною проблемою [6]. Чималу роль відіграють соціальні аспекти герпесвірусної інфекції в дітей, які полягають у формуванні хронічних форм, розвитку повільних інфекцій, значній складовій інфекційної патології (80–90 %) у структурі дитячої захворюваності та смертності, розвитку несприятливих наслідків після перенесеної інфекції, формуванні імунної дисфункції, імунної недостатності, астено-вегетативного синдрому, синдрому хронічної втоми тощо [3,7].

Герпесвірусній інфекції притаманні персистенція та латенція в організмі інфікованої людини. Оскільки три-

валу персистенцію розглядають як стресовий фактор, що опосередковано призводить до зниження активності клітин-кілерів в організмі та погіршення клітинно-опосередкованих реакцій, можливий розвиток блискавичних форм інфекції, зокрема фульмінантного гепатиту.

Захворювання печінки, що зумовлені гепатотропними вірусами, є провідною проблемою сучасної гепатології. Впровадження у клінічну практику сучасних методів діагностики показало: етіологія інфекційних захворювань печінки не обмежується «вірусами гепатитів». Гепатит може бути викликаний вірусами, що характеризуються гепатотропністю, але не належать до «вірусів гепатитів» (вірус жовтої лихоманки, герпесу, імунodefіциту людини, краснухи, Коксакі, лихоманки Ласса, Марбург-Ебола тощо), котрі потенційно здатні викликати генералізований процес [1,3].

Залишається актуальною та до кінця не з'ясованою роль вірусів сімейства герпесу, що мають гепатотропний потенціал у формуванні дифузних уражень печінки. У хворих із різними клінічними формами герпесвірусної інфекції нерідко виявляють функціональні порушення печінки як наслідок первинного ураження печінки, частину генералізованого процесу або як реакцію печінки на ураження іншого органу. Віруснейтралізуючі антитіла, які зберігаються впродовж усього життя, навіть у високих титрах не запобігають виникненню рецидивів захворювання. Відсутня однозначна думка про самостійну роль вірусів сімейства герпесу в розвитку гострого та хронічного ураження печінки, участі їх у розвитку патології в пацієнтів з уже наявними хронічними захворюваннями печінки. Отже, актуальним є вивчення клініко-біохімічних, імунологічних і морфологічних особливостей ураження печінки при герпесвірусних інфекціях у пацієнтів із хронічним захворюванням печінки, а також удосконалення алгоритмів його діагностики [2,5].

У фаховій літературі доволі повно описані властивості герпесвірусів, епідеміологія, особливості імунних процесів, традиційна посиндромна клінічна картина гострого періоду захворювання, але відсутнє остаточне вирішення питання про тривалість інфекційного процесу, що підкреслює актуальність проблеми моніторингу. Вважали, що герпесвірусна інфекція в дітей має сприятливий і короточасний перебіг, однак нині відомо: захворювання може мати затяжний і рецидивуючий перебіг, але зміни в тактиці диспансерного спостереження не відбулися.

Мета роботи

Удосконалення якості лікування та прогнозу герпесвірусної інфекції в дітей, що зумовлена Епштейна-Барр віру-

сом (ізолювана та у формі мікст герпесвірусної інфекції), на підставі вивчення клініко-біохімічних, імунологічних показників гепатобіліарної системи.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 95 дітей, які хворі на герпесвірусну інфекцію, віком від 3 до 7 років. Пацієнтів поділили на три групи: I – 40 дітей з підтвердженою гострою Епштейна-Барр інфекцією; II – 30 дітей із підтвердженою Епштейна-Барр інфекцією в поєднанні з підтвердженою цитомегаловірусною інфекцією; III – 25 дітей з Епштейна-Барр інфекцією та герпесвірусною інфекцією 6 типу. Пацієнти перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні, аналіз амбулаторних карток та історій хвороб виконали за останні 5 років.

Контрольна група – 20 здорових дітей відповідної вікової групи з середнім рівнем фізичного розвитку.

Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі даних анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження (загальноклінічні обстеження, виявлення специфічних маркерів герпесвірусних інфекцій: визначення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) до герпесвірусів, IgM і G у крові та мазках-відбитках із мигдаликів).

Біохімічне дослідження крові обстеженим дітям виконали до початку лікування, через 14 днів, 1 місяць, 3 місяці. Серед біохімічних показників сироватки крові, які визначали за стандартними методиками, досліджували вміст загального білка та його фракцій, загального білірубину та його фракцій, лужної фосфатази (ЛФ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), тимолового показника. Усім пацієнтам виконували ехосонোগрафію (ультразвукове дослідження – УЗД) печінки. Оцінювання рівня цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4) у сироватці крові здійснили на початку захворювання та через 1 місяць на тлі лікування. Для оцінювання показників протівірусного захисту застосовували імунологічне обстеження: вміст природних кілерів (CD16+), Т-хелперів (CD4+) і/або цитотоксичних лімфоцитів (CD8+).

Суттєвих відмінностей за віком і статтю у хворих трьох груп не було.

Оцінювання ефективності лікування герпесвірусної інфекції виконали на основі дослідження динаміки основних клінічних симптомів (під час госпіталізації у стаціонар, через 2 тижні, 1 місяць і 3 місяці від початку захворювання).

Статистичне опрацювання результатів дослідження здійснили за допомогою стандартної статистичної комп'ютерної програми Microsoft Excel (2007). Розраховували середню арифметичну (М), середню помилку (m), вірогідність даних оцінювали за допомогою критеріїв вірогідності (p).

Результати та їх обговорення

Пацієнтів із важким перебігом було 27,8 %, середнього ступеня – 50,5 %, із легким перебігом – 21,7 % дітей. Оцінивши скарги та дані об'єктивного обстеження, відзначимо: в усіх дітей захворювання починалося гостро, із загальноінтоксикаційного синдрому, котрий проявлявся як загальна слабкість, кволість, нездужання, зниження апетиту, головний біль, нудота, в дітей із важкими фор-

мами – артралгія, міалгія, блювання. Підвищення температури тіла зареєстрували в усіх дітей: субфебрильна температура – у 35 (37 %) пацієнтів, фебрильна – у 34 (36 %), гіпертермічна – у 26 (27 %).

Ураження носо- та ротоглотки, як-от закладеність носу виявили у 82 (86,8 %) дітей, набряк обличчя та повік – 50 (52,8 %), утруднення носового дихання – 71 (75 %), хрипіння під час сну – 49 (52 %). На задній стінці глотки – різко виражені явища гіперемії, слизова оболонка зерниста, пухка тканина з вузликами – гіперплазованими фолікулами. Виділення з носа з'являлися після четвертого дня від початку хвороби й фіксувалися в 45 (47,2 %) пацієнтів. Виразнішими симптоми загальноінтоксикаційного та катарального синдромів були в дітей з ізолюваною Епштейна-Барр інфекцією (ЕБВ) та в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією (ЦМВ).

На початку захворювання усі діти мали прояви гострого тонзиліту, який значно вираженим був у дітей з ЕБВ і ЦМВ інфекцією та проявлявся дискомфортом, болем у горлі під час ковтання, гіперемією слизової оболонки ротоглотки, зернистістю м'якого піднебіння, дужок, бугристістю задньої стінки глотки. На час госпіталізації нашарування на мигдаликах спостерігали у 78 (81,7 %) хворих. Із них у 65,3 % вони були гнійними, у 34,7 % – плівчастими, у 25 % – «сироподібними». У 5 хворих нашарувань на мигдаликах не було, визначили лише гіперемію та набряклість слизової оболонки ротоглотки. Прояви вірусної енантеми та екзантеми виявили у хворих усіх обстежених груп, але частіше та більш вираженими вони були в дітей з ЕБВ інфекцією та герпесвірусною інфекцією 6 типу.

У більшості дітей (61,8 %) з Епштейна-Барр інфекцією в поєднанні з герпесвірусною інфекцією 6 типу спостерігали порушення з боку центральної нервової системи, що проявлялися емоційною лабільністю, плаксивістю, підвищеною збудливістю, негативною реакцією на огляд, млявістю, порушенням сну.

Ураження лімфоїдної тканини мало системний характер у 73 (76,7 %) дітей. Встановили збільшення переважно підщелепних (73,3 %), передньошийних і задньошийних (83,3 %), пахових груп (50,0 %) лімфатичних вузлів. Були збільшені й інші групи лімфовузлів: підпаховинні (50,0 %), потиличні, надключичні та підключичні (41,7 %). Цей симптомокомплекс більш характерний у групі дітей з ізолюваною Епштейна-Барр інфекцією або в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією.

Постійним симптомом захворювання була гепатомегалія. Спленомегалію визначили у 82 (86,7 %) хворих.

Оцінюючи біохімічні дослідження, встановили: для вірусу Епштейна-Барр характерне збільшення рівня печінкових ферментів (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази), підвищення рівня лактатдегідрогенази, лужної фосфатази, підвищення концентрації фібриногену.

Аналіз функціональних показників печінки в обстежених показав зміну основних параметрів: підвищення активності аланінамінотрансферази ($70,5 \pm 7,8$ од.), аспартатамінотрансферази ($59,0 \pm 2,8$ од.) в усіх хворих, тимолового показника (у 88,5 %), ЛФ (90,4 %). Більш вираженими були зміни в дітей 2 групи ($p < 0,05$). Цитоліз гепатоцитів у більшості дітей усіх обстежених груп не

супроводжувався гіпербілірубінемією. Жовтяничність шкіри та слизових оболонок виявляли тільки у 18,5 % усіх обстежених. У цих дітей діагностували помірну гіпербілірубінемію ($60,0 \pm 4,6$ мкмоль/л). У динаміці спостереження (через 14 днів лікування) у хворих не виявили нормалізацію функціональних показників печінки.

Показники протеїнограми в обстежених пацієнтів у гострий період характеризувались зниженням вмісту альбуміну, підвищенням вмісту α_1 -, α_2 - та γ -глобулінів і зниженням альбуміново/глобулінового коефіцієнта. Вірогідно зміненими показники були у 2 групі обстежених ($p < 0,05$). У динаміці захворювання (через 14 днів) встановили підвищення вмісту α_1 -, α_2 - і γ -глобулінів, що, на нашу думку, свідчило про прогресування загального запального процесу в організмі у відповідь на тривалу вірусну персистенцію.

Показники коагулограми у більшості хворих у середньому відповідали віковим нормам. У третини пацієнтів визначили помірно підвищені показники фібриногену.

Імунні порушення, що супроводжують герпесвірусну інфекцію, характеризується двома видами змін: підвищеною активністю окремих ланок імунної системи та/або дисбалансом і недостатністю інших.

Досліджуючи вплив цитокінового профілю хворих на формування структурно-функціональних змін печінки при герпесвірусній інфекції, отримали такі результати. В I групі обстежених хворих у гострому періоді захворювання відхилення цитокінового профілю мали компенсаторний характер, тобто був баланс між підвищенням прозапальних (ІЛ-1 β $38,3 \pm 2,01$ пкг/мл; у контрольній групі – $30,9 \pm 4,03$ пкг/мл) і протизапальних цитокінів (ІЛ-4 $24,27 \pm 2,63$ пкг/мл; у контрольній групі – $19,24 \pm 2,04$ пкг/мл). У групі хворих з Епштейна-Барр вірусною інфекцією, що поєднувалася з цитомегаловірусною інфекцією, в гострому періоді захворювання спостерігали чимале підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β $46,1 \pm 4,69$ пкг/мл) на тлі виснаження потенціалу протизапальних цитокінів (ІЛ-4 $18,04 \pm 2,29$ пкг/мл). Це свідчило про різке посилення запального потенціалу та декомпенсацію регуляторних механізмів формування запального процесу в організмі хворого. Динамічне спостереження цитокінового профілю (через один місяць) показало позитивну тенденцію в усіх групах пацієнтів, що супроводжувалось як зменшенням клінічних проявів інфекції, так і вірогідним зниженням виразності цитокінового дисбалансу.

Імунна дисфункція/недостатність при цій інфекції проявляється зниженням кількості та функціональної активності природних кілерів (CD16+), Т-хелперів (CD4+), цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+), зменшенням функціональної активності фагоцитів. Більш значущими та вірогідними такі порушення були в дітей II групи ($p < 0,05$).

Для з'ясування ролі гемодинамічних і судинних процесів у печінці при формуванні різних варіантів її ураження у хворих на герпесвірусну інфекцію вивчили показники, які характеризують стан кровообігу у венозних та артеріальних судинах портальної зони. Оцінюючи зміни портальної гемодинаміки у хворих на Епштейна-Барр вірусну інфекцію, в гострому періоді захворювання встановили помірні зміни, зокрема зни-

ження кровотоку в печінковій артерії та ворітній вені без порушення пружно-еластичних властивостей і периферійного опору судин. У періоді ранньої реконвалесценції гемодинамічні показники мали профіль відхилень від нормативу, ідентичний такому в гострому періоді захворювання як за ступенем, так і за спрямуванням.

У групі хворих на Епштейна-Барр вірусну інфекцію, яка поєднувалася з цитомегаловірусною інфекцією, в гострому періоді захворювання визначили виражені порушення гемодинаміки, котрі полягали у зменшенні діаметра загальної печінкової артерії та збільшенні діаметра ворітної вени, зниженні кровотоку в судинах зі зниженням їхніх пружно-еластичних властивостей і периферичного опору. У періоді ранньої реконвалесценції не відбувалась нормалізація показників гемодинаміки, а спостерігали наростання порушень гемодинаміки.

У третій групі пацієнтів у гострому періоді захворювання, порівняно з попередніми групами, виявили виражені порушення гемодинаміки в печінковій артерії та ворітній вені, хоча напруження функціональної системи гемодинаміки також мало компенсаторний характер. У періоді ранньої реконвалесценції спостерігали поглиблення гемодинамічних порушень, початок декомпенсації функціональних властивостей системи гемодинаміки та входження у критичний період функціонування. Максимально виражену дисгармонізацію гемодинамічних взаємозв'язків спостерігали в пацієнтів II групи обстеження ($p < 0,05$).

Аналіз міжсистемної інтеграції показників імунітету та параметрів гемодинаміки в печінковій артерії та ворітній вені у хворих у гострий період захворювання показав: зв'язками, які домінують, були кореляції цитокінів із прозапальними інтерлейкінами. Зі збільшенням кількості В-лімфоцитів, інфікованих вірусом Епштейна-Барр (CD21⁺), більш вираженими ставали порушення гемодинаміки. Тобто зв'язки клітинного імунітету мали декомпенсаторний характер і припускали пряму залежність ступеня порушення гемодинаміки у ворітній вені від ступеня інфікування вірусом Епштейна-Барр.

У періоді ранньої реконвалесценції в імунно-гемодинамічних взаємодіях домінували цитокіни. Головним патогенетичним механізмом розладу гемодинаміки була пролонгація запального процесу на тлі зниження протизапального потенціалу (ІЛ-10). У періоді ранньої реконвалесценції імунно-гемодинамічна система функціонувала в режимі кризи.

Отже, хворим на Епштейна-Барр вірусну інфекцію в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією в гострому періоді захворювання патогенетично обґрунтованим, на наш погляд, буде призначення фармакологічних засобів, що цілеспрямовано впливають на Т-клітинну ланку імунітету, нестероїдних протизапальних засобів для зменшення впливу гіперактивності прозапальних цитокінів, а також вазоактивних препаратів. У періоді ранньої реконвалесценції в комплекс реабілітаційних заходів, на наш погляд, обґрунтованим є включення вазоактивних, імунотропних препаратів, а також гепатопротекторів з наступним моніторингом структурно-функціонального стану печінки та портальної гемодинаміки на етапах медичної реабілітації.

Висновки

1. Враховуючи виявлені особливості клінічних змін в обстежених дітей, визначено: в дітей раннього віку з герпесвірусною інфекцією переважали ураження носоглотки, більш виражені прояви інтоксикаційного, гепатолісального синдромів.

2. Надмірна активність прозапальних цитокінів у хворих з Епштейна-Барр вірусною інфекцією в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією зумовлює триваліший інтоксикаційний період, виражене збільшення печінки, підвищення рівня трансаміназ, пригнічення синтезу альбуміну печінкою.

3. Хворим на Епштейна-Барр вірусну інфекцію в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією доцільне призначення вазоактивної терапії як у гострому періоді захворювання, так і в періоді реконвалесценції, з наступним моніторингом структурно-функціонального та гемодинамічного стану печінки на етапах медичної реабілітації.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні необхідності включення в комплексну терапію герпесвірусної інфекції, що зумовлена Епштейна-Барр вірусом (як ізольованої, так і у формі мікст герпесвірусної інфекції) та супроводжується ураженням печінки з холестазом, препарату урсодеоксихолієвої кислоти для профілактики формування літазу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Гілюк О. Г., аспірант каф. пропедевтики дитячих захворювань, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Булат Л. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики дитячих захворювань, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторах:

Гілюк А. Г., аспирант каф. пропедевтики детских заболеваний, Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова, Украина.

Булат Л. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики детских заболеваний, Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова, Украина.

Information about authors:

Hyliuk O. H., MD, Postgraduate Student, Department of Propedeutics of Children Diseases, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Bulat L. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Children Diseases, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Список литературы

- [1] Возрастные особенности и оптимизация диагностики хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей / И.В. Бабаченко, А.С. Левина, О.В. Седенко и др. // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9. – №3. – С. 7–9.
- [2] Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей – актуальная проблема современной клинической практики / А.Г. Боковой // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9. – №2. – С. 3–7.
- [3] До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В.П. Борак, Л.Б. Романюк, В.Т. Борак, Н.Я. Кравець // Актуальна інфектологія. – 2016. – №2(11). – С. 53–58.
- [4] Волоха А.П. Епштейна-Барр-вірусна інфекція у дітей / А.П. Волоха // Современная педиатрия. – 2015. – №4(68). – С. 103–110.

- [5] Крамарьов С.О. Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей: різноманітні клінічні форми від хвороби поцілунків до назофарингеальної карциноми / С.О. Крамарьов, О.В. Виговська, Н.М. Тарадій // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2013. – №9/10. – С. 10–13.
- [6] Bennett N.J. Pediatric mononucleosis and Epstein-Barr virus infection [Електронний ресурс] / N.J. Bennett. – 2012. – Nov., 2. Retrieved from: <http://emedicine.medscape.com/article/963894>. – 08.05.2013.
- [7] De Paschale M. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions / M. De Paschale, P. Clerici // World Journal Virology. – 2012. – Vol. 1. – P. 31–43.

References

- [1] Babachenko, I. V., Levina, A. S., Sedenko, O. V., Vlasnyuk, V. V., Murina, E. A., Osipova, Z. A., & Ptichnikova, N. N. (2010) Vozrastnye osobennosti i optimizatsiya diagnostiki khronicheskikh herpesvirusnykh infektsiy u chasto boleyushchikh detey [Age-related Peculiarities and Optimization of Diagnostics of Chronic Herpesvirus Infections in Sickly Children]. *Detskie infekcii*, 9(3), 7–9. [in Russian].
- [2] Bokovoy, A. G. (2010) Herpesvirusnye infektsii u detey – aktual'naya problema sovremennoj klinicheskoy praktiki [Herpesvirus Infections in Children – a Vital Problem of Contemporary Clinical Practice]. *Detskie infekcii*, 9(2), 3–7. [in Russian].
- [3] Borak, V. P., Romaniuk, L. B., Borak, V. T., & Kravets, N. Ya. (2016) Do pytannia pro herpetichnu infektsiu yak aktualnu problemu siodennia [On the issue of herpes infection as an actual problem nowadays]. *Aktual'naya infektologiya*, 2(11), 53–58 [in Ukrainian].
- [4] Volokha, A. P. (2015) Epshteina-Barr-virusna infektsiia u ditei [Epstein-Barr viral infection in children]. *Sovremennaya pediatriya*, 4(68), 103–110. [in Ukrainian]. doi: 10.15574/SP.2015.68.103.
- [5] Kramarov, S. O., Vyhovska, O. V., & Taradii, N. M. (2013) Epshteina-Barr virusna infektsiia u ditei: riznomanitni klinichni formy vid khvoroby potsilunkiv do nazofaryngealnoi kartsynomy [Epstein-Barr viral infection in children: various clinical forms from kissing to nasopharyngeal carcinoma]. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya*. 9/10, 10–13 [in Ukrainian].
- [6] Bennett, N. J. Pediatric mononucleosis and Epstein-Barr virus infection. Retrieved from: <http://emedicine.medscape.com/article/963894>. – 08.05.2013.
- [7] De Paschale, M., & Clerici, P. (2012) Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World Journal Virology*, 1(1), 31–43. doi: 10.5501/wjv.v1.i1.31.

Функциональное состояние поджелудочной железы у подростков, больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

И. С. Лембрик

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина

Цель работы – определить функциональное состояние поджелудочной железы у подростков в возрасте 13–17 лет, больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы. Обследованы 97 подростков, больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сочетании с функциональным панкреатическим расстройством и без него. Кроме общепринятого алгоритма диагностики язвенной болезни и патологии поджелудочной железы провели сонографию органов брюшной полости с прицельной визуализацией поджелудочной железы по методу Б. М. Тарасюка. Эндокринную функцию оценивали по уровню тощаковой глюкозы крови, глюкозотолерантному тесту и гликолизированному гемоглобину. *Helicobacter pylori* определяли иммуноферментным анализом и stool antigen test. Для определения уровня статистической значимости (p) изменений от исходного уровня и корреляции между показателями использовали компьютерную программу Statistica for Microsoft 6.0, а математическую обработку данных провели в Microsoft Office Excel. Описанная статистика для количественных показателей представлена абсолютными и относительными величинами, средним значением, стандартным отклонением, медианой, минимальным и максимальным значением, числом наблюдений. Для качественных (дискретных) показателей использовали частоты и проценты. Разницу между показателями считали статистически достоверной при $p < 0,05$.

Результаты. Чаще всего поражение поджелудочной железы диагностировали у мальчиков старше 16 лет с продолжительностью болезни от 0,5 года до 3 лет. В клинике сочетанной патологии преобладали боль в левом подреберье и пилородуоденальной зоне, болезненность в зоне Губергрица–Скульского. Активность амилазы в крови и моче детей основной группы была ниже, чем в группе сравнения. Отмечены достоверные различия между показателями фекальной эластазы-1 в первой и второй группах. Показатели копрограммы недостаточно информативны, среди сонографических признаков преобладали отек головки и повышенная эхогенность паренхимы с наличием линейных гиперэхогенных включений.

Выводы. Язвенная болезнь у подростков 13–17 лет сопровождается нарушениями функции поджелудочной железы в 51,5 % случаев. Среди особенностей клиники следует выделить боль в левом подреберье (76,0 %) и пилородуоденальной области (50,0 %), в зоне Губергрица–Скульского (30,0 %). Нарушения экзокринной функции поджелудочной железы в виде изменений диастазы мочи и активности фекальной эластазы-1 отмечены только у пациентов I группы. Изменения со стороны эндокринной функции поджелудочной железы у подростков, больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, не отмечены. Среди сонографических признаков поражения поджелудочной железы при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки определены основные: гиперэхогенные линейные включения (48,8 %), повышенная эхогенность паренхимы (34,8 %), а также сочетание этих двух параметров (16,4%).

Ключевые слова:

язва двенадцатиперстной кишки, подростки, поджелудочная железа, диагностика.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 509–514

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.4.135321

E-mail:

irunka80@ukr.net

Функціональний стан підшлункової залози в підлітків, які хворі на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки

І. С. Лембрик

Мета роботи – визначити функціональний стан підшлункової залози в підлітків віком 13–17 років, які хворі на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки.

Матеріали та методи. Обстежили 97 підлітків, які хворі на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки в поєднанні з функціональним панкреатичним розладом і без нього. Крім загальноприйнятого алгоритму діагностики виразкової хвороби та патології підшлункової залози здійснили сонографію органів черевної порожнини з прицільною візуалізацією підшлункової залози за методом Б. М. Тарасюка. Ендокринну функцію оцінили за рівнем глюкози натще, глюкозотолерантним тестом та глікозильованим гемоглобіном. *Helicobacter pylori* визначали імуноферментним аналізом і stool antigen test. Для встановлення рівня статистичної вірогідності (p) змін від вихідного рівня та кореляції між показниками використовували комп'ютерну програму Statistica for Microsoft 6.0, математичне опрацювання даних виконали в Microsoft Office Excel. Описова статистика для кількісних показників представлена абсолютними й відносними величинами, середнім значенням, стандартним відхиленням, медіаною, мінімальним і максимальним значенням, кількістю спостережень. Для якісних (дискретних) показників використовували частоти й відсотки. Різницю між показниками вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати. Найчастіше ураження підшлункової залози виявляли у хлопців віком понад 16 років із тривалістю захворювання від 0,5 року до 3 років. У клініці поєднаної патології переважали біль у лівому подребер'ї та пилородуоденальній зоні, болочистість у зоні Губергрица–Скульського. Активність амілази крові та сечі в дітей основної групи була нижчою, ніж у групі порівняння. Виявили вірогідну різницю між показниками фекальної еластази-1 у першій і другій групах. Показники копрограми недостатньо інформативні, серед сонографічних ознак переважали набряк голівки та підвищена ехогенність паренхіми з наявністю лінійних гіперехогенних включень.

Висновки. Виразкова хвороба в підлітків віком 13–17 років супроводжується порушенням функції підшлункової залози у 51,5 % випадків. Серед особливостей клініки слід відзначити біль у лівому подребер'ї (76,0 %) та пилородуоденальній ділянці (50,0 %), в зоні Губергрица–Скульського (30,0 %). Порушення екзокринної функції підшлункової залози, зокрема зміни діастазу сечі та активності фекальної еластази-1 виявили тільки в пацієнтів I групи. Зміни з боку ендокринної функції

Ключові слова:

виразка дванадцятипалої кишки, підлітки, підшлункова залоза, діагностика.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 509–514

підшлункової залози в підлітків із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки не виявили. Серед сонографічних ознак ураження підшлункової залози при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки виділили основні: гіперехогенні лінійні включення (48,8 %), підвищення ехогенності паренхіми (34,8 %), а також поєднання цих двох параметрів (16,4 %).

Key words:
duodenal ulcer,
adolescents,
pancreas, diagnosis.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (4), 509–514

Functional state of the pancreas in adolescents with peptic ulcer of duodenum

I. S. Lembryk

The aim of the study. To define the functional state of the pancreas in patients aged 13–17 years suffering from duodenal ulcer.

Materials and methods. The study involved 97 adolescents with duodenal ulcer in combination with functional pancreatic disorder and without it. In addition to conventional diagnostic algorithm for duodenal ulcer and pancreatic diseases the sonography with detailed visualization of the pancreas by method of B. M. Tarasiuk was performed. Endocrine function was estimated by the glucose tolerance test, fasting glucose and glycated haemoglobin levels. *Helicobacter pylori* was determined by ELISA and stool antigen test. Descriptive statistics for quantitative indices were represented by absolute and relative values, mean value, standard deviation, median, minimum and maximum values, number of observations. For qualitative (discrete) indicators frequencies and percentages were used. To determine the level of statistical significance (P) the change from the initial level and the correlation between the indicators computer program Statistica for Microsoft was used. The difference between the indicators (P value <0.05) was considered statistically significant.

Results. The lesions of pancreas were mostly found in boys older than 16 years with disease duration of 0.5–3 years. The clinical picture of comorbidity manifested by pain in the left hypochondrium and pyloroduodenal area and tenderness in the area of Gubergits-Skulsky. Amylase in blood plasma and urine in children of the main group was lower than in the comparison group. The significant differences in indicators of fecal elastase-1 levels in the first and second groups were estimated. Coprogram parameters were not sufficiently informative, and dominant sonographic features included the pancreas head edema and increased echogenicity of the parenchyma with the presence of linear hyperechoic echoes.

Conclusions. Ulcer disease in 13–17 years old adolescents is accompanied by impaired pancreatic function in 51.5 % of cases. Among the clinical picture features the pain in the left hypochondrium (76.0 %), pyloroduodenal area (50.0 %) and in the Gubergits-Skulsky zone (30.0 %) should be noted. Exocrine pancreatic function impairment was observed only in the I patients group in terms of diastase in urine and fecal elastase-1 activity changes. Endocrine pancreatic function changes in patients with peptic ulcer were not observed. Among the sonographic criteria of pancreatic lesion in duodenal ulcer the main ones were identified: linear hyperechoic echoes (48.8 %), increased echogenicity of the parenchyma (34.8 %) and these two parameters combination (16.4 %).

На протяжении последних десятилетий хронические заболевания органов пищеварения, протекающие с повышенной кислотообразующей функцией желудка, иными словами «кислотозависимые состояния», доминируют в подростковом возрасте, существенно влияя на трудоспособность и социализацию школьника в дальнейшем [1,3,5]. Названную патологию относят к «неинфекционным эпидемиям XXI века», опровергая тем самым мнение о геликобактериозе как о доминирующей инфекции в генезе этих заболеваний [2,4,6,7]. Известно, что язвенная болезнь в молодом возрасте имеет ряд особенностей: короткий анамнез (до 1,5 лет), развитие заболевания с быстро нарастающим симптомокомплексом либо наличие только диспепсического синдрома, быстрый (в течение 5 суток) эффект от проводимой терапии, небольшие (до 0,4 см) размеры и глубина язвенного дефекта с ограниченными воспалительными изменениями слизистой оболочки антрального отдела желудка и пилорoduodenальной области, отсутствие или лишь незначительная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки после рубцевания язвы [2,8–10].

Актуальным остается сочетанный характер этого недуга пищеварительного тракта с частым вовлечением в патологический процесс поджелудочной железы [3,4].

Цель работы

Определить функциональное состояние поджелудочной железы у подростков в возрасте 13–17 лет, больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на клинической базе кафедры педиатрии (зав. каф. – д-р мед. наук, проф. А. Б. Волосянко) ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет» (ректор – д-р мед. наук, проф. М. М. Рожко), отделения эндокринологии с гастроэнтерологическими койками (зав. отделением – Т. В. Васылив) Областной детской клинической больницы (главный врач – Р. И. Котурбаш).

Проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 97 детей, больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, лечившихся в стационаре областной больницы на протяжении 2014–2017 гг.

Критерии включения в исследование: наличие искомой патологии, подтвержденное протоколами диагностики и лечения, возраст от 13 до 17 лет, получение информированного согласия пациента и его родителей на проведение исследования.

Критерии исключения: отказ подростка и обоих родителей от участия в исследовании, возраст до 14 лет, врожденная патология (муковисцидоз, гипоплазия поджелудочной железы, *pancreas divisum*), осложненное течение основного заболевания.

Группу сравнения составили 30 практически здоровых детей того же возраста, проинформированных о сути исследования и давших согласие на забор материала.

Методом простой рандомизации всех пациентов распределили на группы:

I (50 человек) – больные язвенной болезнью 12-перстной кишки в сочетании с функциональным

панкреатическим расстройством, течение патологий с повышенной кислотообразующей функцией;

II группа (47 человек) – больные с изолированным течением язвенной болезни 12-перстной кишки без функционального панкреатического расстройства, с повышенной кислотообразующей функцией.

Для определения наличия *Helicobacter pylori*-положительного варианта язвенной болезни 12-перстной кишки обследовали 45 пациентов I и 20 подростков II групп.

Верификацию диагноза осуществили на основании Приказа Минздрава Украины №59 от 29.01.2014 «О внедрении Протоколов лечения детей по специальности «Детская гастроэнтерология». Оценку клинических синдромов и симптомов проводили с использованием специально разработанной «Индивидуальной карты обследования пациента». Проводили пальпацию поджелудочной железы (ПЖ) по Гроту в модификации Ж. Гудзенко (1980), определение симптомов Кача, Керте, болезненности в точке Мейо-Робсона, зонах Шоффара-Руфье, Дежардена, Губергрица-Скульского.

Состояние поджелудочной железы у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки оценивали по ряду показателей (уровень амилазы и диастазы мочи по методу Каравая, величина фекальной эластазы-I по методу ИФА, глюкоза сыворотки крови, гликолизированный гемоглобин, глюкозотолерантный тест). Забор материала для копрограммы осуществляли после соблюдения диеты по методике Шмидта. Пациентам проводили stool antigen test и ИФА для определения *Helicobacter pylori*.

Предложили усовершенствованный метод ультразвуковой диагностики заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) по методу проф. Б. М. Тарасюка, определяющий структуру ее паренхимы и диаметра вирсунгового протока на начальном этапе диагностики. Как норму принимали визуальную одинаковость ткани поджелудочной и околоушной желез. Функциональные реактивные изменения со стороны поджелудочной железы установлены при наличии повышенной экзогенности поджелудочной железы, а также при одинаковой экзогенности органа с появлением линейных гиперэхогенных включений.

Для определения уровня статистической значимости (p) изменений от исходного уровня и корреляции между показателями использовали компьютерную программу Statistica for Microsoft 6.0, а математическую обработку данных провели в Microsoft Office Excel. Описанная статистика для количественных показателей представлена абсолютными и относительными величинами, средним значением, стандартным отклонением, медианой, минимальным и максимальным значением,

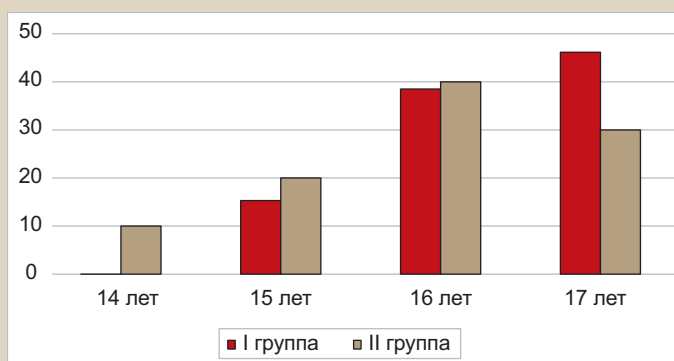


Рис. 1. Распределение больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сочетании с поражением ПЖ и без него по возрастному признаку, $n = 97$.

числом наблюдений. Для качественных (дискретных) показателей использовали частоты и проценты. Разницу между показателями считали статистически достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Распределение больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сочетании с поражением ПЖ и без него по возрастному признаку показано на рис. 1.

Как свидетельствуют полученные данные, средний возраст обследуемых в первой группе составил $16,5 \pm 0,33$ года, во II – $16,42 \pm 0,25$ года. Более часто поражение поджелудочной железы отмечено у юношей и девушек старше 16 лет по сравнению с группой без поражения поджелудочной железы (46,1 % и 30,0 % соответственно, $p < 0,001$).

Чаще всего сопутствующее поражение поджелудочной железы возникает у мальчиков (78,7 %) в возрасте 16 лет и старше (38,3 %). При этом продолжительность болезни в 36,2 % случаев составила от 0,5 года до 3 лет (табл. 1).

Следует подчеркнуть сопоставление данных, полученных в ходе исследования, с выводами ученых, сделанными за последние 5–10 лет, касательно кислотозависимой патологии органов пищеварения [1,3]. Установлено превалирование молодого возраста (до 20 лет) и мужского пола среди взрослых больных язвенной болезнью 12-перстной кишки и сопутствующим поражением поджелудочной железы [3]. Подобное сочетание отмечено в 80,9 % случаев первичного обращения к врачу [1,3]. Среди факторов, приводящих к поражению поджелудочной железы у таких пациентов, исследователи выделяют билиарный сладж и употребление алкоголя [1,2,5]. Мы отметили только умеренное употре-

Таблица 1. Распределение обследуемых детей по полу и продолжительности болезни, $n = 97$

Признак		I группа (n = 50)		II группа (n = 47)		Достоверность разницы
		Абсолютное число	% случаев	Абсолютное число	% случаев	
По полу	Мальчики	28	56	37	78,7	$p < 0,05$
	Девочки	22	44	10	21,3	$p < 0,05$
По продолжительности болезни	около 6 месяцев	27	54	18	38,3	$p < 0,05$
	0,5–3 года	15	30	17	36,2	$p > 0,05$
	3 года и больше	8	16	12	25,5	$p < 0,05$

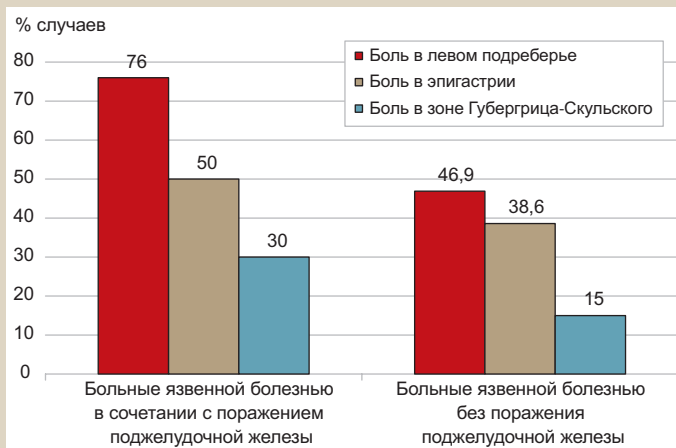


Рис. 2. Данные физикального исследования у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сочетании с поражением поджелудочной железы и без него, n = 97.

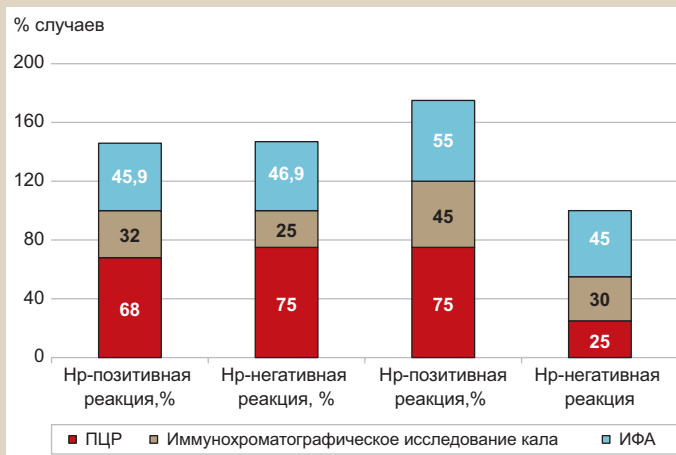


Рис. 3. Число инфицированных *H. pylori* подростков, больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сочетании и без поражения поджелудочной железы, в зависимости от метода исследования, n = 65.

Таблица 2. Показатели функции поджелудочной железы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, n = 97

Показатели, единицы измерения	I группа (n = 50)	II группа (n = 47)
Амилаза сыворотки крови, г/(чл)	12,52 ± 0,35	18,56 ± 0,57 (p < 0,001)
Диастаза мочи, г/(чл)	55,85 ± 5,29	98,66 ± 4,55 (p < 0,001)
Фекальная эластаза-1, мкг/г	170,61 ± 5,92	227,19 ± 5,58 (p < 0,001)

Таблица 3. Отдельные показатели эндокринной функции поджелудочной железы у подростков, больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сочетании с поражением поджелудочной железы и без него, по сравнению со здоровыми детьми, n = 127

Показатели, единицы измерения	I группа (n = 50)	II группа (n = 47)	Здоровые подростки, (n = 30)
Глюкоза крови, ммоль/л	6,38 ± 0,21	4,22 ± 0,28*	4,05 ± 0,10**
Гликозилированный гемоглобин, %	7,12 ± 0,18	4,67 ± 0,26	4,40 ± 0,18
Достоверность разницы	p < 0,05	p > 0,05	

*: достоверность разницы между показателями I и II групп;

**: достоверность разницы между показателями больных и здоровых подростков.

бление слабоалкогольных и тонизирующих газированных напитков. Анализируя результаты исследований, отмечено: в детском возрасте проблема сочетания кислотозависимых заболеваний гастродуоденальной зоны раскрыта недостаточно [1,3].

Как известно, данные физикального исследования имеют существенное значение для диагностики заболеваний органов пищеварения, особенно если это касается сочетанных заболеваний с поражением поджелудочной железы (рис. 2).

При вовлечении поджелудочной железы в патологический процесс при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки чаще отмечают боль в левом подреберье и пилородуоденальной зоне, немного реже – в зоне Губергрица-Скульского (рис. 2).

Диффузная болезненность в эпигастрии отмечена в 76,0 % случаев при сочетанной патологии органов пищеварения, у 46,9 % пациентов с изолированным течением язвенной болезни 12-перстной кишки.

Положительный симптом Менделя наблюдали в 30 % случаев сочетанной, в 27,7 % изолированной патологии.

Изменение массы тела отмечено в 16,0 % случаев при сочетании язвенной болезни 12-перстной кишки с нарушением функции поджелудочной железы, и только в 6,4 % случаев изолированного течения болезни.

Число инфицированных *Helicobacter pylori* подростков, больных язвенной болезнью 12-перстной кишки с нарушением функции поджелудочной железы или без него, зависело также от методики определения возбудителя (рис. 3).

Результаты указывают на отсутствие существенных различий между уровнем инфицирования у подростков, больных язвенной болезнью 12-перстной кишки и сопутствующим поражением поджелудочной железы, независимо от применяемой методики исследования [10]. Наиболее существенное различие по количеству инфицированных и неинфицированных *Helicobacter pylori* подростков определили при изолированном течении основного заболевания, но только при использовании полимеразной цепной реакции (75 % и 25 %, p < 0,05). Эти данные частично соответствуют результатам последних исследований [2,6,8,10].

Не удалось доказать патогенетическую роль геликобактериоза в течении и прогрессировании рассматриваемой коморбидной патологии, что подтверждается данными специализированной литературы [5,7,9].

Как свидетельствуют данные таблицы 2, существенные изменения экзокринной функции поджелудочной железы отмечены у детей I группы. Так, активность амилазы и в крови детей основной группы была ниже, чем в группе сравнения (12,52 ± 0,35 г/(чл) и 18,56 ± 0,57 г/(чл), p < 0,001), и моче (55,85 ± 5,29 г/(чл) и 98,66 ± 4,55 г/(чл), p < 0,001). Установлены достоверные различия по показателям фекальной эластазы-1 у подростков первой и второй групп (227,19 ± 5,58 мкг/г и 170,61 ± 5,92 мкг/г, p < 0,05).

У 84,6 % больных I группы при этом отмечены изменения. В частности, стеаторея с высоким содержанием нейтральных жиров и кукурузного крахмала в стуле имела место в 76,9 % случаев, II тип отличался наличием жирных кислот – у 53,8 % больных. Креато-

рея установлена чаще у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки в сочетании с поражением поджелудочной железы, чем у подростков с изолированным течением заболевания (53,8 % и 10,0 %, $p < 0,05$).

Наличие переваренной клетчатки отмечено у 38,5 % детей, больных сочетанной патологией пищеварительной системы, и ни у одного подростка II группы.

Результаты позволяют сделать промежуточные выводы по поводу валидности ряда показателей, определяющих состояние экзокринной функции поджелудочной железы и степени ее поражения. В особенности это касается активности амилазы и диастазы мочи, а также уровня фекальной эластазы-I [1,4]. У больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки тяжесть течения заболевания определяется, в первую очередь, степенью экзокринной недостаточности, обуславливающей системность прогрессирования трофологического синдрома, а также длительностью болевого и диспепсического синдромов [2]. Не определена диагностическая ценность копрологического исследования в установлении степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

Как следует из полученных результатов, средние уровни гликолизированного гемоглобина и глюкозы сыворотки пребывали в норме. Достоверная разница отмечена только у пациентов I и II групп. Повышенный уровень глюкозы крови натощак диагностирован только у двух детей I группы – 6,7 ммоль/л и 7,1 ммоль/л, вследствие чего им проведен глюкозотолерантный тест. Результаты теста в пределах референтных значений, что свидетельствует о достаточных компенсаторных механизмах со стороны поджелудочной железы (табл. 3).

Информации о состоянии эндокринной функции при кислотозависимой патологии пищеварительной системы пока собрано мало, чтобы сделать научно обоснованные выводы [4].

Анализ научной литературы за последние годы показал необходимость адаптации к существующим условиям простых, доступных и информативных методов исследования, которые позволили бы сформировать группы риска по развитию полиморбидных патологий органов пищеварения с ранним вовлечением в патологический процесс смежных органов и систем. Прежде всего, речь идет о сонографии органов брюшной полости с прицельной визуализацией паренхимы поджелудочной железы и ее размеров [1,3]. Существующие сонографические критерии поражения поджелудочной железы в детском возрасте, разработанные на основании так называемой постпрандиальной гиперемии поджелудочной железы, не всегда отвечают требованиям клинициста.

По данным ультразвукового исследования, практически у всех детей, больных язвенной болезнью в сочетании с поражением поджелудочной железы, не обнаружили структурные изменения со стороны паренхимы поджелудочной железы. У 48,8 % детей определили гиперэхогенные линейные включения, повышенную эхогенность паренхимы (34,8 %), а также сочетание этих признаков (16,4 %). Повышенная эхогенность паренхимы поджелудочной железы с наличием треугольных частиц отмечена в 2,3 % случаев. Отек головки поджелудочной железы установлен в 34,8 %, отек тела – в 18,6 %

случаев. Реже диагностировали отек хвоста – в 11,6 % случаев. Нормальные данные сонографии отмечены в 18,6 % случаев сочетанной патологии.

Выводы

1. Язвенная болезнь сопровождается нарушениями функции поджелудочной железы в 51,5 % случаев. Среди особенностей клиники следует выделить боль в левом подреберье (76,0 %) и пилородуоденальной области (50,0 %), в зоне Губергрица–Скульского (30,0 %).

2. Нарушения экзокринной функции поджелудочной железы отмечены только у пациентов I группы за счет изменений со стороны диастазы мочи и активности фекальной эластазы-I. Не отмечены изменения со стороны эндокринной функции поджелудочной железы у больных язвенной болезнью.

3. Среди сонографических критериев поражений поджелудочной железы при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки выделили гиперэхогенные линейные включения (48,8 %), повышенную эхогенность паренхимы (34,8 %), а также сочетание этих параметров (16,4 %).

Перспективы дальнейших исследований: разработать усовершенствованный комплекс диагностики и лечения язвенной болезни в сочетании с поражением поджелудочной железы.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Сведения об авторе:

Лембрик И. С., д-р мед. наук, профессор каф. педиатрии, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Відомості про автора:

Лембрик І. С., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Information about author:

Lembryk I. S., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pediatrics, SHEI "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 24.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 27.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 04.12.2017

Список литературы

- [1] Белоусова О.Ю. Заболевания поджелудочной железы у детей, сопровождающиеся развитием экзокринной недостаточности: тактика обследования и возможности коррекции / О.Ю. Белоусова // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №3(77). – С. 51–58.
- [2] Белоусов Ю.В. Неинвазивная диагностика хеликобактерной инфекции у детей путем качественного определения антигенов *H. pylori* в кале (CITO TEST *H. pylori* Ag) / Ю.В. Белоусов, Н.В. Павленко // Дитячий лікар. – 2010. – №4(6). – С. 50–52.
- [3] Губергриц Н.Б. Патогенез та лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на хронічний панкреатит / Н.Б. Губергриц, Е.Л. Баландова // Вестник Клуба панкреатологов. – 2011. – №4. – С. 21–27.
- [4] Томків З.В. Стан ендокринної функції підшлункової залози при гастродуодинальній патології, асоційованій з *Helicobacter pylori* інфекцією у дітей / З.В. Томків, Ю.С. Коржинський, В.А. Іванців // Львівський медичний часопис. Acta Medica Leopoliensia. – 2015. – Т. XXI. – №2. – С. 24–27.

- [5] Association between helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in children / L.A. Spee, M.B. Madderom, M. Pijpers, et al. // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 125(3). – e651–69.
- [6] Childcare attendance and Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis / J. Bastos, H. Carreira, C. La Vecchia et al. // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2013. – Vol. 22(4). – P. 311–9.
- [7] Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications / A.C. Ford, A.T. Axon // *Helicobacter*. – 2010. – Vol. 15. – Suppl. 1. – P. 1–6.
- [8] Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children / S. Koletzko, N.L. Jones, K.J. Goodman et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011. – Vol. 53(2). – P. 230–43.
- [9] Shiota S. The significance of virulence factors in Helicobacter pylori / S. Shiota, R. Suzuki, Y. Yamaoka // *J Dig Dis*. – 2013. – Vol. 14(7). – P. 341–9.
- [10] Validation of a monoclonal stool antigen test for diagnosing Helicobacter pylori infection in young children / D. Raguza, R.S. Machado, S.K. Ogata, et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 50(4). – P. 400–3.

References

- [1] Byelousova, O. Yu. (2014). Zabolevaniya podzheleudochnoj zhelezy u detej, soprovozhdayushchejsya razvitiem e'kzokrinnogo nedostatocnosti: taktika obsledovaniya i vozmozhnosti korekcii [Pancreatic diseases in pediatric patients, accompanying by the development of exocrine insufficiency, strategy of examination and possibilities of correction]. *Suchasna gastroenterologhiia*, 3, 51–58 [in Russian].
- [2] Belousov, Yu. V., & Pavlenko, N. V. (2010). Neinvazivnaya diagnostika helikobakternoj infekcii u detej putem kachestvennogo opredeleniya antigenov H. pylori v kale (CITO TEST H. pylori Ag) [Noninvasive diagnosis of Helicobacter pylori infection in children by qualitative determination of H. pylori antigens in feces (CITO TEST H. pylori Ag)]. *Dytiachyi likar*, 4(6), 50–52. [in Russian].
- [3] Huberhrits, N. B., & Balantsova, E. L. (2011). Patohenez ta likuvannia erozyvno-vyrzovkovykh urazhen' hastroduodenal'noi zony u khvorykh na khronichnyi pankreatyt [Pathogenesis and treatment of erosive-ulcerous lesions of the gastroduodenal zone in patients with chronic pancreatitis]. *Vestnik Kluba pankreatologov*, 4, 21–27. [in Ukrainian].
- [4] Tomkiv, Z. V., Korzhynskiy, Yu. S., & Ivantsiv, V. A. (2015). Stan endokrynnoi funktsii pidslunkovoi zalozy pry hastroduodynal'niy patologii, asotsiovanii z Helicobacter pylori infektsiieiu u ditei [Status of endocrine pancreatic function in gastroduodenal pathology associated with Helicobacter pylori infection in children]. *Lvivskiy medychniy chasopys. Acta Medica Leopoliensia*, 2, 24–27 [in Ukrainian].
- [5] Spee, L. A., Madderom, M. B., Pijpers, M., van Leeuwen, Y., & Berger, M. Y. (2010). Association between Helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics*, 125(3), e651–69. doi: 10.1542/peds.2010-0941.
- [6] Bastos, J., Carreira, H., La Vecchia, C., & Lunet, N. (2013). Childcare attendance and Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.*, 22(4), 311–9. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32835b69aa.
- [7] Ford, A. C., & Axon, A. T. (2010). Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications. *Helicobacter*, 15(1), 1–6. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00779.x.
- [8] Koletzko, S., Jones, N. L., Goodman, K. J., Gold, B., Rowland, M., Cadranet, S., et al. (2011). Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Aug., 53(2), 230–43. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182227e90.
- [9] Shiota, S., Suzuki, R., & Yamaoka, Y. (2013) The significance of virulence factors in Helicobacter pylori. *J Dig Dis*, 14(7), 341–9. doi: 10.1111/1751-2980.12054.
- [10] Raguza, D., Machado, R. S., Ogata, S. K., Granato, C. F., Patricio, F. R., Kawakami, E. (2010). Validation of a monoclonal stool antigen test for diagnosing Helicobacter pylori infection in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 50(4), 400–3. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181ac6770.

Предикторы гиперамилаземии у больных холецистолитиазом после лапароскопической холецистолитотомии с интраоперационной эндоскопической дозированной папилосфинктеротомией

В. М. Клименко, Д. В. Сиволап

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – покращення наближених і віддалених результатів лікування хворих на холецистолитиазом шляхом доповнення холецистолитотомії одномоментною інтраоперационною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією (ЕПСТ) та з'ясування предикторів підвищеного ризику транзиторної амілаземії після ЕПСТ.

Матеріали та методи. Залучили 33 хворих на холецистолитиазом, середній вік – $46,82 \pm 13,02$ року, 27 (82 %) жінок, індекс маси тіла – $28,56 \pm 5,85$ кг/м². Вивчали інтраоперационні, ранні післяопераційні ускладнення та віддалені результати лікування. Період спостереження за хворими на холецистолитиазом після холецистолитотомії з інтраоперационною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією становив 1424 доби (3,9 року), медіана спостереження – 467 днів. Відношення шансів розраховували за допомогою логістичного регресійного аналізу.

Результати. Інтраоперационні та ранні післяопераційні ускладнення не спостерігали. Під час виконання ендоскопічної папілосфінктеротомії та в ранньому післяопераційному періоді не виявили серйозних ускладнень: перфорацій 12-палої кишки, кровотеч, панкреатитів (панкреонекрозів). Серед 33 хворих на холедохолитиазом, яким виконали лапароскопічну холецистолитотомію з дозованою інтраоперационною папілосфінктеротомією, в першу добу після операції у 4 (12,12 %) пацієнтів виникла транзиторна амілаземія. За даними логістичної регресії, з транзиторною амілаземією асоціюється перевищення вихідного діаметра холедоха понад 4,2 мм (ВШ = 2,31; 95 % ДІ 1,02–6,11; $p = 0,0483$). За 3,9 року спостереження зареєстрували 1 випадок гострого некалькульозного холециститу, що потребував оперативного втручання (лапароскопічної холецистектомії). У жодному випадку не виник рецидив холецистохоледохолитиазу та стеноз великого дуоденального сосочка.

Висновки. Лапароскопічна холецистолитотомія, доповнена одномоментною інтраоперационною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією, що виконана за суворими показаннями, – безпечне та високоефективне хірургічне втручання, котре дає змогу зберегти жовчний міхур, відновити його моторно-евакуаторну та концентраційну функції, запобігти рецидиву холецистохоледохолитиазу шляхом відновлення відтоку жовчі у 12-палу кишку. Транзиторна амілаземія виникла в першу добу після операції у 12,12 % (4/33) хворих на холецистолитиазом, яким виконали лапароскопічну холецистолитотомію з дозованою інтраоперационною ендоскопічною папілосфінктеротомією. Предиктором транзиторної амілаземії після холецистолитотомії з інтраоперационною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією у хворих на холецистолитиазом є перевищення вихідного діаметра холедоха понад 4,2 мм (ВШ = 2,31; 95 % ДІ 1,02–6,11; $p = 0,0483$).

Ключові слова:

холецистолитиазм, лапароскопічна холецистолитотомія, ендоскопічна папілосфінктеротомія, транзиторна амілаземія, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 515–522

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.4.137093

E-mail:
syvolap89@gmail.com

Предикторы гиперамилаземии у больных холецистолитиазом после лапароскопической холецистолитотомии с интраоперационной эндоскопической дозированной папилосфинктеротомией

В. Н. Клименко, Д. В. Сыволап

Цель работы – улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения больных холецистолитиазом путем дополнения лапароскопической холецистолитотомии одномоментной интраоперационной эндоскопической дозированной папилосфинктеротомией (ЭПСТ) и установление предикторов повышенного риска транзиторной гиперамилаземии после ЭПСТ.

Материалы и методы. Включены 33 больных холецистолитиазом, средний возраст – $46,82 \pm 13,02$ года, 27 (82 %) женщин, индекс массы тела – $28,56 \pm 5,85$ кг/м². Изучали интраоперационные, ранние послеоперационные осложнения и отдаленные результаты. Период наблюдения за больными холецистолитиазом после холецистолитотомии с интраоперационной эндоскопической дозированной папилосфинктеротомией составил 1424 суток (3,9 года), медиана наблюдения – 467 дней. Отношение шансов рассчитывали с помощью логистического регрессионного анализа.

Результаты. Интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения не установлены. Во время выполнения эндоскопической папилосфинктеротомии и в раннем послеоперационном периоде не отмечены серьезные осложнения: перфорации 12-перстной кишки, кровотечения, панкреатиты (панкреонекрозы). Из 33 больных холедохолитиазом, которым выполнена лапароскопическая холецистолитотомия с дозированной интраоперационной папилосфинктеротомией, в первые сутки после операции у 4 (12,12 %) пациентов возникла транзиторная гиперамилаземия. По данным логистической регрессии, превышение исходного диаметра холедоха более 4,2 мм (ОШ = 2,31; 95 % ДИ 1,02–6,11; $p = 0,0483$) ассоциируется с транзиторной амилаземией. За 3,9 года наблюдения зарегистрирован 1 случай острого некалькульозного холецистита, что потребовало оперативного вмешательства (лапароскопической холецистэктомии). Ни в одном случае не возник рецидив холецистохоледохолитиаза и стеноз большого дуоденального сосочка.

Выводы. Лапароскопическая холецистолитотомия, дополненная одномоментной интраоперационной эндоскопической дозированной папилосфинктеротомией, выполненная по строгим показаниям, – безопасное и высокоэффективное хирургическое вмешательство, позволяющее сохранить желчный пузырь, восстановить его моторно-эвакуаторную и концентрационную функции и предупредить рецидив холецистохоледохолитиаза путем восстановления оттока желчи в 12-перстную кишку. Транзиторная гиперамилаземия возникла в первые сутки после операции у 12,12 % (4/33) больных

Ключевые слова:

холецистолитиазм, лапароскопическая холецистолитотомия, эндоскопическая папилосфинктеротомия, транзиторная амилаземия, прогноз.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 515–522

холецистолитиазом, которым выполнена лапароскопическая холецистолитотомия с дозированной интраоперационной эндоскопической папиллосфинктеротомией. Предиктором транзиторной гиперамилаземии после лапароскопической холецистолитотомии с интраоперационной эндоскопической дозированной папиллосфинктеротомией у больных холецистолитиазом является превышение исходного диаметра холедоха более 4,2 мм (ОШ = 2,31; 95 % ДИ 1,02–6,11; $p = 0,0483$).

Key words:

cholecystolithiasis, laparoscopic cholecystolithotomy, endoscopic papillotomy, transient hyperamylasemia, prognosis.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (4), 515–522

Predictors of hyperamylasemia in patients with cholecystolithiasis after laparoscopic cholecystolithotomy with intraoperative dosed endoscopic papillotomy

V. M. Klymenko, D. V. Syvolap

The purpose of the work is to improve the early and long-term results of patients with cholecystolithiasis treatment by supplementing cholecystolithotomy with one-stage intraoperative dosed endoscopic papillosphincterotomy (EPST) and predictors of increased risk of transient hyperamylasemia after EPST identification.

Material and methods. 33 patients with cholecystolithiasis were involved in the study, the average age was 46.82 ± 13.02 years, women 27 (82 %), body mass index 28.56 ± 5.85 kg/m². We studied intraoperative, early postoperative complications and long-term results. The follow-up period of patients with cholecystolithiasis after cholecystolithotomy with intraoperative dosed endoscopic papillotomy was 1424 days (3.9 years), median follow-up – 467 days. The odds ratio was calculated using logistic regression analysis.

Results. Intraoperative and early postoperative complications were not observed. During the endoscopic papillotomy and in the early postoperative period no serious complications (duodenal perforations, bleeding, pancreatitis (pancreatic necrosis)) were observed. Transient hyperamylasemia occurred in 4 (12.12 %) out of the 33 patients with choledocholithiasis who were performed laparoscopic cholecystolithotomy with intraoperative papillotomy in the first day after surgery. According to the logistic regression, the choledochus ascending diameter increase more than 4.2 mm (HS = 2.31; 95 % CI 1.02–6.11; $P = 0.0483$) is associated with transient amylasemia. One case of acute non-calculous cholecystitis requiring the surgical intervention (laparoscopic cholecystectomy) was registered during 3.9 years of follow-up. Recurrence of cholecystocholedocholithiasis and major duodenal papilla stenosis occurred in no case.

Conclusions. Laparoscopic cholecystolithotomy supplemented with one-stage intraoperative dosed endoscopic papillotomy performed according to absolute indications, are safe and highly effective surgical intervention, which allows preserving the gall bladder, restoring its motor-evacuator and concentration functions, and preventing recurrence of cholecystocholedocholithiasis by restoring bile outflow to the duodenum. Transient hyperamylasemia occurred in the first day after operation in 12.12 % (4/33) patients with cholecystolithiasis, who were performed laparoscopic cholecystolithotomy with intraoperative endoscopic papillotomy. The predictor of transient hyperamylasemia after cholecystolithotomy with intraoperative dosed endoscopic papillotomy in patients with cholecystolithiasis is the ascending choledochus diameter increase more than 4.2 mm (VS = 2.31; 95 % CI 1.02–6.11; $P = 0.0483$).

Сучасні органозберігальні втручання на жовчному міхурі довели свої переваги над лапароскопічними холецистектоміями за наблизеними та віддаленими результатами [10,11]. У хворих після холецистолітотомії відсутній постхолецистектомічний синдром. У пацієнтів, яким виконано лапароскопічну холецистолітотомію, у порівнянні з холецистектомією були майже вдвічі скорочені терміни відновлення та перебування в лікарні. Крім того, спостерігали вірогідне зниження в 7 разів частоти виникнення диспесії та діареї [4]. Особливо суттєво холецистолітотомія знизила рецидив каменеутворення порівняно з холецистектомією. Рецидивність холелітазу при холецистолітотомії становила 16,67 %, із них 5,95 % – унаслідок утворення каменів у жовчному міхурі, 10,71 % – унаслідок одночасного утворення каменів у загальному жовчному протоку та жовчному міхурі. Рецидив каменеутворення в загальному жовчному протоку при холецистектомії становив 23,66 %. У хворих, яким виконано холецистолітотомію, скоротлива функція жовчного міхура наближалась до норми, а товщина стінок жовчного міхура значно знизилася [11]. Але залишаються резидуальні ризики рецидиву каменеутворення в збереженому жовчному міхурі та протоках, що потребує удосконалення хірургічної техніки наявних втручань і розробки нових інтервентних способів покращення наблизених і віддалених результатів лікування холецистолітазу.

Одним із таких способів підвищення ефективності органозберігальних операцій на жовчному міхурі є

доповнення холецистолітотомії інтраопераційною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією (ЕПСТ), яку виконують у два етапи або в один [12]. Остання процедура сприяє покращенню відтоку жовчі з жовчного міхура, а отже знижує імовірність рецидиву каменеутворення після органозберігальних втручань. Ендоскопічні втручання на великому дуоденальному сосочку потенційно небезпечні щодо підвищеного ризику виникнення панкреатиту (панкреонекрозу) або транзиторної гіперферментемії (амілаземії) в ранньому післяопераційному та папілостенозу у віддаленому періоді. ЕПСТ є «золотим стандартом» лікування хворих із синдромом жовчної гіпертензії [16]. У більшості випадків папілосфінктеротомії виконують у хворих на холедохолітаз [15,17], глибина розсічення сосочка коливається в межах від 3–5 мм до 30 мм. До переваг ЕПСТ належать невелика кількість ускладнень (6–17 %) та відносно низька летальність (1–4 %). Панкреатити (панкреонекрози), кровотечі, перфорація 12-палої кишки – найбільш поширені ускладнення папілосфінктеротомії [14]. У віддаленому періоді після втручань на великому дуоденальному сосочку можливе утворення його стенозів. Мінімальна довжина розрізу визначається індивідуально. Обережний підхід цілком виправданий, оскільки довжина розрізу надалі може бути збільшена, а процедуру ЕПСТ можна виконувати багаторазово. Дозована папілотомія – безпечна процедура, метою якої є поліпшення відтоку жовчі без збільшення ризику утворення стенозу сосочка у віддаленому періоді.

Отже, актуальним питанням лапароскопічної та ендоскопічної хірургії жовчного міхура і жовчовивідних шляхів є розробка оптимальних за критерієм ефективності – безпечності втручань на великому дуоденальному сосочку як додаткової процедури під час лапароскопічної холецистолітомії, а також з'ясування предикторів підвищеного ризику транзитної гіперферментемії (амілаземії) у хворих на холецистолітаз, яким виконують холецистолітомію з інтраопераційною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією.

Мета роботи

Покращення наближених і віддалених результатів лікування хворих на холецистолітаз шляхом доповнення холецистолітомії одномоментною інтраопераційною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією та з'ясування предикторів підвищеного ризику транзитної амiлаземії після ЕПСТ.

Матеріали і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні залучили 33 особи, які хворі на холецистолітаз, середній вік – $46,82 \pm 13,02$ року, 27 (82 %) жінок, 6 (18 %) чоловіків. Індекс маси тіла хворих на холецистолітаз дорівнював $28,56 \pm 5,85$ кг/м².

Усім пацієнтам виконали загальноклінічне, інструментальне (УЗД), біохімічне обстеження.

Показання до лапароскопічної холецистолітомії з інтраопераційною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією:

1. наявність поодиноких каменів жовчного міхура (від 1 до 3 штук) діаметром від 10 мм до 30 мм (за даними УЗД);
2. збережена моторно-евакуаторна функція жовчного міхура (за даними ультразвукового дослідження жовчного міхура до та через 45 хвилин після жовчогінного сніданку);
3. відсутність сонографічних ознак ураження жовчного міхура (відсутність його деформацій, потовщення стінки понад 3 мм, тришарової структури стінки), наявності кровотоку в стінці шийки жовчного міхура в режимі кольорового ультразвукового картування (CFM));
4. відсутність дрібних конкрементів холедоха та жовчних протоків;
5. відсутність розширення холедоха;
6. відсутність клініко-лабораторних ознак запалення (збільшення ШЗЕ, фібриногену).

Основні лабораторні та біохімічні вихідні показники хворих на холецистолітаз, яким виконали лапароскопічну холецистолітомію з інтраопераційною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією, наведено в таблиці 1.

Дані свідчать про відсутність будь-яких ознак запалення (відсутність лейкоцитозу, зсуву лейкоцитарної формули вліво, нормальні показники ШЗЕ та фібриногену), а також відсутність підвищення показників білірубину.

Вихідні дані сонографічного дослідження гепатобілярної системи (табл. 2) також свідчать про відсутність змін жовчного міхура, розмірів печінки, підшлункової залози, селезінки на момент госпіталізації в хірургічний стаціонар.

Товщина стінки жовчного міхура у хворих на хо-

Таблиця 1. Основні лабораторні та біохімічні вихідні показники хворих на холецистолітаз, яким виконали лапароскопічну холецистолітомію з інтраопераційною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією, (M $\pm$ SD), Me (Q25; Q75).

Показник, одиниці вимірювання	LCLT, n = 33
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	$4,62 \pm 0,33$
Hb, г/л	$140,21 \pm 11,25$
Ht, %	$0,41 \pm 0,04$
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	$249,79 \pm 46,41$
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	$6,03 \pm 1,36$
Еозинофіли, %	$0,88 \pm 1,38$
Паликоядерні нейтрофіли, %	$3,49 \pm 1,94$
Сегментоядерні нейтрофіли, %	$60,55 \pm 10,28$
Лімфоцити, %	$30,84 \pm 10,02$
Моноцити, %	$4,21 \pm 2,10$
ШЗЕ, мм/год	8 [5; 13]
Загальний білірубін, мкмоль/л	$11,7 [10,5; 14,2]$
Прямий білірубін, мкмоль/л	$3,2 [2,1; 9,7]$
Амілаза, од/л	$43,03 \pm 14,44$
Глюкоза, ммоль/л	$5,81 \pm 0,90$
АЛТ, ум. од.	26 [19; 37]
АСТ, ум. од.	23 [15; 39]
Загальний білок, г/л	$71,36 \pm 4,90$
Креатинін сироватки, мкмоль/л	$79,82 \pm 13,86$
Фібриноген, г/л	$2,84 \pm 0,59$

Таблиця 2. Вихідні дані ультрасонографії гепатобілярної системи хворих на холецистолітаз, яким виконали лапаротомічну холецистолітомію з інтраопераційною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією, (M $\pm$ SD), Me (Q25; Q75).

Показник, одиниці вимірювання	LCLT, n = 33
Права доля печінки, см	$14,56 \pm 1,46$
Ліва доля печінки, см	$7,0 [6,7; 7,8]$
Портальна вена, мм	$10,22 \pm 1,78$
Селезінкова вена, мм	$6,39 \pm 2,03$
Довжина жовчного міхура, мм	$76,76 \pm 13,79$
Ширина жовчного міхура, мм	$28,02 \pm 5,80$
Стінка жовчного міхура, мм	$2,51 \pm 0,67$
Діаметр холедоха, мм	$4,19 \pm 1,38$
Голівка підшлункової залози, мм	$24,49 \pm 4,34$
Тіло підшлункової залози, мм	$13,70 \pm 2,74$
Хвіст підшлункової залози, мм	$22,37 \pm 4,60$
Вірсунгова протока, мм	$1,09 \pm 0,38$
Селезінка довжина, мм	$9,5 [8,7; 10,4]$
Селезінка ширина, мм	$4,22 \pm 0,76$

лецистолітаз – $2,51 \pm 0,67$ мм, що також свідчить про відсутність запалення жовчного міхура.

Статистичне опрацювання матеріалу виконали за допомогою пакета програм Statistica версія 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK., USA). Гіпотезу щодо нормальності розподілу кількісних показників аналізували з використанням Shapiro–Wilk test. Показники кількісних ознак наведено у вигляді середнього арифметичного (M) та стандартного відхилення (SD) за умов нормального розподілу; медіани (Me) та міжквартильного розмаху (Q_{25} ; Q_{75}) у разі розподілу, що відрізняється від нормального. Показники якісних ознак подано у вигляді абсолютних і відносних частот. Відповідно до характеру розподілу різницю у групах за кількісними показниками визначали методом параметричної статистики (за критерієм Стюдента),

Таблиця 3. Вихідні антропометричні, лабораторні й інструментальні показники хворих на холецистолітаз без та з транзиторною гіперферментемією після холецистолітомії з дозованою інтраопераційною папілосфінктеротомією

Показник, одиниці вимірювання	Післяопераційна транзиторна гіперферментемія відсутня, n = 29	Післяопераційна транзиторна гіперферментемія присутня, n = 4	Вірогідність, p
Вага, кг	77,7 ± 16,1	86,0 ± 15,1	0,338
Зріст, см	167,0 ± 8,34	163,0 ± 4,86	0,375
ІМТ, кг/м ²	28,0 ± 5,49	32,80 ± 7,53	0,126
Вік, роки	46,03 ± 12,98	52,50 ± 13,67	0,360
Тривалість операції, хв	60,9 ± 13,3	62,5 ± 15,0	0,821
Еритроцити, ×10 ¹² /л	4,63 ± 0,35	4,51 ± 0,08	0,487
Гемоглобін, г/л	141,0 ± 11,9	138,0 ± 4,4	0,615
Гематокрит, %	0,41 ± 0,04	0,39 ± 0,02	0,259
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	256,0 ± 45,7	204,0 ± 19,1	0,034
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	6,13 ± 1,35	5,28 ± 1,31	0,244
Еозинофіли, %	0,93 ± 0,46	0,50 ± 0,38	0,085
Паличкоядерні нейтрофіли, %	3,55 ± 2,01	3,00 ± 1,41	0,602
Сегментоядерні нейтрофіли, %	60,9 ± 9,3	57,8 ± 17,3	0,570
Лімфоцити, %	30,1 ± 9,1	36,0 ± 16,2	0,279
Моноцити, %	4,41 ± 2,15	2,75 ± 0,96	0,140
ШЗЕ, мм/год	10,20 ± 6,45	8,50 ± 4,51	0,622
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,80 ± 4,10	14,4 ± 4,73	0,489
Амілаза, од/л	44,0 ± 13,5	36,0 ± 20,9	0,306
Глюкоза, ммоль/л	5,73 ± 0,74	6,38 ± 1,77	0,184
АЛТ, ум. од.	32,0 ± 18,8	24,0 ± 11,6	0,416
Загальний білок, г/л	71,0 ± 5,10	74,0 ± 1,83	0,258
Креатинін сироватки, мкмоль/л	79,8 ± 13,9	80,3 ± 15,4	0,948
Фібриноген, г/л	2,83 ± 0,61	2,89 ± 0,55	0,859
Права доля печінки, см	14,5 ± 1,46	14,9 ± 1,72	0,635
Ліва доля печінки, см	7,18 ± 1,04	7,75 ± 1,46	0,334
Портальна вена, мм	10,20 ± 1,85	10,70 ± 1,27	0,592
Селезінкова вена, мм	6,48 ± 2,13	5,70 ± 0,80	0,478
Довжина жовчного міхура, мм	77,4 ± 14,5	71,9 ± 6,6	0,456
Ширина жовчного міхура, мм	27,90 ± 6,06	29,1 ± 3,83	0,698
Стінка жовчного міхура, мм	2,54 ± 0,65	2,25 ± 0,87	0,421
Діаметр холедоха, мм	4,03 ± 1,19	5,35 ± 1,06	0,043
Голівка підшлункової залози, мм	24,70 ± 4,57	23,30 ± 1,89	0,567
Тіло підшлункової залози, мм	13,70 ± 2,92	13,40 ± 0,65	0,818
Хвіст підшлункової залози, мм	22,60 ± 4,81	20,60 ± 2,31	0,409
Вірсунова протока, мм	1,10 ± 0,41	1,00 ± 0,23	0,622
Селезінка довжина, мм	9,60 ± 1,34	10,30 ± 1,46	0,338
Селезінка ширина, мм	4,17 ± 0,71	4,60 ± 1,07	0,289
Період гіпертермії, дб	1,07 ± 1,25	0,50 ± 0,58	0,382

непараметричної статистики (за критеріями Wilcoxon, Mann–Whitney U test, Kolmogorov–Smirnov two sample test, Wald–Wolfowitz run test); за якісними показниками – критерій χ^2 .

Для визначення предикторів ускладненого перебігу післяопераційного періоду (транзиторної гіперферментемії (амілаземії)) використали метод логістичного регресійного аналізу. Дані наведені у вигляді відношення шансів та їхніх довірчих інтервалів. Критичні значення (cut-off value) кількісних показників, що увійшли до логістичного регресійного аналізу, визначали за допомогою ROC-аналізу. Статистична розбіжність показників визначена на рівні $p < 0,05$, усі тести двобічні.

Результати

Аналіз тривалості оперативних втручань продемонстрував, що час виконання лапароскопічної холецистолітомії з інтраопераційною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією становив $61,06 \pm 13,27$ хв. Не виявили статистично вірогідну різницю за тривалістю лапароскопічної холецистолітомії залежно від статі ($p = 0,116$). Але в чоловіків час виконання лапароскопічної холецистолітомії був невірогідно меншим, ніж у жінок ($53,33 \pm 4,08$ хв проти $62,78 \pm 14,03$ хв відповідно).

Тривалість лапароскопічної холецистолітомії не залежала від індексу маси тіла ($p = 0,330$ для тренду), проте дещо довшим був час виконання лапароскопічної холецистолітомії у хворих на холецистолітаз із нормальною масою тіла ($66,67 \pm 15,61$ хв), майже однаковий у хворих із надмірною масою тіла ($59,62 \pm 13,30$ хв) та ожирінням ($58,18 \pm 10,79$ хв).

Інтраопераційні ускладнення не спостерігали (кровотечі, перфорації кишки, підтікання жовчі). В післяопераційному періоді фізіологічна гіпертермія відсутня в 14 (42,4 %) хворих. Гіпертермія впродовж однієї доби була в 11 (33,3 %) хворих, двох діб – у 4 (12,1 %), трьох діб – у 3 (9,1 %), п'яти діб – у 1 (3 %) пацієнта.

Дві доби після операції в лікарні перебували 9,1 % (3/33) хворих. На третю добу після операції лікарню залишили 42,42 % (14) пацієнтів. На четверту добу зі стаціонара виписали 33,33 % (11) осіб. Максимальна тривалість стаціонарного перебування після операції становила 8 діб. Усі хворі в задовільному стані були виписані зі стаціонара.

Період спостереження за хворими на холецистолітаз після холецистолітомії з інтраопераційною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією становив 1424 доби (3,9 року), медіана спостереження – 467 днів. За період спостереження зареєстрували 1 випадок гострого некалькульозного холециститу, що потребував оперативного втручання (лапароскопічної холецистектомії). В жодному випадку не виник рецидив холецистохоледохолітазу та стеноз великого дуоденального сосочка.

Прогнозування підвищеного ризику виникнення транзиторної гіперферментемії (амілаземії) після холецистолітомії, доповненої інтраопераційною дозованою папілосфінктеротомією.

Серед 33 хворих на холедохолітаз, яким виконано лапароскопічну холецистолітомію з дозованою інтраопераційною папілосфінктеротомією, в першу добу після операції у 4 (12,12 %) пацієнтів виникла транзиторна амілаземія, яка є очікуваним проявом втручання на великому дуоденальному сосочку. Збільшення активності амілази сироватки крові не перевищувало 2-разового рівня верхньої межі норми та мало зворотний характер. У жодному випадку не виник панкреатит (панкреонекроз).

Під час зіставлення вихідних показників у хворих з та без транзиторної гіперферментемії встановили таке (табл. 3). У хворих із транзиторною гіперферментемією лише 2 вихідні показники мали статистично вірогідну різницю з аналогічними показниками осіб без транзиторної гіперферментемії в післяопераційному періоді. Кількість тромбоцитів була вірогідно нижчою на 20,4 % ($p = 0,034$), а діаметр холедоха – на 32,8 % більшим у пацієнтів із післяопераційною транзиторною гіперферментемією.

Значення обох показників не виходили за референтні межі: кількість тромбоцитів становила $256,0 \pm 45,7 \times 10^9/\text{л}$ та $204,0 \pm 19,1 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 1), діаметри холедоха – $4,03 \pm 1,19 \text{ мм}$ і $5,35 \pm 1,06 \text{ мм}$ (рис. 2) відповідно у хворих без та з післяопераційною транзиторною гіперферментемією. За вихідним рівнем амілази крові хворі з та без транзиторної гіперферментемії не розрізнялись (табл. 3, рис. 3).

Цікаво, що вихідні рівні амілази (рис. 3) у хворих із та без транзиторної амілаземії після холецистолітомії з ЕПСТ не мали статистично вірогідної різниці.

Дані, що одержали, дають змогу зробити припущення: збільшення діаметра холедоха можна розглядати як непрямий маркер підвищення тиску в системі жовчних протоків і предиктора майбутньої ймовірної післяопераційної гіперферментемії у відповідь на дозовану папілосфинктеротомію. ROC-аналіз дав можливість з'ясувати критичні точки розподілу для кожного з цих показників: кількості тромбоцитів і діаметра холедоха. Для кількості тромбоцитів критичною точкою стала $\leq 219 \times 10^9/\text{л}$ (чутливість 100 %, специфічність 79,3 %), площа під кривою – 0,853, 95 % ДІ 0,687–0,951, $p = 0,0001$ (рис. 4).

Для діаметра холедоха точкою розподілу є $>4,2 \text{ мм}$ (чутливість 100 %, специфічність 58,6 %), площа під кривою – 0,763, 95 % ДІ 0,583–0,893, $p = 0,0439$ (рис. 5).

Уніваріантний логістичний регресійний аналіз не встановив вірогідний вплив кількості тромбоцитів на ймовірність виникнення транзиторної післяопераційної гіперферментемії у хворих на холецистолітiaz після холецистолітомії, що доповнена інтраопераційною ендоскопічною дозованою папілосфинктеротомією. Відношення шансів для показника кількості тромбоцитів становило 0,97 (95 % ДІ 0,94–1,001), $p = 0,05679$. Тобто вихідна кількість тромбоцитів не чинить вірогідного впливу на ймовірність виникнення післяопераційної гіперферментемії, отже, її не можна розглядати як предиктор.

Другий показник – діаметр холедоха – довів свої предикторні властивості. Так, при перевищенні вихідного діаметра холедоха понад 4,2 мм у хворих на холецистолітiaz вірогідно збільшується ризик транзиторної гіперферментемії після холецистолітомії з інтраопераційною ендоскопічною дозованою папілосфинктеротомією. За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу, відношення шансів вірогідно зростає у 2,31 раза (95 % ДІ 1,02–6,11), $p = 0,0483$.

Обговорення

Тривалість спостереження за хворими після холецистолітомії становила майже 4 роки, що дало змогу одержати переконливі дані щодо доцільності доповнення холецистолітомії одномоментною інтраопераційною ендоскопічною дозованою папілосфинктеротомією. Отримані в попередніх дослідженнях морфологічні дані свідчать про суттєві зміни структури великого дуоденального сосочка у хворих на ЖКХ у вигляді підвищеного колагеноутворення внаслідок постійного травмування сосочка кристалами жовчних кислот. Морфологічні зміни сосочка стали підґрунтям для виконання одномоментної інтраопераційної ендоскопічної дозованої папілосфинктеротомії під час лапароскопічної холецистолітомії [13]. Дозована папілосфинктеротомія дала змогу ефек-

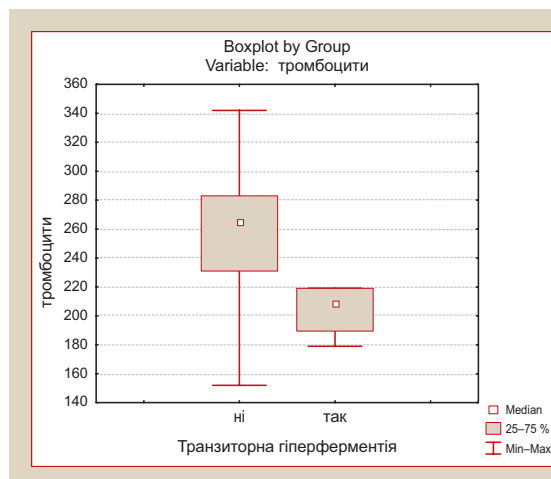


Рис. 1. Вихідні показники кількості тромбоцитів у хворих на холедохолітiaz, яким виконали лапароскопічну холецистолітомію, доповнену дозованою папілосфинктеротомією.

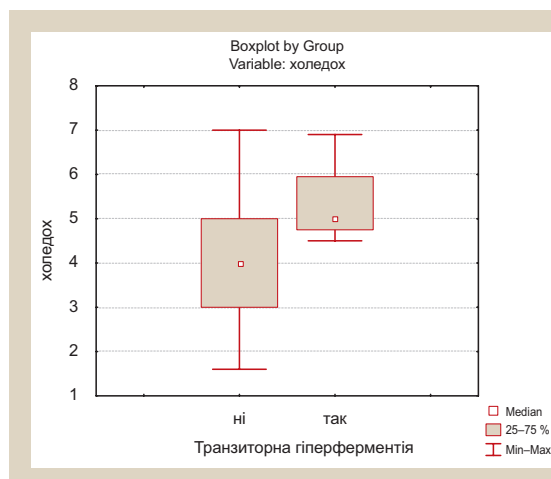


Рис. 2. Вихідні показники діаметра холедоха у хворих на холедохолітiaz, яким виконали лапароскопічну холецистолітомію, доповнену дозованою папілосфинктеротомією.

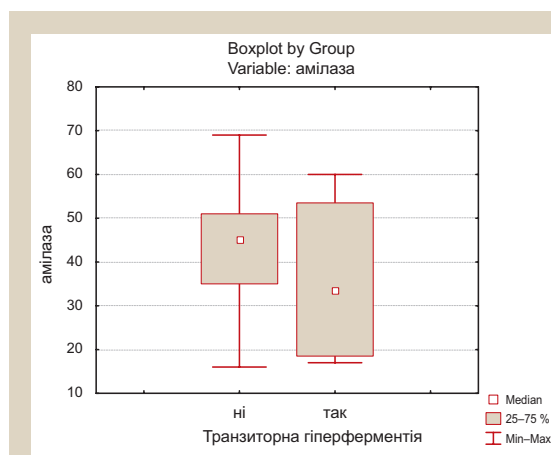


Рис. 3. Вихідні показники активності амілази у хворих на холедохолітiaz, яким виконали лапароскопічну холецистолітомію, доповнену дозованою папілосфинктеротомією.

тивно поліпшити відтік жовчі зі збереженого жовчного міхура, відновити його скорочувальну функцію, отже, запобігти рецидиву каменеутворення в жовчному міхурі та жовчних протоках упродовж 1424 днів спостереження (медіана – 467 днів) після холецистолітомії з ЕПСТ. Під час виконання ендоскопічної папілосфинктеротомії та в ранньому післяопераційному періоді не відзначили серйозні ускладнення (перфорації 12-палої кишки, кровотечі, панкреатити (панкреонекрози)) завдяки застосуванню дбайливої дозованої папілосфинктеротомії.

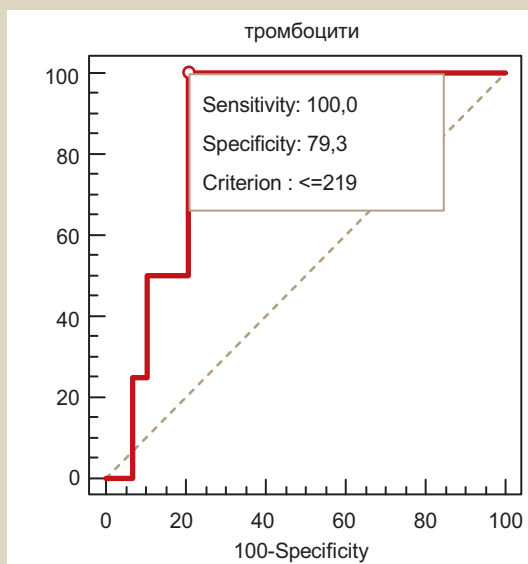


Рис. 4. Результати ROC-аналізу для вихідного показника кількості тромбоцитів у хворих на холецистолітаз.

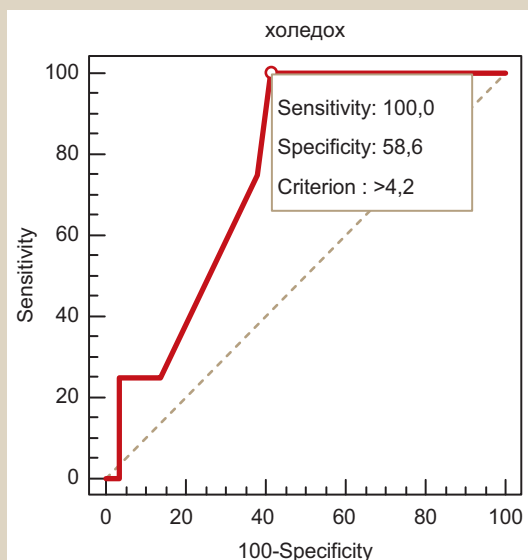


Рис. 5. Результати ROC-аналізу для вихідного показника діаметра холедоха у хворих на холецистолітаз.

За даними досліджень Д. М. Красильникова та співавт. (2012), як під час ЕРПХГ та ЕПСТ, так і в післяопераційному періоді загальна частота ускладнень становила 8,5 % (46 випадків), летальність – 1,1 % (6 випадків). Найбільш поширене ускладнення РПХГ та ЕПСТ – гострий панкреатит. Дослідники [6,9,21] вважають, що в основі цього ускладнення лежать механічні, хімічні, гідростатичні, ферментні й теплові впливи на протоки й паренхіму підшлункової залози. За їхніми даними, частота панкреатиту після ЕРПХГ та ЕПСТ варіює від 2 % до 10 %, а летальність становить 0,2–1,5 % [6,9,21]. Красильников Д. М. та співавт. (2012) спостерігали транзиторну амілаземію, що супроводжувалась больовим синдромом, доволі часто, але під впливом консервативної терапії вона швидко усувалась протягом 1–2 діб. Панкреонекроз виник тільки в 7 (1,3 %) хворих, із них 3 (0,5 %) випадки мали летальні наслідки. На підставі даних, що одержали, автори запропонували для запобігання розвитку панкреонекрозу при ЕПСТ

виконувати адекватний розтин ВДС з обов'язковим рентгенологічним контролем положення папілостома; використання для канюляції устя ВДС канюлі з атравматичним дистальним кінцем; виключення грубих маніпуляцій на сосочку [14].

В іншому дослідженні [18] С. Ю. Никуленков та співавт. (2003) після виконання ендоскопічної папілосфінктеротомії з приводу холедохолітазу та папілостенозу спостерігали ускладнення у 5 (4,2 %) хворих: гострий панкреатит, який усунули консервативно – у 2, кровотеча з папілостомного розтину, яку зупинили ендоскопічно – в 1, заземлення кошика Дорміа з конкрементом – у 2. Після ЕПСТ вмерли 3 (2,5 %) хворі старшого віку від інфекційних ускладнень (гнійний холангіт). Оперативного втручання у плановому порядку потребували 20,9 % хворих після ЕПСТ через резидуальний холедохолітаз. Автори використовували три різні способи папілосфінктеротомії (трансхоледохову, ендоскопічну та трансдуоденальну). Загалом дослідники отримали малу кількість ускладнень – 1,0 %, 3,2 % і 1,9 % відповідно; загальна летальність – 0,9 %, що дало можливість вважати результати лікування хворих задовільними. Саме трансдуоденальна папілосфінктеротомія забезпечила високоефективну декомпресію та санацію жовчних протоків. Трансхоледохова та трансдуоденальна папілосфінктеротомія при холедохолітазі та папілостенозі забезпечили адекватний відтік жовчі у 12-палу кишку і санацію жовчних протоків відповідно в 97,2 % та 98,1 % випадків. Ендоскопічна папілосфінктеротомія дала змогу досягти декомпресії жовчних протоків у 91,4 %, санації – в 74,2%. Специфічні ускладнення трансхоледохової папілосфінктеротомії автори спостерігали в 1 %, ендоскопічної – в 3,2 %, трансдуоденальної – в 1,9 %.

Ничитайло М. Є. та співавт. (2013) спостерігали гострий панкреатит як ускладнення ЕПСТ у 194 (2,9 %) хворих на холедохолітаз. У 56 % пацієнтів визначили легкий перебіг захворювання, у 35 % – перебіг середньої важкості, в 9 % – асептичний або інфікований панкреонекроз. У жодному з випадків не знадобилась лапаротомія [19].

Прокоф'єва А. В. та співавт. (2013) спостерігали гіперамілаземію без клінічних проявів після ЕПСТ у 8 % (9 з 112 хворих на холедохолітаз і стеноз ВДС), а в 3,6 % (4 з 112 хворих) підвищення рівня амілази та трансаміназ супроводжувалось гострим панкреатитом, який вдалося усунути консервативно в усіх випадках [20].

Masci E. et al. (2003) виконали метааналіз із 15 проспективних клінічних досліджень, що обрані з 52 переглянутих статей, де виявлені фактори ризику панкреатиту. 3 14 визначених факторів ризику п'ять були пов'язані з клінічними особливостями перебігу захворювання, дев'ять – з ендоскопічною методикою. Так, під час аналізу факторів ризику, що пов'язані з пацієнтом, відносний ризик для дисфункції сфінктера Одді становив 4,09 (95 % ДІ 3,37 до 4,96; $p < 0,001$); для жіночої статі – 2,23 (95 % ДІ 1,75 до 2,84; $p < 0,001$); для попереднього панкреатиту – 2,46 (95 % ДІ 1,93 до 3,12; $p < 0,001$). Автори підтвердили 2 фактори, що пов'язані з ендоскопічним втручанням: для сфінктеротомії відносний ризик становив 2,71 (95 % ДІ 2,02 до 3,63; $p < 0,001$); для ін'єкції підшлункової залози відносний ризик дорівнював 2,2 (95 % ДІ 1,6 до 3,01; $p < 0,001$) [6].

У багатьох дослідженнях [2,5,7,8] ЕПСТ не вважали чинником підвищеного ризику розвитку пост-ЕПСТ панкреатиту через те, що теоретично сама по собі процедура ЕПСТ зменшує напруження на отворі панкреатичної протоки. Частота пост-ЕПСТ панкреатиту залежить від кваліфікації ендоскопіста на додаток до пацієнт-асоційованих факторів [3]. Akashi R. et al. (2008) повідомили, що підвищена чутливість протоків підшлункової залози до теплових пошкоджень, що викликані ЕПСТ, індукує набряк у навколишніх тканинах, а останній згодом тимчасово блокує панкреатичні протоки, що й спричиняє виникнення пост-ЕПСТ панкреатиту [1].

У жодному з попередніх досліджень або мета-аналізів не аналізували чинники, з якими асоціюється підвищений ризик транзитornoї амілаземії під час виконання ЕПСТ. Результати нашого дослідження свідчать: ризик транзитornoї амілаземії після ЕПСТ не залежав від вихідного рівня амілази у хворих на холецистолітаз. Доведено зв'язок підвищеного ризику транзитornoї амілаземії після ЕПСТ із вихідним діаметром холедоха. Збільшення діаметра холедоха понад 4,2 мм (за даними сонографії) у хворих на холецистолітаз може опосередковано свідчити про підвищення тиску в жовчних протоках. Однак це припущення надалі потребує досліджень із використанням манометрії жовчовивідних протоків.

Висновки

1. Лапароскопічна холецистолітомія, що доповнена одномоментною інтраопераційною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією, котра виконана за суворими показами, – безпечне та високоефективне хірургічне втручання, що дає змогу зберегти жовчний міхур, відновити його моторно-евакуаторну та концентраційну функції, запобігти рецидиву холецистохоледохолітазу шляхом відновлення відтоку жовчі у 12-палу кишку.

2. Транзитorna амілаземія виникла в першу добу після операції у 12,12 % (4/33) хворих на холецистолітаз, яким виконали лапароскопічну холецистолітомію з дозованою інтраопераційною ендоскопічною папілосфінктеротомією.

3. Предиктором транзитornoї амілаземії після холецистолітомії з інтраопераційною ендоскопічною дозованою папілосфінктеротомією у хворих на холецистолітаз є перевищення вихідного діаметра холедоха понад 4,2 мм (ВШ = 2,31; 95 % ДІ 1,02–6,11; $p = 0,0483$).

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення предикторів імовірних ускладнень ЕПСТ у хворих на холецистолітаз.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Хірургічні (відкриті, лапароскопічні втручання) та ендоскопічні методи лікування захворювань органів черевної порожнини, стравоходу з розробкою і впровадженням нових способів та використанням ендосонаграфічних, ендоваскулярних технологій з оцінкою якості життя» № держреєстрації 0117U006964 (2017–2021).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Клименко В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сиволап Д. В., аспірант каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Клименко В. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Сиволап Д. В., аспирант каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Klymenko V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Syvolap D. V., MD, Postgraduate Student, Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 11.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 23.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 13.05.2018

Список літератури

- [1] Mechanism of pancreatitis caused by ERCP / R. Akashi, T. Kiyozumi, T. Tanaka, et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 55. – Issue 1. – P. 50–54.
- [2] Is endoscopic balloon dilation for removal of bile duct stones associated with an increased risk for pancreatitis or a higher rate of hyperamylasemia? / J. Bergman, A.M. van Berkel, M. Bruno, et al. // *Endoscopy.* – 2001. – Vol. 33. – Issue 5. – P. 416–420.
- [3] Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years / J.-J. Chen, X.-M. Wang, X.-Q. Liu, et al. // *European Journal of Medical Research.* – 2014. – Vol. 19(1). – P. 26.
- [4] Fisher M. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants / M. Fisher, D.C. Spiliadis, L.K. Tong // *ANZ J. Surg.* – 2008. – Vol. 78. – Issue 6. – P. 482–486.
- [5] Complications of endoscopic biliary sphincterotomy / M.L. Freeman, D.B. Nelson, S. Sherman, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – Issue 13. – P. 909–919.
- [6] Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis / E. Masci, A. Mariani, S. Curioni, P. Testoni // *Endoscopy.* – 2003. – Vol. 35. – Issue 10. – P. 830–834.
- [7] Diagnosis of mild chronic pancreatitis (Cambridge classification): comparative study using secretin injection-magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde pancreatography / J.K. Sai, M. Suyama, Y. Kubokawa, S. Watanabe // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – Issue 8. – P. 1218–1221.
- [8] Risk of pancreatitis following endoscopically placed large-bore plastic biliary stents with and without biliary sphincterotomy for management of postoperative bile leaks / D. Simmons, B. Petersen, C. Gostout, et al. // *Surg Endosc.* – 2008. – Vol. 22. – Issue 6. – P. 1459–1463.
- [9] Testoni P. Pharmacological prevention of post-ERCP pancreatitis: The facts and the fiction / P. Testoni // *JOP J. Pancreas (Online).* – 2004. – Vol. 5. – Issue 4. – P. 171–178.
- [10] Endoscopic minimal invasive cholecystolithotomy vs laparoscopic cholecystectomy in treatment of cholecystolithiasis in China: a meta-analysis / L. Ye, J.N. Liu, Y. Tang, et al. // *Int. J. Surg.* – 2015. – Vol. 13. – P. 227–238.
- [11] Endoscopic-Laparoscopic Cholecystolithotomy in Treatment of Cholecystolithiasis Compared With Traditional Laparoscopic Cholecystectomy / Y. Zhang, J. Peng, X. Li, M. Liao // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2016. – Vol. 26(5). – Issue 5. – P. 377–380.
- [12] Хірургічна тактика при лікуванні ускладнених форм жовчнокам'яної хвороби у хворих похилого і старечого віку / О.Є. Каніковський, О.І. Бондарчук, Я.В. Карий та ін. // *Український журнал хірургії.* – 2014. – №2(25). – С. 63–66.
- [13] Клименко В.М. Морфологічні особливості великого дуоденального сосочка у хворих на холелітаз / В.М. Клименко, Д.В. Сиволап, С.І. Тertiшний // *Патологія.* – 2017. – Т. 14. – №3(41). – С. 271–275.

- [14] Профилактика осложнений после эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии и папиллосфинктеротомии / Д.М. Крассильников, Р.Ш. Сафин, Д.Ж. Васильев, и др. // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93. – №4. – С. 597–601.
- [15] Кутовой А. Малоинвазивные и эндовидеохирургические технологии в диагностике и лечении холедохолитиаза / А. Кутовой, Г. Родинская, Д. Балык // Медицинские перспективы. – 2017. – №22(3). – С. 41–45.
- [16] Мандриков В.В. Транспиллярная эндоскопическая хирургия билиарной и панкреатической гипертензии (технические и тактические аспекты) : дис. на соискание ученой степени д.мед.н. – Волгоград, 2016. – 324 с.
- [17] Сравнительные результаты применения антероградной и традиционной папиллосфинктеротомии при устранении холедохолитиаза / П.М. Назаренко, Д.П. Назаренко, Ю.В. Канищев, Т.А. Самгина // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – Т. 22. – №4. – С. 25–29.
- [18] Никуленков С.Ю. Лечение холедохолитиаза и папиллостеноза с использованием различных способов папиллосфинктеротомии / С.Ю. Никуленков, Ю.А. Макаров // Анналы хирургической гепатологии. – 2003. – Т. 8. – №2. – С. 332–333.
- [19] Ничитайло М.С. Мини-инвазивная хирургия доброкачественной обструкции дистального отдела общего желчного протока / М.С. Ничитайло, П.В. Огородник, А.Г. Дейниченко // Украинский журнал хирургии. – 2013. – №3(22). – С. 45–49.
- [20] Совершенствование известных малоинвазивных способов разрешения холедохолитиаза и стеноза БСДК / А.В. Прокофьева, П.М. Назаренко, Б.С. Коваленко, А.А. Копылов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – Т. 24. – №25(168). – С. 122–126.
- [21] Осложнения эндоскопических транспиллярных вмешательств у больных доброкачественными заболеваниями желчных протоков / С.В. Тарасенко, Е.М. Брянецев, С.Л. Мараховский, А.А. Копейкин // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15. – №1. – С. 21–26.
- [12] Kanikovsky, O. Ye., Bondarchuk, O. I., Karyi, Ya. V., Babiychuk, Ye. V., & Pavlyk, I. V. (2014) Khirurhichna taktyka pry likuvanni uskladnenykh form zhovchnokamianoi khvoroby u khvorykh pokhlyoho i starechoho viku [Surgical tactics in treatment of complicated forms of cholelithiasis in elderly and senile patients]. *Ukrainskyi zhurnal khirurhii*, 2(25), 63–66. [in Ukrainian].
- [13] Klimenko, V. M., Syvolap, D. V., & Tertyshnyi, S. I. (2017) Morfologichni osoblyvosti velykoho duodenalnogo sosochka u khvorykh na kholelithiaz [Morphological features of the major duodenal papilla in patients with cholelithiasis]. *Pathologia*, 14(3), 271–275. doi: 10.14739/2310-1237.2017.3.118317. [in Ukrainian].
- [14] Krasilnikov, D. M., Safin, R. Sh., Vasilev, D. Z., Zakharova, A. V., Mirgasimova, D. M., & Yusupova, A. F. (2012) Profilaktika oslozhnenij posle endoskopicheskoi retrogradnoj pankreatoholangiografii i papillosfinkterotomii [Prevention of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and papillosphincterotomy]. *Kazanskij medicinskij zhurnal*, 93(4), 597–601. [in Russian].
- [15] Kutovoy, A., Rodinskaya, G., & Balyk, D. (2017) Maloinvazivnye i endovideokhirurgicheskie tehnologii v diagnostike i lechenii holeddoholitiaza [Minimally-invasive and endovideosurgical technologies in diagnosis and treatment of choledocholithiasis]. *Medychni perspektyvy*, 22(3), 41–45. [in Russian]. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.3.111924>.
- [16] Mandrikov, V. V. (2016) *Transpapillyarnaya endoskopicheskaya khirurgiya biliarnoi i pankreaticheskoi gipertenzii (tehnikeskie i takticheskie aspekty)* (Dis... dokt. med. nauk). [Transpapillary endoscopic surgery of biliary and pancreatic hypertension (technical and tactical aspects). Dr. med. sci. diss.]. Volgograd. [in Russian].
- [17] Nazarenko, P. M., Nazarenko, D. P., Kanishev, Yu. V., & Samgina, T. A. (2016) Sravnitel'nye rezul'taty primeneniya anterogradnoj i traditsionnoj papillosfinkterotomii pri ustraneni holeddoholitiaza [Comparative results of antegrade and conventional papillosphincterotomy for]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*, 22(4), 25–29. [in Russian]. doi: 10.17116/endoskop201622425-29.
- [18] Nikulenkov, S. Yu., & Makarov, Yu. A. (2003) Lechenie holeddoholitiaza i papillostenoza s ispol'zovaniem razlichnykh sposobov papillosfinkterotomii [Treatment of choledocholithiasis and papillostenosis using various methods of papillosphincterotomy]. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*, 8(2), 332–333. [in Russian].
- [19] Nychitaylo, M. Ye., Ogorodnik, P. V., & Deynichenko, A. G. (2013) Mini-invazivnaya khirurgiya dobrokachestvennoj obstrukcii distalnogo otдела obshchego zhelchnogo protoka [Minimally invasive surgery of benign obstruction of distal common bile duct]. *Ukrainskyi zhurnal khirurhii*, 3(22), 45–49. [in Ukrainian].
- [20] Prokof'eva A. V., P. M. Nazarenko, B. S. Kovalenko, A. A. Kopylov (2013) Sovershenstvovaniye izvestnykh maloinvazivnykh sposobov razresheniya kholeddokholitiaza i stenoza BSDK [Perfection of known minimally invasive methods for resolving choledocholithiasis and stenosis of BDDC]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmatsiya*, 24, 25(168), 122–126. [in Russian].
- [21] Tarasenko, S. V., Briantsev, E. M., Marakhovskiy, S. L., & Kopeikin, A. A. (2010) Oslozhneniya endoskopicheskikh transpapillyarnykh vmeshatel'stv u bol'nykh dobrokachestvennymi zabolevaniyami zhyolchnykh protokov [Complications of Endoscopic Transpapillary Interventions in Bile Duct Benign Disease Patients]. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*, 15(1), 21–26. [in Russian].

References

Цілеспрямоване використання збалансованих розчинів у лапароскопічній хірургії в пацієнтів з ожирінням

С. І. Воротинцев

Запорізький державний медичний університет, Україна

Сучасні рекомендації щодо інфузійної терапії в лапароскопічній хірургії в пацієнтів з ожирінням є неоднозначними внаслідок недостатньої кількості клінічних досліджень.

Мета роботи – оцінити вплив цілеспрямованої інфузійної терапії збалансованими розчинами на гемодинаміку, електролітний баланс, функцію нирок та інцидентність періопераційних ускладнень при лапароскопічних операціях у пацієнтів з ожирінням.

Матеріали та методи. У дослідження залучені 54 пацієнти з ожирінням ($\text{IMT} > 30 \text{ кг/м}^2$), які прооперовані лапароскопічним шляхом з приводу грижі стравохідного отвору діафрагми, пухлини товстого кишечника, післяопераційної вентральної грижі та морбідного ожиріння. У групі А ($n = 26$) використовували тактику цілеспрямованої інфузійної терапії збалансованими розчинами Геласпан і Стерофундин (ББраун, ФРН). Для визначення цільового ударного об'єму (УО) використовували технологію імідансометрії за допомогою монітора Utas 300 (Україна). У групі В ($n = 28$) інфузійну терапію виконали незбалансованими розчинами (6 % ГЕК і 0,9 % NaCl), орієнтуючись на дефіцит рідини за змінами артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС) і діурезу. Інтраопераційно оцінювали інцидентність гіпотензії та загальний об'єм інфузійної терапії (ЗОІТ), порівнювали зміни АТ і ЧСС. Після операції контролювали діурез, концентрацію у крові Na^+ , K^+ , Cl^- і креатиніну, частоту використання діуретиків та інцидентність кардіальних, респіраторних, геморагічних та інфекційних ускладнень. Статистичний аналіз виконали за допомогою програми Statistica for Windows version 6.0.

Результати. Інцидентність гіпотензії у групі В була майже вдвічі більшою, ніж у групі А ($p < 0,05$). На етапі після інтубації трахеї у групі В САТ зменшувалася на 16 %, а ЧСС збільшувалася на 25 % від вихідного рівня ($p < 0,05$); у групі А величини САТ і ЧСС залишалися незмінними ($p > 0,05$). Інтраопераційний ЗОІТ у групі В виявився більшим на 23 % завдяки кристалоїдам, а інтенсивність діурезу вдвічі меншою, ніж у групі А ($p < 0,05$). Концентрація електролітів і креатиніну крові вірогідно не змінювалася у групах дослідження. Після операції у групі В діуретик призначали 25 % пацієнтів, а у групі А не призначали ($p < 0,05$). Госпітальна летальність в обох групах була нульовою, серйозні ускладнення не визначили.

Висновки. У лапароскопічній хірургії в пацієнтів з ожирінням цілеспрямована інфузійна терапія збалансованими розчинами вдвічі зменшує інцидентність інтраопераційної гемодинамічної нестабільності, на 23 % знижує об'ємне навантаження кристалоїдами під час операції та забезпечує адекватний періопераційний діурез без додаткової стимуляції.

Ключові слова:

ожиріння, лапароскопічна хірургія, інфузійна терапія, розчини.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 523–528

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.4.137102

E-mail:

vorotyntsev_s@ukr.net

Целенаправленное использование сбалансированных растворов в лапароскопической хирургии у пациентов с ожирением

С. И. Воротинцев

Современные рекомендации по инфузионной терапии в лапароскопической хирургии у пациентов с ожирением неоднозначны из-за недостаточного количества клинических исследований.

Цель работы – оценить влияние целенаправленной инфузионной терапии сбалансированными растворами на гемодинамику, электролитный баланс, функцию почек и инцидентность периоперационных осложнений при лапароскопических операциях у пациентов с ожирением.

Материалы и методы. В исследование включили 54 пациента с ожирением ($\text{IMT} > 30 \text{ кг/м}^2$), прооперированных лапароскопическим путем по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, опухоли толстого кишечника, послеоперационной вентральной грыжи и морбидного ожирения. В группе А ($n = 26$) использовали тактику целенаправленной инфузионной терапии сбалансированными растворами Геласпан и Стерофундин (ББраун, ФРГ). Для определения целевого ударного объема (УО) использовали технологию импедансометрии с помощью монитора Utas 300 (Украина). В группе В ($n = 28$) инфузионную терапию проводили несбалансированными растворами (6 % ГЭК и 0,9 % NaCl), ориентируясь на дефицит жидкости по изменениям артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и диуреза. Интраоперационно оценивали инцидентность гипотензии и общий объем инфузионной терапии (ООИТ), сравнивали изменения АД и ЧСС. После операции контролировали диурез, концентрацию в крови Na^+ , K^+ , Cl^- и креатинина, частоту использования диуретиков и инцидентность кардиальных, респираторных, геморагических и инфекционных осложнений.

Результаты. Инцидентность гипотензии в группе В была почти в 2 раза больше, чем в группе А ($p < 0,05$). На этапе после интубации трахеи в группе В САД уменьшалось на 16 %, а ЧСС увеличивалась на 25 % от исходного уровня ($p < 0,05$); в группе А величины САД и ЧСС оставались неизменными ($p > 0,05$). Интраоперационный ООИТ в группе В оказался больше на 23 % за счет кристаллоидов, а интенсивность диуреза вдвое меньше, чем в группе А ($p < 0,05$). Концентрация электролитов и креатинина крови достоверно не изменялась в группах исследования. После операции в группе В диуретик назначили 25 % пациентам, в группе А не назначали ($p < 0,05$). Госпитальная летальность в обеих группах была нулевой, серьезные осложнения не отмечены.

Выводы. В лапароскопической хирургии у пациентов с ожирением целенаправленная инфузионная терапия сбалансированными растворами вдвое уменьшает инцидентность интраоперационной гемодинамической нестабильности, на 23 % снижает объемную нагрузку кристаллоидами во время операции и обеспечивает адекватный периоперационный диурез без дополнительной стимуляции.

Ключевые слова:

ожирение, лапароскопическая хирургия, инфузионная терапия, растворы.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 523–528

Key words:

obesity,
laparoscopic
surgery, fluid
therapy, solutions.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (4), 523–528

Goal-directed use of balanced solutions for laparoscopic surgery in obese patients

S. I. Vorotyntsev

Modern guidelines for infusion therapy in laparoscopic surgery of patients with obesity are ambiguous due to insufficient number of clinical researches.

The aim of our work was to evaluate the effect of goal-directed infusion therapy with balanced solutions on hemodynamics, electrolyte balance, renal function and incidence of perioperative complications of laparoscopic surgery in obese patients.

Materials and methods. The study included 54 obese patients (BMI >30 kg/m²) who were performed laparoscopic surgery in case of the diaphragmatic hernia, colon tumors, postoperative ventral hernia and morbid obesity. In the group A (n = 26) goal-directed infusion therapy by balanced solutions Gelaspan and Sterofundin (B. Braun, Germany) was used. Impedance measuring technology using the monitor Utas 300 (Ukraine) was used to determine the target stroke volume (SV). In the group B (n = 28) infusion therapy was performed by unbalanced solutions (6 % HES and 0.9 % NaCl), focusing on fluid deficiency according to changes in blood pressure (BP), heart rate (HR), and diuresis. The incidence of hypotension and total volume of infusion therapy (TVIT) were evaluated intraoperatively, changes in BP and HR were compared. After surgery diuresis, blood Na⁺, K⁺, Cl⁻ and creatinine concentrations, diuretic use frequency and incidence of cardiac, respiratory, hemorrhagic and infectious complications were controlled. Statistical analysis was performed using the Statistica for Windows software version 6.0.

Results. The incidence of hypotension in the group B was almost 2 times more than in the group A (P < 0.05). At the stage after the trachea intubation in the group B BP decreased by 16 % and the HR increased by 25 % from the baseline levels (P < 0.05), in group the A the values of BP and HR remained unchanged (P > 0.05). Intraoperative TVIT in the group B was 23 % higher due to crystalloid, and diuresis intensity was twice less than in the group A (P < 0.05). Concentrations of electrolytes and creatinine blood level did not change significantly in the study groups. After surgery in the group B 25 % of patients were prescribed diuretic and in the group A diuretic was not prescribed in any case (P < 0.05). In-hospital mortality in both groups was zero, no serious complications were observed.

Conclusions. Goal-directed infusion therapy with balanced solutions in laparoscopic surgery in obese patients halved the incidence of intraoperative hemodynamic instability, reduces the volume loading of crystalloids by 23 % during surgery and provides adequate perioperative diuresis without additional stimulation.

Періопераційна інфузійна терапія – фундаментальна складова лікування будь-якого хірургічного хворого, але точний тип, кількість і терміни її призначення є предметом дебатів [1]. Традиційну практику, що передбачає інтраопераційне введення великих об'ємів кристалоїдів для всіх пацієнтів, переглядають останнім часом на користь індивідуалізованої цілеспрямованої терапії та рестриктивного підходу [2,3]. Збільшується кількість доказів того, що призначення рідини може вплинути на важливі результати довгострокового післяопераційного періоду [4], і це залежить передусім від побічних ефектів, що виникають під час використання колоїдів, кристалоїдів [5].

Проведення інфузійної терапії хірургічним пацієнтам з ожирінням може бути складним, оскільки рідинні компартменти тіла в них є не такими, як у пацієнтів без ожиріння [6,7]. Передусім це стосується загального об'єму крові, який при ожирінні збільшується, але відносно маси тіла зменшується до 40–60 мл/кг (у пацієнтів без ожиріння – 70 мл/кг) [8]. У таких патофізіологічних умовах пацієнти з ожирінням потребують пильного гемодинамічного моніторингу під час внутрішньовенного застосування рідини, але деякі автори радять, щоб її призначення було цілеспрямованим на підтримання максимального ударного об'єму (УО) [6]. За даними Jain A. K. et al. [9], інтраопераційна інфузійна терапія на основі варіації УО дає можливість запобігти гіпотензії та надмірному застосуванню рідини в пацієнтів для лапароскопічної баріатричної хірургії. Такий підхід може бути виправданий ще і тому, що діурез як інтегральний клінічний показник адекватного заміщення рідиною, на жаль, під час баріатричних лапароскопічних операцій не завжди залежить від об'єму введених розчинів [7,10]. Це може призвести до необґрунтованого ліберального призначення рідини.

Загальні рекомендації щодо використання цілеспрямованої тактики є обмеженими, оскільки відсутні

великі рандомізовані контрольовані дослідження щодо захворюваності та смертності, які пов'язані з інфузійною терапією в цій популяції пацієнтів, а публікації, що стосуються режимів рідинного заміщення для пацієнтів із підвищеним індексом маси тіла (ІМТ), є нечисленними, не базуються на загальному консенсусі [11].

Збалансовані розчини зазвичай визначають як внутрішньовенні рідини, що мають електролітний склад, близький до плазми. Саме тому вони повинні мінімально впливати на кислотно-основну рівновагу та електролітний склад крові порівняно з загальновідомим гіперхлоремічним метаболічним ацидозом, що виникає при інфузії 0,9 % розчину NaCl [12,13]. Хоча останні дослідження не підтвердили переваги застосування збалансованої інфузійної терапії навіть у тяжких пацієнтів, які перебували у відділенні інтенсивної терапії [14], в анестезіологічній практиці такі розчини колоїдів і кристалоїдів використовують повсякденно, зокрема для цілеспрямованого рідинного заміщення в пацієнтів у колоректальній хірургії [15]. Однак ми не знайшли досліджень щодо застосування подібної інфузійної тактики в лапароскопічній хірургії в пацієнтів з ожирінням.

Мета роботи

Оцінити вплив цілеспрямованої інфузійної терапії збалансованими розчинами на гемодинаміку, електролітний баланс, функцію нирок та інцидентність періопераційних ускладнень при лапароскопічних операціях у пацієнтів з ожирінням.

Матеріали і методи дослідження

Після схвалення дослідження комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету й отримання інформованої згоди від усіх хворих в

одноцентрове проспективне дослідження послідовно залучили пацієнтів з ожирінням ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$), яким призначена планова лапароскопічна операція з приводу грижі стравохідного отвору діафрагми, пухлини товстого кишечника, післяопераційної вентральної грижі та морбідного ожиріння. Пацієнти з нелікованою гіпертензією, нестабільною стенокардією, значущою недостатністю або стенозом клапанів серця та відомими тяжкими захворюваннями легенів були виключені з дослідження. Усі пацієнти голодували принаймні протягом 6 годин до операції. Супутні захворювання, інформація щодо приймання ліків, функціональні та клініко-біохімічні характеристики пацієнтів оцінювали за день до операції.

Дослідження починали виконувати в стані пацієнтів при свідомості, безпосередньо перед індукцією анестезії, але після премедикації (пантопрозол 40 мг, метоклопрамід 10 мг, димедрол 10 мг, дексаметазон 8 мг, фентаніл 1 мкг/кг ІДМТ (ідеальна маса тіла [16])). Неінвазивно визначали насичення гемоглобіну киснем (SpO_2), середній артеріальний тиск (САТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС), ударний об'єм (УО), індекс загального судинного опору (ІЗСО) за допомогою монітора Utas 300 (Україна) з використанням технології імпедансометрії. Моніторинг цих показників здійснювали постійно, але аналізували їх на таких етапах: перед індукцією анестезії (T_0), після інтубації трахеї (T_1), на основному етапі операції (T_2), після екстубації трахеї (T_3), на ранок наступного дня (T_4). Величину УО на етапі T_0 вважали за цільову при здійсненні інфузійної терапії, для котрої як розчин об'ємного заміщення використовували збалансований колоїд Геласпан (ББраун, ФРН), а як розчин підтримання рідинного балансу – збалансований кристалоїд Стерофундин (ББраун, ФРН). Геласпан введений усім пацієнтам шляхом швидкої внутрішньовенної (в/в) інфузії з розрахунку 6 мл/кг ІДМТ на операційному столі безпосередньо до введення в наркоз.

Після індукції анестезії (сибазон 1,25–2,50 мг в/в, фентаніл 1,0–1,5 мкг/кг ІДМТ в/в, атракурій 0,4 мг/кг ТМТ (тоща маса тіла [16]) в/в, пропофол 1–2 мг/кг ТМТ в/в, кетамін 0,15 мг/кг ІДМТ в/в) виконували оротрахеальну інтубацію трахеї, здійснювали механічну вентиляцію легень на апараті Neptun (Medec, Benelux N.V.) з параметрами, що забезпечували концентрацію CO_2 наприкінці видиху в межах 35–45 мм рт. ст., підтримували анестезію за допомогою пропофолу, фентанілу та атракурію. Під час операції зниження ЧСС менше ніж 60 уд/хв вважали брадикардією та коригували введенням атропіну 0,6 мг в/в, зниження АТ більше ніж на 20 % від базового рівня вважали гіпотензією та спочатку коригували введенням розчину стерофундину 200 мл болюсно, а потім, якщо АТ не поліпшувався, вводили фенілефрін 25–50 мкг в/в болюсно. Основною метою такої терапії було досягнення цільового рівня УО. Після завершення операції та екстубації трахеї пацієнтів переводили в палату інтенсивного нагляду, де продовжували інфузійну терапію збалансованими розчинами. Електролітний склад крові визначали на етапах T_3 і T_4 . Для оцінювання функції нирок вимірювали інтраопераційний, добовий діурез, визначали рівень креатиніну крові та необхідність застосування діуретиків у ранньому післяопераційному періоді. Інцидентність післяопераційних великих (смерть, кардіальні проблеми, неспроможність анастомозу, реоперації) та

малих (інфікування та/або порушення цілісності рани, загальна інфекція, респіраторні проблеми, кровотеча, тромбоемболія тощо) ускладнень фіксували під час виписування з лікарні.

Результати порівнювали з даними ретроспективної частини дослідження, що сформована з пацієнтів з $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$, яким під час і після лапароскопічної хірургії виконували інфузійну терапію незбалансованими розчинами: як розчин об'ємного заміщення використовували 6 % гідроксипроцеллоза (ГЕК), розчин підтримки рідинного балансу – 0,9 % NaCl. Оскільки така терапія не була цілеспрямованою, бо орієнтувалась тільки на клінічні показники гемодинаміки (АТ, ЧСС, діурез), для порівняння вибраних тактик інфузійної терапії додатково використовували величини кількості епізодів інтраопераційної гіпотензії та навантаження рідиною.

Статистичний аналіз виконали за допомогою програми Statistica for Windows version 6.0. Кількісні змінні наведені як середнє $\pm$ стандартне відхилення при нормальному розподілі даних, медіана та квартилі – при ненормальному. Для порівняння використовували t-тест Стюдента та U-тест Манна-Уїтні. Категоріальні змінні розраховували як частоти та порівнювали за допомогою критерію χ^2 або точного критерію Фішера. Дані з величиною $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати

У проспективному дослідженні (група А) взяли участь 26 пацієнтів середнього віку, переважно (92 %) з ожирінням І–ІІ класу, 20 (77 %) жінок (табл. 1). У більшості пацієнтів цієї групи (76 %) тривалість ожиріння становила понад 15 років, майже 50 % мали супутню гіпертонічну хворобу та діабет, 58 % – функціонально компенсовані за шкалою ASA. 28 пацієнтів ретроспективної частини дослідження (група В) мали аналогічні демографічні показники, супутню патологію та рівень функціональної компенсації ($p > 0,05$). За видами операцій, їхніми відсотковими співвідношеннями та тривалістю хірургічного втручання групи не відрізнялись. Об'єм інфузійної терапії у групі В, де застосували тактику підтримки балансу рідини за дефіцитами, виявився більшим на 23 % завдяки кристалоїди, ніж у групі А ($p < 0,05$), інцидентність гіпотензії – частішою майже вдвічі ($p < 0,05$). Вірогідна різниця цих показників у групах дослідження підтверджує переваги тактики цілеспрямованої інфузійної терапії для запобігання гіпотензії в пацієнтів з ожирінням.

Зміни показників гемодинаміки на етапах дослідження не виходили за межі допустимих значень у всіх пацієнтів (табл. 2). Проте, якщо у групі А після інтубації трахеї (T_1) величини САТ і ЧСС залишались майже на вихідному рівні, то у групі В САТ зменшився на 16 %, ЧСС збільшилась на 25 % ($p < 0,05$). Навіть вірогідно знижений рівень ІЗСО на цьому етапі в групі А не призвів до зменшення величини УО, підтверджуючи ефективність попередньої об'ємної інфузії Геласпану для підтримки цільових значень УО. Ці зміни САТ і ЧСС в групі В, імовірно, були зумовлені зниженням як ІЗСО, так і УО. На етапі екстубації трахеї (T_3) ЧСС зростала відносно вихідного рівня як у групі А, так і в групі В ($p < 0,05$), але надалі повернулась до величин етапу T_0 без вірогідної різниці у групах дослідження.

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів та оперативних втручань

Параметри, одиниці вимірювання	Група А (n = 26)	Група В (n = 28)
Вік, роки	54,5 ± 13,2	54,7 ± 10,7
Стать, чол./жін.	6/20	7/21
ІМТ, кг/м ²	34,5 ± 5,6	35,2 ± 4,8
ASA I/II/III, n	5/15/6	7/15/6
Супутня патологія:		
Гіпертензія, n (%)	14 (54)	16 (57)
Діабет, n (%)	13 (50)	24 (50)
ІХС, n (%)	2 (8)	3 (11)
Види операцій:		
Фундоплікація, n (%)	16 (62)	16 (57)
Резекція кишечника, n (%)	4 (15)	7 (25)
Sleeve-резекція, n (%)	2 (8)	2 (7)
TAPP, n (%)	4 (15)	3 (11)
Тривалість операцій, хв	117 ± 31	128 ± 45
Інфузійна терапія:		
Колоїди, мл	456 ± 62	510 ± 88
Кристаліди, мл	1650 ± 210	2150 ± 450*
Інцидентність гіпотензії, n (%)	4 (15)	7 (25)*

ASA: Американська спілка анестезіологів; ІМТ: індекс маси тіла; ІХС: ішемічна хвороба серця; Sleeve-резекція: рукавна резекція шлунка; TAPP: трансабдомінальна герніопластика; *: p < 0,05.

Таблиця 2. Параметри гемодинаміки на етапах дослідження

Параметри, одиниці вимірювання	Групи	Етапи				
		T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
САТ, мм рт. ст.	A	88,5 ± 14,7	77,8 ± 10,1	78,1 ± 11,2	92,4 ± 15,4	85,2 ± 12,1
	B	86,4 ± 12,3	72,9 ± 11,8*	75,8 ± 10,4	94,5 ± 13,1	86,1 ± 13,7
ЧСС, уд/1 хв	A	75,4 ± 11,2	70,1 ± 9,7	77,1 ± 10,6	85,5 ± 12,7*	72,8 ± 10,1
	B	77,2 ± 10,8	96,4 ± 11,3*	81,8 ± 12,2	92,4 ± 13,5*	75,3 ± 12,0
УО, мл	A	72,1 ± 12,5	78,3 ± 11,3	74,5 ± 11,6	72,3 ± 10,7	76,4 ± 10,1
	B	—	—	—	—	—
ІЗСО, дин/см ² с ⁵	A	2450 ± 254	1780 ± 235*	2170 ± 244	2410 ± 305	2200 ± 210
	B	—	—	—	—	—

САТ: середній артеріальний тиск; ЧСС: частота серцевих скорочень; УО: ударний об'єм; ІЗСО: індекс загального системного опору; *: p < 0,05 порівняно з вихідними даними у групі; *: p < 0,05 між групами на етапі дослідження.

Таблиця 3. Динаміка клінічних і лабораторних показників пацієнтів

Показники, одиниці вимірювання	Групи	Етапи		
		T ₀	T ₃	T ₄
Na ⁺ , ммоль/л	A	135,0 ± 5,1	136,0 ± 3,9	135,0 ± 4,6
	B	138,0 ± 2,2	140,0 ± 2,0	142,0 ± 4,3
K ⁺ , ммоль/л	A	4,5 ± 0,8	5,1 ± 0,6	4,7 ± 0,9
	B	4,7 ± 1,1	4,8 ± 1,0	4,5 ± 0,8
Cl ⁻ , ммоль/л	A	107,0 ± 6,2	108,0 ± 3,2	106,0 ± 3,1
	B	109,0 ± 4,1	111,0 ± 4,5	110,0 ± 4,0
Креатинін, мкмоль/л	A	97,0 ± 10,2	105,0 ± 12,6	110,0 ± 15,1
	B	96,0 ± 11,7	103,0 ± 10,7	109,0 ± 9,3
ЗОП, мл	A	—	2100 ± 265	3250 ± 370
	B	—	2650 ± 410*	3510 ± 485
Діурез, мл	A	—	850 ± 135	2520 ± 280
	B	—	430 ± 110*	2370 ± 250
Використання фуросеміду, n (%)	A	—	—	—
	B	—	—	7 (25)*

Na⁺, K⁺, Cl⁻: концентрація іонів натрію, калію, хлору у крові; ЗОП: загальний об'єм інфузійної терапії; *: p < 0,05 між групами на етапах дослідження.

Для оцінювання впливу збалансованої інфузійної терапії на клінічні та лабораторні показники пацієнтів їх порівнювали у групах дослідження на етапах T₃ та T₄ (табл. 3). Виявили, що концентрації електролітів і креатиніну вірогідно не змінювались протягом першої доби після операції і в групі А, і в групі В, майже дорівнюючи вихідному рівню (p > 0,05). Інтенсивність діурезу під час операції в групі А вдвічі перевищувала аналогічний показник у групі В, незважаючи на те, що величина загального об'єму інфузійної терапії у групі А була на 20 % меншою, ніж у групі В (p < 0,05). Такі дані підтверджують відсутність значущого впливу незбалансованих розчинів на електролітний склад крові при їхньому використанні в невеликій кількості, а також показують позитивний ефект впливу збалансованих розчинів на нирковий кровообіг. Клінічним свідченням відзначеного ефекту була відсутність необхідності використання фуросеміду у групі А, а у групі В – до ранку наступного дня (T₄) діуретик призначили 25 % пацієнтам (p < 0,05).

Середня тривалість перебування в лікарні після операції для всіх пацієнтів становила 5 днів (діапазон – 3–7 днів), госпітальна летальність була нульовою, не відзначили такі серйозні хірургічні ускладнення, як кровотеча, неспроможність анастомозу або повторні операції. Значущі респіраторні порушення та інфікування рани не виявили в жодного пацієнта.

Обговорення

Сучасні парадигми керування рідиною в хірургічній практиці в основному ґрунтуються на порівнянні ліберальних і рестриктивних стратегій у пацієнтів без ожиріння, де основним висновком є ствердження, що надлишок, або «дисбаланс» рідини в організмі призводить до погіршення результатів лікування порівняно з тактикою інфузійної терапії, що спрямована на підтримання «балансу» рідини [17,18]. У пацієнтів із морбідним ожирінням дані нерандомізованих досліджень підтримують «ліберальний» режим призначення рідини, який був пов'язаний зі зменшенням інцидентності рабдоміолізу [19], післяопераційної нудоти та блювоти [20], гострого пошкодження нирок [21] і скороченням часу госпіталізації [22]. Але деякі автори показують, що при використанні більш консервативних схем інтраопераційної інфузійної терапії в лапароскопічній баріатричній хірургії частота рабдоміолізу навіть зменшується порівняно з використанням більш ліберальних стратегій [23], а в останніх рекомендаціях коректно пропонують не переважувати пацієнтів рідиною [11].

Дебати щодо об'єму та складу періопераційної інфузійної терапії пов'язані як із загальними (перенавантаження рідиною, периферичний набряк, гіпотермія, коагулопатія), так і зі специфічними для кристалідів (затримка відновлення функції шлунково-кишкового тракту, інфікування та розходження країв рани, кровотеча, набряк та інфікування легень, деструкція архітектоники тканин) та колоїдів (анафілактичні реакції, гостре пошкодження нирок від ГЕК при сепсисі) побічними ефектами [5]. У пацієнтів з ожирінням через порушений перерозподіл рідини між компартментами тіла інфузійна терапія має бути мінімальною, але до-

статною для підтримки перфузії тканин. Саме тому останнім часом дослідники радять, щоб її призначення було цілеспрямованим на підтримання максимального УО для запобігання інтраопераційній гіпотензії та перенавантаженню рідиною [6,9,11]. У нашому дослідженні отримали аналогічні результати у групі пацієнтів з ожирінням I–II класу, більшість з них оперували не з приводу ожиріння, та які були функціонально компенсованими. Застосовуючи постійний моніторинг величини УО, вдалося не «перелити» пацієнтів рідиною за фактом нестабільності гемодинаміки, а запобігти гіпотензії передопераційним введенням колоїду, вчасно коригувати її інтраопераційно за допомогою малої болюсної інфузії кристалоїду та вазопресора. На додаток до цієї техніки використовували збалансовані розчини, які вірогідно збільшували діурез, сприяючи підтриманню «нульового» балансу рідини в організмі.

У сучасній хірургії більшість пацієнтів з ожирінням оперують лапароскопічним шляхом [24]. Окрім поліпшення технічних можливостей для хірурга лапароскопічна техніка операції забезпечує зниження кількості післяопераційних ускладнень для пацієнта. Імовірно, з цієї причини не мали вірогідних розбіжностей у групах дослідження, бо значущих ускладнень у пацієнтів не було, а вибірка була замалою.

Висновки

У лапароскопічній хірургії пацієнтів з ожирінням цілеспрямована інфузійна терапія збалансованими розчинами вдвічі зменшує інцидентність інтраопераційної гемодинамічної нестабільності, на 23 % знижує об'ємне навантаження кристалоїдами під час операції та забезпечує адекватний періопераційний діурез без додаткової стимуляції.

Перспективи подальших досліджень. Цілеспрямоване призначення рідини поліпшує результати лікування під час операцій високого ризику або в пацієнтів високого ризику. Визначення ефективності такої тактики, зокрема з використанням збалансованих розчинів, є перспективним у лапаротомній хірургії в пацієнтів з ожирінням.

Подяка

Розчини для дослідження частково надані компанією ББраун, ФРН.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Періопераційне лікування пацієнтів похилого та старечого віку» № держреєстрації 0117U006955 (2017–2022).

Конфлікт інтересів:

відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Воротинцев С. І., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії та анестезіології факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Воротынцев С. И., канд. мед. наук, доцент каф. хирургии и анестезиологии факультета последилового образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Vorotyntsev S. I., MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery and Anesthesiology of Postgraduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 17.05.2017

Після доопрацювання / Revised: 30.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 08.06.2018

Список літератури

- [1] Doherty M. Intraoperative fluids: how much is too much? / M. Doherty, D.J. Buggy // *British Journal of Anaesthesia*. – 2012. – Vol. 109. – Issue 1. – P. 69–79.
- [2] Miller T.E. Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) / T.E. Miller, A.M. Roche, M. Mythen // *Can J Anesth*. – 2015. – Vol. 62. – Issue 2. – P. 158–168.
- [3] Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve perioperative outcomes? / M.A. Chong, Y. Wang, N.M. Berbenetz, I. McConachie // *Eur J Anaesthesiol*. – 2018. – Vol. 35. – Issue 7. – P. 469–483.
- [4] Bennett V.A. Perioperative fluid management: From physiology to improving clinical outcomes / V.A. Bennett, M. Cecconi // *Indian J Anaesth*. – 2017. – Vol. 61. – Issue 8. – P. 614–21.
- [5] Hahn R.G. Adverse effects of crystalloid and colloid fluids / R.G. Hahn // *Anesthesiology Intensive Therapy*. – 2017. – Vol. 49. – Issue 4. – P. 303–308.
- [6] Ingrande J. Intraoperative fluid management and bariatric surgery / J. Ingrande, J.B. Brodsky // *Int Anesthesiol Clin*. – 2013. – Vol. 51. – Issue 3. – P. 80–9.
- [7] Effect of the volume of fluids administered on intraoperative oliguria in laparoscopic bariatric surgery: a randomized controlled trial / I. Matot, R. Paskaleva, L. Eid, et al. // *Arch Surg*. – 2012. – Vol. 147. – Issue 3. – P. 228–34.
- [8] Lemmens H.J.M. Estimating Blood Volume in Obese and Morbidly Obese Patients / H.J. Lemmens, D.P. Bernstein, J.B. Brodsky // *Obesity Surgery*. – 2006. – Vol. 16. – Issue 6. – P. 773–776.
- [9] Jain A.K. Stroke volume variation as a guide to fluid administration in morbidly obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery / A.K. Jain, A. Dutta // *Obes Surg*. – 2010. – Vol. 20. – Issue 6. – P. 709–15.
- [10] Nguyen N.T. The Physiologic Effects of Pneumoperitoneum in the Morbidly Obese / N.T. Nguyen, B.M. Wolfe // *Ann Surg*. – 2005. – Vol. 241. – Issue 2. – P. 219–226.
- [11] Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations / A. Thorell, A.D. McCormick, S. Awad, et al. // *World J Surg*. – 2016. – Vol. 40. – Issue 9. – P. 2065–83.
- [12] Intravenous balanced solutions: from physiology to clinical evidence. *Anesthesiology* / T. Langer, A. Santini, E. Scotti, et al. // *Intensive Therapy*. – 2015. – Vol. 47. – P. 78–88.
- [13] Choice of fluid in acute illness: what should be given? An international consensus / K. Raghunathan, P.T. Murray, W.S. Beattie, et al. // *British Journal of Anaesthesia*. – 2014. – Vol. 113. – Issue 5. – P. 772–83.
- [14] Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial / P. Young, M. Bailey, R. Beasley, et al. // *JAMA*. – 2015. – Vol. 314. – Issue 16. – P. 1701–10.
- [15] Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm / A. Feldheiser, V. Pavlova, T. Bonomo, et al. // *British Journal of Anaesthesia*. – 2013. – Vol. 110. – Issue 2. – P. 231–40.
- [16] De Baerdemaeker L.E.C. Pharmacokinetics in obese patients / L.E.C. De Baerdemaeker, E.P. Mortier, M.M.R.F. Struys // *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. – 2004. – Vol. 4. – Issue 5. – P. 152–155.
- [17] Bundgaard-Nielsen M. «Liberal» vs. «restrictive» perioperative fluid therapy – a critical assessment of the evidence / M. Bundgaard-Nielsen, N.H. Secher, H. Kehlet // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2009. – Vol. 53. – Issue 7. – P. 843–851.
- [18] Varadhan K.K. A meta-analysis of randomized controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right / K.K. Varadhan, D.N. Lobo // *Proc Nutr Soc*. – 2010. – Vol. 69. – Issue 4. – P. 488–498.

- [19] Prevention of rhabdomyolysis in bariatric surgery / E. J. E. de Menezes, P. V. dos Santos Filho, E. Azaro, et al. // *Obes Surg.* – 2005. – Vol. 15. – Issue 6. – P. 874–9.
- [20] Intra-operative fluid volume influences postoperative nausea and vomiting after laparoscopic gastric bypass surgery / R. Schuster, R. S. Alami, M. J. Curet, et al. // *Obes Surg.* – 2006. – Vol. 16. – Issue 7. – P. 848–51.
- [21] Domi R. Anesthetic challenges in the obese patient / R. Domi, H. Laho // *J Anesth.* – 2012. – Vol. 26. – Issue 5. – P. 758–765.
- [22] Role of intraoperative fluids on hospital length of stay in laparoscopic bariatric surgery: a retrospective study in 224 consecutive patients / V. E. Nossaman, W. S. Richardson 3rd, J. B. Wooldridge, B. D. Nossaman // *Surg Endosc.* – 2015. – Vol. 29. – Issue 10. – P. 2960–2969.
- [23] Reduction of the risk of rhabdomyolysis after bariatric surgery with lower fluid administration in the perioperative period: a cohort study / M. Matlok, P. Major, P. Malczak, et al. // *Pol Arch Med Wewn.* – 2016. – Vol. 126. – Issue 4. – P. 237–242.
- [24] Use of laparoscopy in general surgical operations at academic centers / N. T. Nguyen, B. Nguyen, A. Shih, et al. // *Surgery for Obesity and Related Diseases.* – 2013. – Vol. 9. – Issue 1. – P. 15–20.
- [17] Bundgaard-Nielsen, M., Secher, N. H., & Kehlet, H. (2009) «Liberal» vs. «restrictive» perioperative fluid therapy – a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 53(7), 843–851. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02029.x.
- [18] Varadhan, K. K., & Lobo, D. N. (2010) A meta-analysis of randomized controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc.* 69(4), 488–498. doi: 10.1017/S0029665110001734.
- [19] de Menezes, E. J. E., dos Santos, F. P. V., Azaro, E., Melo, C. A., Fahl, E., Batista, P. B. (2005) Prevention of rhabdomyolysis in bariatric surgery. *Obes Surg.* 15(6), 874–9. doi: 10.1381/0960892054222669.
- [20] Schuster, R., Alami, R. S., Curet, M. J., Paulraj, N., Morton, J. M., Brodsky, J. B., et al. (2006) Intra-operative fluid volume influences post-operative nausea and vomiting after laparoscopic gastric bypass surgery. *Obes Surg.*, 16(7), 848–51. doi: 10.1381/096089206777822197.
- [21] Domi, R., & Laho, H. (2012) Anesthetic challenges in the obese patient. *J Anesth.*, 26(5), 758–765. doi: 10.1007/s00540-012-1408-4.
- [22] Nossaman, V. E., Richardson, W. S. 3rd, Wooldridge, J. B., & Nossaman, B. D. (2015) Role of intraoperative fluids on hospital length of stay in laparoscopic bariatric surgery: a retrospective study in 224 consecutive patients. *Surg Endosc.*, 29(10), 2960–2969. doi: 10.1007/s00464-014-4029-1.
- [23] Matlok, M., Major, P., Malczak, P., Wysocki, M., Hynnekleiv, L., Nowak, M., et al. (2016) Reduction of the risk of rhabdomyolysis after bariatric surgery with lower fluid administration in the perioperative period: a cohort study. *Pol Arch Med Wewn.*, 126(4), 237–242. doi: 10.20452/pamw.3368.
- [24] Nguyen, N. T., Nguyen, B., Shih, A., Smith, B., & Hohmann, S. (2013) Use of laparoscopy in general surgical operations at academic centers. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 9(1), 15–20. doi: 10.1016/j.soard.2012.07.002.
- References**
- [1] Doherty, M., & Buggy, D. J. (2012) Intraoperative fluids: how much is too much? *British Journal of Anaesthesia*, 109(1), 69–79. doi: 10.1093/bja/aes171.
- [2] Miller, T. E., Roche, A. M., & Mythen, M. (2015) Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *Can J Anesth.* 62(2), 158–168. doi: 10.1007/s12630-014-0266-y.
- [3] Chong, M. A., Wang, Y., Berbenetz, N. M., & McConachie, I. (2018) Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes? *Eur J Anaesthesiol*, 35(7), 469–483. doi: 10.1097/EJA.0000000000000778.
- [4] Bennett, V. A., & Cecconi, M. (2017) Perioperative fluid management: From physiology to improving clinical outcomes. *Indian J Anaesth.*, 61(8), 614–21. doi: 10.4103/ija.IJA_456_17.
- [5] Hahn, R. G. (2017) Adverse effects of crystalloid and colloid fluids. *Anesthesiology Intensive Therapy*, 49(4), 303–308. doi: 10.5603/AIT.a2017.0045.
- [6] Ingrande, J., & Brodsky, J. B. (2013) Intraoperative fluid management and bariatric surgery. *Int Anesthesiol Clin.*, 51(3), 80–9. doi: 10.1097/AIA.0b013e3182960847.
- [7] Matot, I., Paskaleva, R., Eid, L., Cohen, K., Khalaileh, A., Elazary, R., & Keidaret, A. (2012) Effect of the volume of fluids administered on intra-operative oliguria in laparoscopic bariatric surgery: a randomized controlled trial. *Arch Surg.* 147(3), 228–34. doi: 10.1001/archsurg.2011.308.
- [8] Lemmens, H. J., Bernstein, D. P., & Brodsky, J. B. (2006) Estimating Blood Volume in Obese and Morbidly Obese Patients. *Obesity Surgery*, 16(6), 773–776. doi: 10.1381/096089206777346673.
- [9] Jain, A. K., & Dutta, A. (2010) Stroke volume variation as a guide to fluid administration in morbidly obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg.* 20(6), 709–15. doi: 10.1007/s11695-009-0070-x.
- [10] Nguyen, N. T., & Wolfe, B. M. (2005) The Physiologic Effects of Pneumoperitoneum in the Morbidly Obese. *Ann Surg.*, 241(2), 219–226. doi: 10.1097/01.sla.0000151791.93571.70.
- [11] Thorell, A., McCormick, A. D., Awad, S., Reynolds, N., Roulin, D., Demartines, N., et al. (2016) Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg.*, 40(9), 2065–83. doi: 10.1007/s00268-016-3492-3.
- [12] Langer, T., Santini, A., Scotti, E., Regenmortel, N. V., Malbrain, M. L., & Caironi, P. (2015) Intravenous balanced solutions: from physiology to clinical evidence. *Anesthesiology Intensive Therapy.*, 47, 78–88. doi: 10.5603/AIT.a2015.0079.
- [13] Raghunathan, K., Murray, P. T., Beattie, W. S., Lobo, D. N., Myburgh, J., Sladen, S., et al. (2014) Choice of fluid in acute illness: what should be given? An international consensus. *British Journal of Anaesthesia.*, 113(5), 772–83. doi: 10.1093/bja/aeu301.
- [14] Young, P., Bailey, M., Beasley, R., Henderson, S., Mackle, D., McArthur, C., et al. (2015) Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA.*, 314(16), 1701–10. doi: 10.1001/jama.2015.12334.
- [15] Feldheiser, A., Pavlova, V., Bonomo, T., Jones, A., Fotopoulou, C., Sehouli, J., et al. (2013) Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *British Journal of Anaesthesia.*, 110(2), 231–40. doi: 10.1093/bja/aes377.
- [16] De Baerdemaeker, L. E. C., Mortier, E. P., & Struys, M. M. R. F. (2004) MMRF. Pharmacokinetics in obese patients. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain.*, 4(5), 152–155. doi: 10.1093/bjaeaccp/mkh042.

Профілактика реактивації герпесвірусних інфекцій перед планованою вагітністю

В. С. Копча¹, І. В. Липковська², Н. Г. Шпікула³

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна, ²Одеський токсоплазмозний діагностичний кабінет, Україна, ³Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина», Україна

Мета роботи – оцінити серологічні та молекулярно-генетичні маркери реактивації хронічних цитомегаловірусної (CMV), герпетичної 1 (HSV1) та 2 (HSV2) типів інфекції, що можуть призвести до внутрішньоутробного ураження плода, а також запропонувати ефективну медикаментозну профілактику названих вроджених герпесвірусних інфекцій на етапі планування вагітності.

Матеріали та методи. Під час планування повторної вагітності обстежили 42 жінки, в яких через наявність серологічних і/або молекулярно-генетичних маркерів реактивації хронічних герпесвірусних інфекцій був високий ризик внутрішньоутробного ураження плода.

Результати. Оцінили вагомість клінічних і лабораторних ознак реактивації герпесвірусних інфекцій. Повторну появу у крові IgM до CMV можна розцінювати як ознаку загострення хронічної цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ). Однак абсолютне значення має виявлення генетичного матеріалу CMV у крові (метод ПЛР), але не у слині. Подібно можна трактувати повторну сероконверсію IgA та IgM до HSV1/2, а також виявлення ДНК HSV1 у крові чи ДНК HSV2 в уrogenітальному слизу. Високий рівень IgG до CMV, HSV1 і HSV2 не можна трактувати як ознаку реактивації відповідної хронічної герпесвірусної інфекції. Авідність anti-CMV IgG, anti-HSV2 IgG при хронічних герпесвірусних інфекціях також завжди залишається високою. У разі реактивації герпесвірусів наростання рівня відповідних IgG у 4 рази і більше під час дослідження в парних сироватках не відбувається. Жінкам із групи ризику на етапі планування вагітності доцільно здійснювати комплексну профілактику вроджених герпесвірусних інфекцій шляхом доповнення етіотропної терапії цитокіноподібним препаратом Алокін-альфа. На відміну від тільки базисного лікування, така комбінація у 100 % випадків дає змогу уникнути реактивації герпесвірусів (CMV, HSV1 і HSV2) під час вагітності.

Висновки. Для встановлення реактивації CMV варто орієнтуватися передусім на клінічні та лабораторні ознаки ЦМВІ: підвищення температури тіла, збільшення печінки, лейко- та моноцитоз, збільшення кількості лімфобластів, наростання активності аланін-, аспартатамінотрансферази та γ-глутамілтранспептидази. На відміну від інфекційного мононуклеозу, такі прояви не супроводжуються лімфаденопатією та тонзилітом. Визначальну роль у діагностиці реактивації хронічної HSV-інфекції відіграють клінічні прояви: типові везикулярні висипання на облямівці губ чи шкірі довкола них, афти на слизовій оболонці ротової порожнини тощо (орофациальний герпес), везикули на слизовій оболонці вульви, піхви, цервікального каналу (генітальний герпес) з локальним свербіжем, болючістю, відчуттям печіння і проявами загальної інтоксикації. Титр IgG до CMV, HSV1 і HSV2, наростання їх рівня в парних сироватках, а також авідність при хронічних герпесвірусних інфекціях не є надійними критеріями реактивації. Жінкам із групи ризику на етапі планування вагітності рекомендована комплексна профілактика вроджених герпесвірусних інфекцій за допомогою щоденного приймання валацикловіру по 0,5 г всередину двічі на день протягом 7–10 діб і 6 підшкірних ін'єкцій цитокіноподібного препарату Алокін-альфа в дозі 1 мг через день.

Ключові слова:

цитомегаловірусні інфекції, орофациальний герпес, генітальний герпес.

Запорізький

медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 529–537

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.4.135804

E-mail:

kopcha@ukr.net

Профилактика реактивации герпесвирусных инфекций перед планируемой беременностью

В. С. Копча, И. В. Липковская, Н. Г. Шпикула

Цель работы – оценить серологические и молекулярно-генетические маркеры реактивации хронических цитомегаловирусной (CMV), герпетической 1-го (HSV1) и 2-го (HSV2) типов инфекции, которые могут привести к внутриутробному поражению плода, а также предложить эффективную медикаментозную профилактику указанных врожденных герпесвирусных инфекций на этапе планирования беременности.

Материалы и методы. На этапе планирования повторной беременности обследованы 42 женщины, у которых из-за наличия серологических и/или молекулярно-генетических маркеров реактивации хронических герпесвирусных инфекций был высокий риск внутриутробного поражения плода.

Результаты. Оценили значение клинических и лабораторных признаков реактивации герпесвирусных инфекций. Повторное появление в крови IgM к CMV можно расценивать как признак обострения хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Однако абсолютное значение имеет обнаружение генетического материала CMV в крови (метод ПЦР), а не в слюне. Подобным образом можно трактовать и повторную сероконверсию IgA и IgM к HSV1/2, а также установление ДНК HSV1 в крови или ДНК HSV2 в уrogenитальной слизи. Высокий уровень IgG к CMV, HSV1 и HSV2 не является признаком реактивации соответствующей хронической герпесвирусной инфекции. Авидность anti-CMV IgG, anti-HSV2 IgG при хронических герпесвирусных инфекциях также всегда остается высокой. В случае реактивации герпесвирусов нарастание уровня соответствующих IgG в 4 раза и больше при исследовании в парных сыворотках не происходит. Женщинам из группы риска на этапе планирования беременности целесообразно осуществлять комплексную профилактику врожденных герпесвирусных инфекций путем дополнения этиотропной терапии цитокіноподібним препаратом Аллокін-альфа. В отличие от только базисного лечения, такая комбинация в 100 % случаев позволяет избежать реактивации герпесвирусов (CMV, HSV1 и HSV2) во время беременности.

Ключевые слова:

цитомегаловирусные инфекции, орофациальный герпес, генитальный герпес.

Запорожский

медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 529–537

Выводы. Для установления реактивации CMV стоит ориентироваться прежде всего на клинические и другие лабораторные признаки ЦМВИ: повышение температуры тела, увеличение печени, лейко- и моноцитоз, повышение количества лимфобластов, нарастание активности аланин-, аспартатаминотрансферазы и γ -глутамилтранспептидазы. В отличие от инфекционного мононуклеоза, такие проявления не сопровождаются лимфаденопатией и тонзиллитом. Определяющее значение для диагностики реактивации хронической HSV-инфекции имеют клинические проявления: типичная везикулярная сыпь на губах или коже вокруг них, афты на слизистой оболочке ротовой полости и др. (орофациальный герпес), везикулы на слизистой оболочке вульвы, влагалища, цервикального канала (генитальный герпес) с локальным зудом, болезненностью, ощущением жжения и проявлениями общей интоксикации. Титр IgG к CMV, HSV1 и HSV2, нарастание их уровня в парных сыворотках, а также их avidность при хронических герпесвирусных инфекциях – не надежные критерии реактивации. Женщинам из группы риска на этапе планирования беременности рекомендована комплексная профилактика врожденных герпесвирусных инфекций с помощью ежедневного приема валацикловира по 0,5 г внутрь 2 раза в день в течение 7–10 суток и 6 подкожных инъекций цитокноподобного препарата Аллокин-альфа в дозе 1 мг через день.

Key words:
cytomegalovirus
infections,
herpes labialis,
genital herpes.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (4), 529–537

Prophylaxis of herpetic infections reactivation before the planned pregnancy

V. S. Kopcha, I. V. Lipkovska, N. H. Shpikula

The aim of the work – to estimate serum and molecular-genetic markers of chronic CMV-, HSV1- and HSV2-infection reactivation, that can result in the prenatal pathology, and also to offer the effective medicamentous prophylaxis of these herpetic infections at the stage of pregnancy planning.

Materials and methods. 42 women with serum and/or molecular-genetic markers of chronic herpetic infections reactivation and a high risk of fetus damage were examined at the stage of repeated pregnancy planning.

Results. Significance of clinical and laboratory signs of chronic herpetic infection reactivation has been estimated. Repeated detection of IgM to CMV in blood can be interpreted as a sign of chronic CMV-infection exacerbation. However, an absolute value has CMV genetic material detection in blood (PCR method), but not in saliva. Repeated seroconversion of IgA and IgM to HSV1/2 and also HSV1 DNA in blood or HSV2 DNA in urogenital mucus detection can be interpreted in the same manner. High level of IgG to CMV, HSV1 and HSV2 do not indicate the corresponding chronic herpetic infection reactivation. Avidity of anti-CMV IgG, anti-HSV2 IgG at chronic herpetic infections also is always high. An increase in IgG corresponding levels in 4 times and more in paired serum samples does not occur in the case of herpetic infection reactivation. Complex prevention of congenital herpetic infections targeting women from the risk group should be taken at the stage of pregnancy planning by adding a cytokine-like preparation "Allokin-alpha" to the etiotropic therapy. In contrast to basic treatment only, such combination allows to avoid herpetic infections reactivation (CMV, HSV1 and HSV2) during pregnancy in 100 % of cases.

Conclusions. For detection of CMV reactivation the focus should be primarily on the clinical and other laboratory signs of CMV-infection: temperature rise, liver enlargement, leukocytosis and monocytosis, increase in lymphoblasts number, increase in activity of alanin-, aspartataminotransferase and γ -glutamyltranspeptidase. As distinct from infectious mononucleosis, there are no lymphadenopathy and tonsillitis. Typical lip or perioral vesicular exanthema, aphthae on the mucous membrane of oral cavity and so on (orofacial herpes), vesicular rash on the mucous membrane of vulva, vagina, and cervix uteri (genital herpes) with a local itch, tenderness, burning sensation and general intoxication manifestations are of key importance clinical signs for reactivation of chronic HSV infection diagnostics. Titer of IgG to CMV, HSV1 and HSV2, increase in their level in paired serum samples and also their avidity in chronic herpetic infections are no reliable criteria for reactivation. The women from the risk group at the stage of pregnancy planning are advised to prevent the congenital herpetic infection by means of complex valaciclovir intake 0.5 g 2 times daily for 7–10 days and 6 hypodermic injections of "Allokin-alpha" in a dose of 1 mg on alternate day.

Як відомо, інфекційні агенти TORCH-комплексу вкрай несприятливо впливають на перебіг вагітності, розвиток ембріону та плода, стан здоров'я матері й дитини, продовження репродуктивної функції жінки.

Згідно зі статистикою Міністерства охорони здоров'я, смертність дітей, зумовлена генералізованими внутрішньоутробними інфекціями, становить 18–20 % – майже 70 із 350 випадків за рік [1]. Доведено, що у структурі смертності новонароджених інфекційна патологія досягає 65–70 %, тобто є однією з основних причин смерті дітей першого місяця життя. Високий відсоток летальності новонароджених підтверджує виняткову важливість своєчасної діагностики й адекватного лікування перинатальних інфекцій. Серед дітей, які залишилися живими, інвалідність розвивається майже у 50 % випадків [2].

У понад 50 % дітей із вродженими вадами розвитку виявляється реактивація цитомегаловірусної, герпетичної 1 та 2 типів, парвовірусної інфекції В19 і токсоплазмозу з їх морфологічними маркерами [3].

У половини новонароджених дітей України, які

оперовані з приводу вроджених вад серця, у тканинних біоптатах серцевих м'язів виявляли ДНК герпесвірусів. Це підтверджує їхнє значення в розвитку внутрішньоутробних порушень органогенезу. Зростання рівня цієї патології зумовлене зниженням імунітету жінок унаслідок негативних змін екологічного стану, стресогенних факторів у побуті та на роботі, погіршенням харчування, зниженням якості організації медичної допомоги цій групі жінок [4].

Перинатальне інфікування відбувається різними шляхами: трансплацентарно, висхідним шляхом (трансцервікально), при проходженні дитини через інфіковані пологові шляхи та через материнське молоко.

Головні критерії ризику розвитку внутрішньоутробної інфекції, що асоціюється з герпесвірусами: перенесений інфекційний мононуклеоз, гепатит, гепатоспленомегалія, загроза переривання вагітності, затримка розвитку плода, хронічна плацентарна недостатність, багатоводдя, кальцинати плаценти, наявність ДНК простого вірусу герпесу (HSV) у крові, специфічних IgM, IgA,

носіїство мутантів алелей генів імунної відповіді. Вірус Епштейна-Барр (EBV) підтверджений у 39,3 % дітей із гідроцефалією, що прогресує. У кожного другого з них встановлені вірусно-вірусні, вірусно-паразитарні асоціації (цитомегаловірус (CMV)+HSV, CMV+*T. gondii*, EBV+*Parvovirus* тощо). Ризик народження дітей у тяжкому стані в 5 разів збільшується при обтяженому акушерсько-гінекологічному анамнезі та інфікуванні в третьому триместрі вагітності [5].

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) найчастіше перебігає латентно, тому вірус може тривалий час виділятися від хворої людини в довкілля. Велика скупченість і тісні контакти між дітьми, що бувають у дитячих садках, яслах, призводять до швидкого поширення збудника в дитячому колективі. При розвитку імундепресивних станів (унаслідок інфекційних захворювань, ВІЛ-інфекції, вживання кортикостероїдів, цитостатиків) ЦМВІ може переходити з латентної у клінічно маніфестну форму. Наявність кількох генетично варіабельних штамів вірусу є причиною суперінфекцій новими штамми протягом життя, що створює постійний ризик для вагітної.

Частота ЦМВІ залежить від регіону, віку, соціально-культурного рівня населення. Інфікованість дітей до 5 років становить 40–50 %, дошкільного віку – 25–80 %. У країнах, що розвиваються, інфікованість населення віком до 18 років досягає 99 %. У розвинутих країнах ця цифра становить 50 %. Пік первинного інфікування припадає на третій рік життя та в період статевого дозрівання.

Ризик первинного інфікування в жінок репродуктивного віку становить майже 45 % у країнах із високим соціально-економічним статусом, 15 % – із низьким. Щорічно від 2 % до 6 % жінок інфікуються CMV, інфікованість вагітних у середньому досягає 70 % [6].

Перинатальна ЦМВІ є результатом контакту дитини з контамінованими цервікальними виділеннями під час пологів, грудним молоком, препаратами крові. На відміну від вродженої ЦМВІ, ознаки перинатальної інфекції розвиваються через 2 і більше (85 %) тижнів після пологів. Немовлята, які мають материнські специфічні імунoglobуліни проти CMV, або не інфікуються, або хвороба у них перебігає в латентній формі. У недоношених дітей із відсутністю антитіл до CMV контакт із вірусом майже завжди призводить до розвитку тяжких форм недуги. При набутті ЦМВІ в старших дітей енцефаліт майже не розвивається [6].

ЦМВІ відрізняється від інших внутрішньоутробних інфекцій тим, що вона може передаватися від матері до плода, навіть якщо мати була інфікована багато місяців і років тому.

Поширеність інфекції, що зумовлена HSV, згідно зі звітами ВООЗ, майже тотальна. Так, 98–99 % дорослих інфіковані HSV першого типу (HSV1), 73–75 % – другого типу (HSV2). Серед вірусної патології HSV-індукована посідає друге місце (після грипу) за показниками захворюваності та як причина смерті [4].

Найбільш відомими у клінічній практиці різновидами герпес-вірусної інфекції є орорфціальний герпес (частіше спричинений HSV1) та генітальний герпес (як правило, зумовлений HSV2). У США, наприклад, щороку реєструють щонайменше 720 тис. хворих тільки на генітальну форму (встановлено серопозитивність

у 30 млн жителів і 20–30 % вагітних). В Європі серед захворювань, що передаються статевим шляхом, цей варіант інфекції посідає друге місце після трихомоніазу. Не менше ніж 10 % жінок і 15 % чоловіків страждають на герпетичні ураження статевих систем [7].

Неонатальна герпес-вірусна інфекція (1 випадок на 5 тис. пологів, або 0,02 %) проявляється у клінічних формах: ураження шкіри та слизових оболонок (45 %), енцефаліт (35 %), дисемінована форма (25 %) – водночас у процес залучаються печінка, легені, шкіра, надниркові залози (смертність – понад 90 % випадків) [7].

Частота перинатальної герпесвірусної інфекції становить, за різними даними, від 2,5 % до 5,0 % [4]. Найнебезпечнішим є інфікування плода в I триместрі вагітності, у період ембріо- та плацентогенезу, коли відбувається диференціювання та починається формування органів і систем плода.

Труднощі в діагностиці ймовірного інфікування плода пов'язані зі складністю та різноманітністю лабораторної діагностики неуточної цитомегаловірусної (anti-CMV IgM + anti-CMV IgG + anti-CMV IgG авідність + ПЛР) і герпетичної інфекцій (anti-HSV IgM + anti-HSV IgG + anti-HSV IgG авідність + ПЛР) [7]. Невідомо, як правильно оцінювати високий антитілогенез IgG у крові вагітних до CMV і HSV1/2 у жінок із різною авідністю антитіл класу IgG до CMV і HSV. Якщо у протоколах Російської Федерації з діагностики та профілактики внутрішньоутробних інфекцій у дітей зазначають 50 % ризик інфікування новонароджених при появі в матері антитіл класу M у поєднанні з низькою авідністю антитіл класу G до цитомегаловірусу, то у протоколах з акушерства та гінекології з тематики «Перинатальні інфекції» МОЗ України таку групу пацієнток взагалі не вирізняють.

Мета роботи

Оцінити серологічні й молекулярно-генетичні маркери реактивації хронічних CMV-, HSV1- і HSV2-інфекцій, що можуть призвести до внутрішньоутробного ураження плода, а також запропонувати ефективну медикаментозну профілактику відзначених вроджених герпесвірусних інфекцій на етапі планування вагітності.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 42 жінки, в яких через наявність серологічних і/або молекулярно-генетичних маркерів реактивації хронічних герпесвірусних інфекцій був високий ризик внутрішньоутробного ураження плода. Пацієнток обстежили на етапі планування повторної вагітності. Середній вік жінок становив $22,3 \pm 4,5$ року.

Кінцевий діагноз цитомегаловірусна інфекція, HSV1-інфекція, HSV2-інфекція та їх поєднання встановлювали на підставі даних епідеміологічного анамнезу, наявності клінічних симптомів, загальноклінічних досліджень, спеціальних інструментальних методів (ультразвукове дослідження) і розгорнутої серологічної діагностики (виявлення антитіл класу M, G до CMV і HSV2, антитіл класу A, M, G до HSV1 методом ІФА, визначення індексу авідності антитіл класу IgG до досліджуваних герпесвірусів), а також ПЛР-діагностики слини, слизу шийки матки (при HSV2-інфекції) та крові.

Таблиця 1. Частота виявлення маркерів герпетичних інфекцій у жінок до лікування (n = 42)

Показник	Кількість пацієнток	
	абс. число	%
Anti-CMV IgM	7	16,7
Anti-CMV IgG	30	71,4
з них у межах референтного рівня	18	42,8
понад референтний рівень	12	28,6
4-разове наростання рівня anti-CMV IgG у парних сироватках	0	0,0
Висока авідність anti-CMV IgG	30	71,4
ДНК CMV у:		
слинні	5	11,9
крові	3	7,1
Anti-HSV1/2 IgA	4	9,5
Anti-HSV1 IgM	18	42,8
Anti-HSV1 IgG:	38	90,5
з них у межах референтного рівня	21	50,0
понад референтний рівень	17	40,5
ДНК HSV1 у:		
слинні	18	42,8
крові	5	11,9
ДНК HSV2 у:		
слинні	1	2,4
крові	0	0,0
Anti-HSV2 IgM	9	21,4
Anti-HSV2 IgG:	16	38,1
з них у межах референтного рівня	9	21,4
понад референтний рівень	7	16,7
4-разове наростання рівня anti-HSV IgG у парних сироватках	0	0,0
Висока авідність anti-HSV2 IgG	16	38,1
ДНК HSV2 в:		
урогенітальному слизу	9	21,4
крові	0	0,0

З даних акушерсько-гінекологічного анамнезу встановили: синдром втрати плода в попередніх вагітностях – 6 (14,3 %) жінок, передчасні пологи – 4 (9,5 %), аномалії розвитку дітей та їх загибель до 1 року – у 5 (11,9 %). В усіх випадках гістологічне дослідження плода чи мертвої дитини дало можливість діагностувати вроджену ЦМВІ (2 випадки – 13,3 %), HSV-інфекцію (3 випадки – 20,0 %) та їх комбінацію (10 випадків – 66,7 %).

Для профілактики реактивації герпесвірусних інфекцій перед планованою наступною вагітністю 20 жінкам (основна група) рекомендували відкласти дату зачаття на 2–3 місяці та на тлі базисної терапії (щоденне приймання валацикловіру по 0,5 г всередину двічі на день протягом 7–10 діб) додатково призначали 6 підшкірних ін'єкцій Алокіну-альфа в дозі 1 мг через день. Контрольна група – 22 жінки, які отримували тільки базисне лікування. Усі групи репрезентативні за віком і показниками TORCH-комплексу. Пацієнтки обох груп підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для статистичної вірогідності всі дослідження виконали на однотипних тест-системах мережі лабораторій Сінево.

Математичне опрацювання результатів виконали за допомогою програмного комплексу Statistica 6.0 із використанням методу варіаційної статистики з визначенням

вірогідності за допомогою критерію Стюдента, а при кількості спостережень менше ніж 20 застосовували непараметричний метод Вілкоксона для незалежних сукупностей. Для опису вибіркового нормального розподілу ознак розраховували середнє арифметичне (M) і стандартне відхилення (m).

Результати та їх обговорення

Клініко-лабораторні прояви ймовірної маніфестної форми цитомегаловірусної інфекції виявили в 4 (9,5 %) жінок. У них підвищувалась температура тіла, збільшувалася печінка, що супроводжувалося лейко- та моноцитозом, підвищенням кількості лімфобластів, наростанням активності аланін-, аспартатамінотрансферази та γ-глутамілтранспептидази). Такі прояви нагадували інфекційний мононуклеоз, однак, на відміну від нього, перебігали без лімфаденопатії та тонзиліту.

Водночас, як наведено в таблиці 1, відносні серологічні ознаки реактивації хронічної ЦМВІ (наявність гострофазових імуноглобулінів) були у 7 (16,7 %) із 42 обстежених. Протицитомегаловірусні IgG виявили у 30 (71,4 %) пацієнток, у 12 (28,6 %) з них титр суттєво перевищував референтне значення. Очевидно, що ізольовано високий титр anti-CMV IgG не можна трактувати як ознаку реактивації хронічної ЦМВІ, оскільки їхній рівень не показує активність процесу, а свідчить тільки про наявність імунної пам'яті організму до вірусу. У зв'язку з цим можна очікувати суттєве (мінімум чотириразове) наростання рівня антитіл під час дослідження в парних сироватках, взятих з інтервалом 7–10 діб. Цей симптом зазвичай свідчить про свіже інфікування або реактивацію хронічної інфекції. Цю ознаку не встановили в жодному випадку.

Виявлення генетичного матеріалу CMV у крові (метод ПЛР) можна вважати абсолютною ознакою активації ЦМВІ, адже вказує на вірусемію. Однак така знахідка була не частою – у 3 (7,1 %) осіб. Наявність ДНК CMV у слині (5 випадків – 11,9 %) не обов'язково асоціюється з реактивацією ЦМВІ, оскільки свідчить радше про хронічну персистенцію вірусу у слинних залозах.

Відомо, що в майже 90 % інфікованих дорослих ЦМВІ перебігає в латентній локалізованій формі з персистенцією вірусу у слинних залозах. Решта випадків мають гострий перебіг із підвищенням температури тіла, збільшенням і болючістю печінки, які супроводжуються збільшенням кількості мононуклеарів, що нагадує інфекційний мононуклеоз, але перебігає без лімфаденопатії та тонзиліту. Генералізована інфекція в дорослих з ураженням легень, печінки буває рідко, спостерігається при імунодефіциті як опортуністична інфекція, наприклад, на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Із ЦМВІ пов'язують до 30 % гепатитів нез'ясованої етіології.

У відповідь на інфікування вірусом імунна система реагує виробленням специфічних антитіл. При первинному інфікуванні спочатку синтезується велика кількість IgM, які визначаються у крові через 1–2 тижні після проникнення вірусу в організм, досягаючи максимуму на 4–6 тижні. Після цього титр знижується в період від кількох тижнів до 6 місяців і потім не визначається. IgG починають визначати у крові через 2–3 тижні після інфікування, титри наростають протягом кількох тижнів і

за відсутності рецидивів знижуються, але залишаються у крові у позитивних титрах протягом усього життя при латентному перебігу. Реактивація інфекції призводить до збільшення титру IgG, також може підвищуватися титр IgM, але у меншому титрі, ніж при первинному інфікуванні. Наростання титрів спостерігають уже через 7–14 діб після початку загострення хвороби. Вторинне інфікування іншим серотипом вірусу вирізняється суттєвим зниженням вірулентності патогену в 15–250 разів, унаслідок чого клінічні прояви стерті, а рівень антитіл у сироватці крові може вірогідно не змінитись.

Ризик внутрішньоутробного інфікування та особливості ураження плода залежать від наявності антитіл у матері та терміну вагітності. При первинному інфікуванні серонегативної вагітної ризик передачі вірусу до плода високий і становить 30–50 %, мало залежить від терміну вагітності, але знижується з віком матері. У вагітних після 20 років ризик передачі вірусу втричі менший, ніж у молодших жінок. Материнські IgG до CMV не забезпечують повного захисту плода, однак навіть при реактивації хронічної інфекції ризик трансплацентарного проникнення вірусу зазвичай не перевищує 1 % (за різними джерелами фахової літератури, до 8 %). Навіть якщо інфікування плода відбулося, дитина здебільшого народжується без проявів специфічної патології (латентна інфекція). Однак 5–17 % інфікованих дітей можуть мати віддалені наслідки ЦМВІ (порушення слуху, неврологічні розлади). Загалом інфікованість новонароджених становить 0,5–2,5 %, а частота клінічних проявів у них не перевищує 0,1–0,5 %.

Активна форма рецидивної герпесвірусної інфекції проявлялася типовими везикулярними висипаннями на облямовці губ чи шкірі довкола них, афтами на слизовій оболонці ротової порожнини тощо (орофациальний герпес, 15 жінок), на слизовій оболонці вульви, піхви, цервікального каналу (генітальний герпес, 6 пацієнток), що супроводжувалися локальним свербіжем, болючістю та відчуттям печіння, нерідко проявами загальної інтоксикації.

Непрямі методи діагностики інфекцій, спричинених вірусами простого герпесу, наведені в *таблиці 1*. Так, тільки в 4 (9,5 %) жінок виявили IgA до HSV1/2. Інші гострофазові IgM до HSV1 і HSV2 були у 18 (42,8 %) і 9 (21,4 %) пацієнток відповідно. Як і при ЦМВІ, названі ймовірні серологічні ознаки реактивації герпетичної інфекції виявляли частіше, ніж клінічні симптоми. Вважаємо, що цей вид антитіл може бути надійним маркером гострої стадії інфекційного процесу, особливо у разі наростання рівня IgM під час дослідження парних сироваток. Однак наявність таких імунoglobulinів не може вказувати на реактивацію хронічного процесу. За даними фахової літератури, лише у 56 % пацієнтів з активною формою рецидивної герпесвірусної інфекції підвищується вміст IgM, у них часто фіксують зниження, а не підвищення концентрації IgG, продукція IgA у 54 % різко зменшена (можливо, HSV гальмує послідовне перемикання антитілопродукції з IgM на IgG) [7]. Тому особливу увагу слід звертати передусім на типові клінічні симптоми, що завжди свідчать про загострення хронічної герпетичної інфекції.

Anti-HSV1 IgG виявляли найчастіше – у 38 (90,5 %), а IgG до HSV2 – у 9 (21,4 %) жінок, що не суперечить

даним фахової літератури, адже абсолютна більшість дорослих людей інфікована герпесвірусами. Тому одностороннє визначення цих антитіл не має клінічного значення. Але й кількарізного наростання рівня anti-HSV IgG у парних сироватках пацієнток, яких досліджували, не встановили.

Варто звернути увагу, що авідність відповідних протигерпетичних IgG в усіх випадках була високою. Попри те, що низький індекс авідності є надійним показником свіжого інфікування, він не показує загострення хронічної інфекції.

Молекулярний метод діагностики герпесвірусної інфекції дав змогу виявити ДНК HSV1 у слині 18 (42,8 %) жінок, що, подібно до ЦМВІ, не обов'язково вказує на реактивацію процесу. У слині 1 (2,4 %) пацієнтки був HSV2, що також не є рідкістю, оскільки лабільний і генітальний герпес можуть зумовлювати обидва HSV. Виявлення генетичного матеріалу HSV1 у крові 5 (11,9 %) осіб слід інтерпретувати як ознаку активної інфекції. Потенційну небезпеку висхідного поширення збудника може становити HSV2, наявність якого в урогенітальному слизу підтверджена у 9 (21,4 %) осіб.

Наступний етап роботи – пошук ефективної медикаментозної профілактики вроджених герпесвірусних інфекцій під час планування вагітності. Для цього всіх жінок поділили на 2 групи: 20 представниць основної групи на тлі базисної терапії (щоденне приймання валацикловіру по 0,5 г всередину двічі на день протягом 7–10 діб) додатково отримували 6 підшкірних ін'єкцій Алокіну-альфа в дозі 1 мг через день; 22 жінки контрольної групи отримували тільки базисне лікування. У зв'язку з можливою реактивацією герпесвірусних інфекцій усім пацієнткам рекомендували відкласти дату зачаття на 2–3 міс. Ці групи зіставні за віком і показниками TORCH-комплексу. Відстежували перебіг наступної вагітності в кожній жінки, а також стан дитини під час народження.

У жодної представниці основної групи не виникали ознаки клінічного рецидиву досліджуваних герпесвірусних інфекцій під час наступної вагітності. Пізніше кожна така жінка народила здорову доношену дитину.

У *таблиці 2* наведено показники герпетичних інфекцій у пацієнток порівнюваних груп до та після лікування. Встановили, що гострофазові антитіли до CMV, HSV1 і HSV2 у представниць основної групи після апробованого лікування (хіміопротекції) не було.

Попри відсутність статистичної відмінності порівнюваних груп, що може бути спричинено недостатньою кількістю спостережень, в 1 жінки контрольної групи (традиційна терапія без імунотропних препаратів) після I триместру наступної планованої вагітності виявили IgM до CMV, у 2 – IgM до HSV1, ще в 1 – IgM до HSV2. Очевидно, що цей маркер є небезпечним передусім з огляду на можливу реактивацію герпетичної інфекції, яка може зумовити ураження плода.

Частота виявлення IgG до всіх досліджуваних вірусів залишалася стабільною в кожній групі, хоча після I триместру вагітності їх титр закономірно перевищував референтний рівень у більшості осіб. Це явище можна пояснити фізіологічною реакцією, спрямованою на посилення імунореактивності матері проти потенційних патогенів для плода.

Таблиця 2. Частота виявлення маркерів герпетичних інфекцій у жінок до та після різних методів лікування (n = 42)

Показник	Група пацієнток							
	основна, n = 20				контрольна, n = 22			
	до лікування		після I триместру вагітності		до лікування		після I триместру вагітності	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Anti-CMV IgM	3	15,0 ± 8,0	0	0,0 ± 0,0	4	18,2 ± 8,2	1	4,5 ± 4,4
Anti-CMV IgG:	14	70,0 ± 10,2	14	70,0 ± 10,2	16	72,7 ± 9,5	16	72,7 ± 9,5
з них у межах референтного рівня	8	40,0 ± 11,0	2	10,0 ± 6,7	10	45,4 ± 10,6	3	13,6 ± 7,3
вище референтного рівня	6	30,0 ± 10,2	12	60,0 ± 11,0	6	27,3 ± 9,5	13	59,1 ± 10,5
ДНК CMV у:								
слині	2	10,0 ± 6,7	2	10,0 ± 6,7	3	13,6 ± 7,3	3	13,6 ± 7,3
крові	1	5,0 ± 4,9	0	0,0 ± 0,0	2	9,1 ± 6,1	0	0,0 ± 0,0
Anti-HSV1/2 IgA	2	10,0 ± 6,7	0	0,0 ± 0,0	2	9,1 ± 6,1	0	0,0 ± 0,0
Anti-HSV1 IgM	8	40,0 ± 11,0	0	0,0 ± 0,0	10	45,4 ± 10,6	2	9,1 ± 6,1
Anti-HSV1 IgG:	18	90,0 ± 6,7	18	90,0 ± 6,7	20	90,9 ± 6,1	20	90,9 ± 6,1
з них у межах референтного рівня	10	50,0 ± 11,2	3	15,0 ± 8,0	11	50,0 ± 10,7	3	13,6 ± 7,3
вище референтного рівня	8	40,0 ± 11,0	15	75,0 ± 9,7	9	40,9 ± 10,5	17	77,3 ± 8,9
ДНК HSV1 у:								
слині	9	45,0 ± 11,1	7	35,0 ± 10,7	9	40,9 ± 10,5	10	45,4 ± 10,6
крові	2	10,0 ± 6,7	0	0,0 ± 0,0	3	13,6 ± 7,3	0	0,0 ± 0,0
Anti-HSV2 IgM	4	20,0 ± 8,9	0	0,0 ± 0,0	5	22,7 ± 8,9	1	4,5 ± 4,4
Anti-HSV2 IgG:	8	40,0 ± 11,0	8	40,0 ± 11,0	8	36,4 ± 10,3	8	36,4 ± 10,3
з них у межах референтного рівня	4	20,0 ± 8,9	1	5,0 ± 4,9	5	22,7 ± 8,9	2	9,1 ± 6,1
вище референтного рівня	4	20,0 ± 8,9	7	35,0 ± 10,7	3	13,6 ± 7,3	6	27,3 ± 9,5
ДНК HSV2 в урогенітальному слизу	4	20,0 ± 8,9	0	0,0 ± 0,0	5	22,7 ± 8,9	1	4,5 ± 4,4

Метод ПЛР дав змогу підтвердити наявність генетичного матеріалу CMV і HSV1 у слині тих самих жінок до та після лікування, що вказує на хронічну персистенцію вірусу у слинних залозах, яка не становить особливої небезпеки, адже вірусемії CMV і HSV1 не було у жодному випадку. Тільки в 1 пацієнтки контрольної групи, незважаючи на попередню противірусну терапію, під час вагітності виявили ДНК HSV2 в урогенітальному слизу, а це загрожувало трансцервікальним поширенням цього вірусу з наступним його проникненням через плодові оболонки.

Усі 20 жінок основної групи, які на етапі планування вагітності на тлі загальноприйнятої базисної терапії (хіміопрофілактики) герпесвірусних інфекцій додатково отримували Алокін-альфа, народили здорових доношених дітей.

У 2 пацієнток контрольної групи, лікування яких не передбачало апробований препарат, вагітність перебігала з ускладненнями. В однієї жінки вагітність закінчилася передчасними пологам на 26–27 тижні та антенатальною загибеллю плода, в іншої – народженням недоношеної дитини (32 тижні вагітності), яка через 1 міс. 28 дб померла від внутрішньошлункового нетравматичного крововиливу у шлуночок головного мозку. В обох випадках патанатомічно як фоновий стан діагностували внутрішньоутробну герпесвірусну та цитомегаловірусну інфекції.

Наводимо клінічне спостереження.

Жінка Г.С., 28 років, 2 роки тому в терміні 15–16 тижнів першої вагітності стався самовільний викидень.

Під час взяття на облік у терміні 6–8 тижнів вагітності на підставі наявності згрупованих везикул на малих і великих статевих губах, а також на шкірі перианальної ділянки, що супроводжувалися свербінням, почервонінням і набряком тканин, клінічно діагностували рецидивний генітальний герпес.

За результатами ІФА відразу після першого триместру вагітності встановили:

IgM до CMV 0,51 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);

IgG до CMV 19,6 AI (референтне значення >1,1 AI – позитивний результат);

Авідність IgG до CMV 84 % (референтне значення >60 % – висока);

IgM до HSV 1 типу 0,46 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);

IgG до HSV 1 типу 4,24 R (референтне значення >1,1 R – позитивний результат);

IgM до HSV 2 типу 2,33 R (референтне значення >1,1 R – позитивний результат);

IgG до HSV 2 типу 16,8 R (референтне значення <0,9 R – негативний результат);

IgA до HSV1/2 типу 2,25 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);

Авідність IgG до HSV 2 типу 82 % (референтне значення ≥50 % – висока);

ДНК HSV2 в урогенітальному слизу виявлено;

IgM до *Toxoplasma gondii* 0,64 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);

IgG до *Toxoplasma gondii* 78,8 IU/ml (референтне значення >12,0 IU/ml – позитивний результат);

IgM до вірусу краснухи 0,34 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);

IgG до вірусу краснухи 45,68 IE/мл (референтне значення >10 IE/мл – позитивний результат);

IgA до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;

IgM до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;

IgG до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;

IgA до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;

IgG до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;

IgA до *Mycoplasma hominis* не виявлено;

IgG до *Mycoplasma hominis* не виявлено.

Отже, клінічна діагностика рецидивного генітального герпесу підтверджена лабораторно – виявленням IgM, IgG до HSV 2 типу при високій авідності відповідних IgG, а також наявністю ДНК HSV2 в уrogenітальному слизу. Цілком імовірно, що це захворювання матері зумовило ураження плода та викидень.

Після цього інциденту дворазово лікувалася у зв'язку з рецидивами генітального герпесу. Отримувала валацикловір по 0,5 г всередину двічі на день протягом 7–10 діб.

Згодом жінка звернулася до гінеколога для підготовки до наступної запланованої вагітності й була обстежена на наявність TORCH-комплексу.

IgM до CMV 0,62 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);

IgG до CMV 24,3 AI (референтне значення >1,1 AI – позитивний результат);

Авідність IgG до CMV 90 % (референтне значення >60 % – висока);

IgM до HSV 1 типу 0,58 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);

IgG до HSV 1 типу 6,30 R (референтне значення <0,9 R – негативний результат);

IgM до HSV 2 типу 0,26 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);

IgG до HSV 2 типу 4,24 R (референтне значення >1,1 R – позитивний результат);

IgA до HSV1/2 типу 0,39 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);

Авідність IgG до HSV 2 типу 87 % (референтне значення ≥50 % – висока);

IgM до *Toxoplasma gondii* 0,72 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);

IgG до *Toxoplasma gondii* 43,5 IU/ml (референтне значення >12,0 IU/ml – позитивний результат);

IgM до вірусу краснухи 0,34 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);

IgG до вірусу краснухи 39,93 IE/мл (референтне значення >10 IE/мл – позитивний результат);

IgA до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;

IgM до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;

IgG до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;

IgA до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;

IgG до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;

IgA до *Mycoplasma hominis* не виявлено;

IgG до *Mycoplasma hominis* не виявлено.

Попри те, що клінічних проявів генітального герпесу на момент огляду не було, враховуючи анамнестичні дані, жінку зараховано до групи ризику щодо герпетичних інфекцій, у зв'язку з чим вона профілактично отримувала черговий курс лікування валацикловіром.

Незважаючи на таке лікування, в першому триместрі наступної вагітності був епізод генітального герпесу з характерними клінічними проявами. У терміні 26–27 тижнів почалася пологова діяльність.

Діагноз клінічний

Пологи II передчасні на 26–27 тижні вагітності. Сідничне передлежання плода. Неспроможність післяопераційного рубця на матці. Антенатальна загибель плода.

Патологоанатомічний діагноз

Основне захворювання. Антенатальна асфіксія плода: численні цяткові крововиливи у слизові та се-

розні оболонки, рідка кров у камерах серця та просвіті великих судин, виражене загальне венозне повнокров'я внутрішніх органів.

Ускладнення основного захворювання. Виражені розлади мікроциркуляції у внутрішніх органах. Геморагічна інфільтрація мозкового шару обох надниркових залоз. Крововиливи в паренхіму легень, нирок. Перивазальний, перичелюлярний набряк головного мозку. Численні екстравазальні крововиливи в головному мозку.

Супутні захворювання. Внутрішньоутробна інфекція – герпесвірусна й цитомегаловірусна: двобічна вогнищева десквамативна пневмонія, вогнищевий паренхіматозно-інтерстиціальний міокардит, вогнищевий енцефаліт, наявність клітин з гіперхромними внутрішньоядерними включеннями та цитомегалія у внутрішніх органах. Акцидентальна інволюція тимуса II ст. Недоношеність.

Клініко-патологоанатомічний епікриз

На підставі зіставлення клінічних і патологоанатомічних даних зроблено висновок, що у мертворожденного породіллі С., народженого у II передчасних пологах у 26–27 тижнів вагітності, виявили внутрішньоутробну асфіксію, що зумовлена недостатністю плаценти. Морфологічними проявами дисфункції плаценти були поширені дистрофічні та дегенеративні зміни, розлади гемодинаміки, явища запалення в посліді. Смерть плода настала антенатально. Певну роль у танатогенезі відіграли супутні захворювання: внутрішньоутробна мікст-інфекція (герпесвірусна і цитомегаловірусна), акцидентальна інволюція тимуса.

Отже, додаткове застосування препарату Алокін-альфа у комплексній профілактиці вроджених герпесвірусних інфекцій у кожної жінки з відповідної групи ризику забезпечувало відсутність реактивації герпесвірусів під час вагітності, що зумовлювало 100 % клініко-лабораторний ефект порівняно з валацикловіром, який призначали в контрольній групі.

Раніше вважали, що імунна система не здатна впливати на вірус, що перебуває всередині нейрона, але останнім часом формується так звана теорія потрійної взаємодії: вірус – нейрон – імунна система. Доведено збільшення кількості CD8⁺ Т-лімфоцитів навколо тіл нейронів і посилення вироблення цитокінів CCL5 (представник ІЛ-8), інтерферон-γ і фактор некрозу пухлин. Інтерферон-γ – найважливіший фактор, що гальмує реплікацію α-герпесвірусів на рівні нейрона через пригнічення надраних вірусних протеїнів [8].

Як відомо, антивірусна дія індукторів інтерферону реалізується через механізми активації ними цитокінів, що пригнічуються при вірусному інфікуванні. Вважають, що здатність «забороняти відключення» цитокінів при вірусних інфекціях може стати методом відбору нових антивірусних препаратів.

Першим представником цієї унікальної групи проти-вірусних препаратів є препарат Алокін-альфа, в основу створення якого покладена тисячоліттями відшліфована комахами здатність алоферонів (олігопептиди імунної системи комах) «забороняти відключення» цитокінів [9].

Отже, реакції цитокінового ряду безпосередньо пов'язані з протівірусними ефектами цитокінів. Вони можуть реалізуватися на рівні інфікованих клітин і/або активувати неспецифічний клітинний імунітет, при цьому

кінцевим етапом реакції цитокинового ряду є участь у специфічній імунній відповіді [9,10].

Дія Алокін-альфа спрямована на посилення розпізнавання вірусних антигенів та інфікованих клітин натуральними (природними) кілерами (NK), нейтрофілами та іншими ефекторними системами природного імунітету, відповідальними за елімінацію вірусу.

Саме такий механізм дії особливо актуальний під час лікування рецидивних герпесвірусних інфекцій. Як показали дослідження останніх років, різні представники *Herpesviridae* захищають інфіковану клітину хазяїна від знищення цитотоксичними лімфоцитами, блокуючи активність Т- і NK-клітин. Цим пояснюється розвиток хронічного процесу при герпесвірусних інфекціях. Алокін-альфа поліпшує розпізнавання уражених клітин і дає змогу пригнітити вогнища реплікації вірусу. Крім того, препарат посилює продукцію інтерферону-γ природними кілерами (NK-клітинами) у відповідь на стимуляцію ІЛ-12 [10].

Головна ефекторна функція NK-клітин – продукція цитокіну. Вони допомагають обмежувати і контролювати поширення вірусу в перші години, дні після зараження. Враховуючи цю важливу роль NK-клітин у регуляції вірусних інфекцій, не дивно, що багато вірусів виробили механізми для модуляції активності NK-клітин. Розуміючи цей факт, без медикаментозної активації NK-клітин препаратами, що «забороняють відключення» цитокинів (Алокін-альфа), обійтися складно.

Найбільш вивченими ці механізми були у вірусів родини *Herpesviridae*. Оскільки вірус герпесу кодує дуже велику кількість генів, частина вірусного геному може кодувати імуносупресорні білки. Ці імуносупресанти дають змогу вірусу «ховатися» від основних компонентів імунної системи, а отже вірус герпесу може персистувати [10].

Герпесвіруси не тільки персистують, але й репродукуються у клітинах імунної системи. Тим самим вони, зумовлюючи загибель або зниження функціональної активності цих клітин, спричиняють розвиток вторинних імунодефіцитних станів і підтримують тривалу персистенцію вірусу. Так виникає своєрідне порочне коло.

На відміну від відомих індукторів інтерферону, Алокін-альфа є кофактором, даючи змогу лейкоцитам, що продукують інтерферон-α, ефективно реагувати на вірусний антиген. Це дає можливість сфокусувати дію препарату в місці розмноження вірусу й уникнути надлишкової реакції лейкоцитів за межами вогнища інфекції [11].

Дані, що отримали, свідчать про значну імунокорегувальну дію апробованого імунотропного препарату. Позитивні зміни стосуються цитокинової системи: відбувається активація клітинних механізмів природженого імунітету, що призводить до пригнічення системної та місцевої реплікації герпесвірусів, забезпечуючи дієву профілактику вроджених герпесвірусних інфекцій на етапі планування вагітності в жінок, в яких через наявність серологічних і/або молекулярно-генетичних маркерів реактивації відзначених хронічних інфекцій був високий ризик внутрішньоутробного ураження плода.

Висновки

1. Для встановлення реактивації CMV варто орієнтуватися передусім на такі клінічні, лабораторні ознаки ЦМВІ: підвищення температури тіла, збільшен-

ня печінки, лейко- та моноцитоз, підвищення кількості лімфобластів, наростання активності аланін-, аспаратамінотрансферази та γ-глутамілтранспептидази. На відміну від інфекційного мононуклеозу, такі прояви не супроводжуються лімфаденопатією та тонзилітом.

2. Визначальне значення для діагностики реактивації хронічної HSV-інфекції мають клінічні прояви: типові везикулярні висипання на об'ямівці губ чи шкірі довкола них, афти на слизовій оболонці ротової порожнини тощо (орофаціальний герпес), везикули на слизовій оболонці вульви, піхви, цервікального каналу (генітальний герпес) із локальним свербжем, болючістю, відчуттям печіння і проявами загальної інтоксикації.

3. Титр IgG до CMV, HSV1 і HSV2, наростання їх рівня в парних сироватках, а також авідність при хронічних герпесвірусних інфекціях не є надійними критеріями реактивації.

4. Жінкам із групи ризику на етапі планування вагітності рекомендована комплексна профілактика вроджених герпесвірусних інфекцій за допомогою щоденного приймання валацикловіру по 0,5 г всередину двічі на день протягом 7–10 діб та 6 підшкірних ін'єкцій цитокиноподібного препарату Алокін-альфа в дозі 1 мг через день.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку інших надійних об'єктивних критеріїв реактивації хронічних герпесвірусних інфекцій у жінок, які планують вагітність, та можливості фармакологічної профілактики для запобігання вродженим вадам розвитку плода.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Копча В. С., д-р мед. наук, професор каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна.

Ліпковська І. В., канд. мед. наук, зав. Одеського токсоплазмозного діагностичного кабінету, Україна.

Шпікула Н. Г., лікар Тернопільського обласного перинатального центру «Мати і дитина», Україна.

Сведения об авторах:

Копча В. С., д-р мед. наук, профессор каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, кожными и венерическими болезнями, Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина.

Липковская И. В., канд. мед. наук, зав. Одесским токсоплазмозным диагностическим кабинетом, Украина.

Шпикун Н. Г., врач Тернопольского областного перинатального центра «Мать и ребенок», Украина.

Information about authors:

Kopcha V. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Diseases Department, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Lipkovska I. V., MD, PhD, Head of Odesa Toxoplasmosis Diagnostic Cabinet, Ukraine.

Shpikula N. H., MD, Doctor of Ternopil Regional Perinatal Center "Mother and Child", Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 19.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 28.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 12.01.2018

Список літератури

- [1] Крамарев С.О. Проблемні питання інфекційних хвороб в Україні / С.О. Крамарев // Здоров'я України. – 2007. – №2/1. – С. 7–8.
- [2] Александрін А.В. Стан протикраснушного імунітету у вагітних і жінок дитородного віку / А.В. Александрін, І.П. Колеснікова // Сімейна медицина. – 2010. – №2. – С. 36–38.
- [3] Григорович Л.В. Вплив на внутрішньоутробний плід вірусної та парвовірусної інфекції / Л.В. Григорович // Журнал практичного лікаря. – 2006. – №3. – С. 34–38.
- [4] Туряниця С.М. TORCH-інфекції та вагітність [Електронний ресурс] / С.М. Туряниця, О.О. Корчинська, Є.Є. Данканич // Медпросвіта. – 2013. – Режим доступу: <https://medprosvita.com.ua/torch-infekciyi-ta-vagitnist/>.
- [5] Human peripheral blood and bone marrow Epstein-Barr virus-specific T-cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T-cell subsets / M. Guerreiro, I.K. Na, A. Letsch, et al. // Eur. J. Immunol. – 2010. – Vol. 40. – №6. – P. 1566–1576.
- [6] Перинатальные инфекции / Н.И. Жилев, Н.А. Васильева, Н.Н. Жилев и др. – Тернополь: Підручники і посібники, 2011. – 320 с.
- [7] Diagnosis of congenital infection / A.S. Martinez, L.A. Martinez, P.M. Teatino, J. Rodriguez-Grander // Enferm. Infect. Microbiol. Clin. – 2011. – Vol. 5. – P. 15–20.
- [8] The cycle of human herpes simplex virus infection: virus transport and immune control / A.L. Cunningham, R.J. Diefenbach, M. Miranda-Saksena, et al. // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194(1). – P. S11–18.
- [9] Antiviral and antitumor peptides from insects / S.I. Chernysh, S.I. Kim, G. Bekker, et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99(20). – P. 12628–12632.
- [10] Дуда А.К. Применение противовирусного препарата нового поколения Аллокин-альфа в терапии социально значимых вирусных инфекций / А.К. Дуда, Л.П. Коцюбайло, Н.В. Окружнов // Актуальна інфектологія. – 2014. – №4(5). – С. 16–24.
- [11] Соколенко М.О. Вдосконалення лікування хворих на ВІЛ-асоційовану герпетичну інфекцію / М.О. Соколенко // Інфекційні хвороби. – 2015. – №3. – С. 20–27.

References

- [1] Kramarev, S. O. (2007) Problemni pytannia infektsiinykh khvorob v Ukraini [Problematic Issues of Infectious Diseases in Ukraine]. *Zdorovia Ukrainy*, 2/1, 7–8. [in Ukrainian].
- [2] Aleksandrin, A. V., & Kolesnikova, I. P. (2010) Stan protykrasnušnogo imunitetu u vahitnykh i zhinok ditorodnoho viku [Condition of anti-redness immunity in pregnant women and women of childbearing age]. *Simeina medytsyna*, 2, 36–38 [in Ukrainian].
- [3] Hryhorovych, L. V. (2006) Vplyv na vnutrishnioutrobnii plid virusnoi ta parvovirusnoi infektsii [Effect on the Fetal Fruit of the Viral and Parvovirus Infection]. *Zhurnal praktychnoho likaria*, 3, 34–38 [in Ukrainian].
- [4] Turianytsya, S. M., Korchynska, O. O., & Dankanych, Ye. E. (2013) TORCH-infektsii ta vahitnist [TORCH Infection and Pregnancy]. *Medprosvita*. Retrieved from: <https://medprosvita.com.ua/torch-infekciyi-ta-vagitnist/>. [in Ukrainian].
- [5] Guerreiro, M., Na, I. K., Letsch, A., Haase, D., Bauer, S., Meisel, C., et al. (2010) Human peripheral blood and bone marrow Epstein-Barr virus-specific T-cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T-cell subsets. *Eur. J. Immunol*, 40(6), 1566–76. doi: 10.1002/eji.200940000.
- [6] Zhilyaev, N. I., Vasil'eva, N. A., Zhilyaev, N. N., Savula, M. M., Malanchuk, L. M., & Kutsenko, A. V. (2011) *Perinatal'nye infekcii* [Perinatal infections]. Ternopil: Pidruchnyky i posibnyky. [in Russian].
- [7] Martinez, A. S., Martinez, L. A., Teatino, P. M., & Rodriguez-Grander, J. (2011) Diagnosis of congenital infection. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.*, 5, 15–20. doi: 10.1016/S0213-005X(11)70039-8.
- [8] Cunningham, A. L., Diefenbach, R. J., Miranda-Saksena, M., Bosnjak, L., Kim, M., Jones, C., & Douglas, M. W. (2006) The cycle of human herpes simplex virus infection: virus transport and immune control. *J. Infect. Dis.*, 15, 194(1), S11-8.
- [9] Chernysh, S., Kim, S. I., Bekker, G., Pleskach, V. A., Filatova, N. A., Anikin, V. B., Platonov, V. G., & Bulet, P. (2002) Antiviral and antitumor peptides from insects. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1, 99(20), 12628–32. doi: 10.1073/pnas.192301899.
- [10] Duda, A. K., Kotsiubailo, L. P., & Okruzhnov, N. V. (2014) Primenenie protivovirusnogo preparata novogo pokoleniya Allokin-alfa v terapii social'no znachimykh virusnykh infekcij [Using antiviral drug of new generation, allokin alfa, in the therapy for socially significant viral infections]. *Aktualna infektologiya*, 4(5), 16–24. [in Russian].
- [11] Sokolenko, M. O. (2015) Vdoskonalennia likuvannia khvorykh na VIL-asotsiovanu herpetychnu infektsiiu [Improve treatment for hiv-associated herpes infection]. *Infektsiini khvoroby*, 3(81), 20–27 [in Ukrainian].

Blood serum 48 kDa form of unconventional myosin 1c characterizes the early stage of multiple sclerosis

N. O. Nehrych¹, T. I. Nehrych¹, S. L. Myronovskiy², M. S. Shorobura¹, O. I. Nehrych¹,
Yu. Ya. Kit², R. S. Stoika²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine, ²Institute of Cell Biology, National Academy of Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine

Key words:

multiple sclerosis, biomarkers, unconventional myosin 1c, clinical course, early stage.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (4), 538–542

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.4.135589

E-mail:
tnehrych@gmail.com

In accordance with the modern ideas of multiple sclerosis (MS) B-lymphocytes play a significant role in the pathological process development. In this regard, it is relevant to search for new biomarkers of B-lymphocytic origin, which can reflect the clinical features of this disease.

Aim of study – to assess the relationships between the level of blood serum 48 kDa form of unconventional myosin 1c (48 kDa Myo1c) in patients with multiple sclerosis and stage of this disease, its severity and type.

Materials and methods. 1 ml of blood serum was diluted 2-fold with phosphate buffer saline and then trichloroacetic acid (TCA) was added to 10 % of final concentration. The supernatant containing TCA-soluble compounds was isolated and mixed with acetone. Then, centrifugation and electrophoresis in the presence of sodium dodecylsulphate were performed. The 48 kDa Myo1c was identified by its molecular weight comparing after Coomassie Brilliant Blue G staining of gel and Western blot analysis using polyclonal anti-Myo1c rabbit antibodies.

Results. The level of the 48 kDa Myo1c was significantly higher in the MS patients compared with that in healthy controls. The disease duration was shorter in patients with high level of the 48 kDa Myo1c, compared to patients with low level of the 48 kDa Myo1c. High level of the 48 kDa Myo1c was associated with a relapsing-remitting MS, while low level – with secondary progressive type of the disease. In the group with the low 48 kDa Myo1c level a disability rate was significantly higher, unlike in patients with the medium level of 48 kDa Myo1c.

Conclusions. An increased blood serum level of the 48 kDa Myo 1c in MS patients is combined with the early stage of the MS when its diagnostics is the most complicated.

Ключові слова:

розсіяний склероз, біомаркери, неконвенційний міозин 1с, клінічний перебіг, рання стадія.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 538–542

48 кДа форма неконвенційного міозину 1с у сироватці крові характеризує ранню стадію розсіяного склерозу

Н. О. Негрич, Т. І. Негрич, С. Л. Мироновський, М. С. Шоробура, О. І. Негрич, Ю. Я. Кіт, Р. С. Стойка

Відповідно до сучасних уявлень про розсіяний склероз (РС), істотну роль у розвитку патологічного процесу відіграють В-лімфоцити. У зв'язку з цим важливо шукати нові біомаркери В-лімфоцитарного походження, що можуть показувати клінічні особливості цього захворювання.

Мета роботи – оцінити співвідношення між рівнем 48 кДа форми неконвенційного міозину 1с (48 кДа Муо 1с) у сироватці крові хворих на розсіяний склероз і стадію цього захворювання, його тяжкості та типом перебігу.

Матеріали та методи. 1 мл сироватки крові розводили у 2 рази фосфатним буферним розчином, після чого додавали трихлороцтову кислоту (ТХО) до 10 % кінцевої концентрації. Надосадову рідину, що містила ТХО-розчинну фракцію, виділяли та змішували з ацетоном. Виконували центрифугування та електрофорез за наявності додецилсульфату натрію. 48 кДа Муо 1с ідентифікували за його молекулярною масою після фарбування гелю Coomassie Brilliant Blue G та Вестерн-блот аналізу з використанням поліклональних анти-Муо 1с антитіл кролика.

Результати. Рівень 48 кДа Муо 1с був значно вищим у хворих на РС порівняно зі здоровими донорами. Тривалість захворювання була меншою в пацієнтів із високим рівнем 48 кДа Муо 1с порівняно з низьким рівнем 48 кДа Муо 1с. Високий рівень 48 кДа Муо 1с асоціювався з рецидивно-ремітуючим РС, а низький – із вторинно прогресуючим типом перебігу захворювання. У групі з низьким рівнем 48 кДа Муо 1с інвалідність була значно вищою, на відміну від пацієнтів із середнім рівнем 48 кДа Муо 1с.

Висновки. Підвищений рівень 48 кДа Муо 1с у сироватці крові хворих на РС поєднується з ранньою стадією захворювання, коли діагностика РС є найскладнішою.

Ключевые слова:

рассеянный склероз, биомаркеры, неконвенционный миозин 1с, клиника, ранняя стадия.

48 кДа форма неконвенционного миозина 1с в сыворотке крови характеризует раннюю стадию рассеянного склероза

Н. О. Негрич, Т. И. Негрич, С. Л. Мироновский, М. С. Шоробура, О. И. Негрич, Ю. Я. Кит, Р. С. Стойка

В соответствии с современными представлениями о рассеянном склерозе (РС), значительную роль в развитии патологического процесса играют В-лимфоциты. В связи с этим имеет значение поиск новых биомаркеров В-лимфоцитарного происхождения, которые могут отражать клинические особенности этого заболевания.

Цель работы – оценить соотношение между уровнем 48 кДа формы неконвенционного миозина 1с (48 кДа Муо 1с) в сыворотке крови больных рассеянным склерозом и стадией этого заболевания, его тяжестью и типом течения.

Материалы и методы. 1 мл сыворотки крови разводили в 2 раза фосфатным буферным раствором, а затем добавляли трихлоруксусную кислоту (ТХУ) до 10 % конечной концентрации. Надосадочную жидкость, содержащую ТХУ-растворимые соединения, выделяли и смешивали с ацетоном. Затем выполняли центрифугирование и электрофорез в присутствии додецилсульфата натрия. 48 кДа Myo 1c идентифицировали по его молекулярной массе после окрашивания геля Coomassie Brilliant Blue G и Вестерн-блот анализа с использованием поликлональных анти-Myo 1c антител кролика.

Результаты. Уровень 48 кДа Myo 1c был значительно выше у пациентов с РС по сравнению со здоровыми донорами. Длительность заболевания была короче у пациентов с высоким уровнем 48 кДа Myo 1c по сравнению с пациентами с низким уровнем 48 кДа Myo 1c. Высокий уровень 48 кДа Myo 1c ассоциировался с рецидивирующе-ремиттирующим РС, а низкий уровень – со вторично прогрессирующим типом заболевания. В группе с низким 48 кДа Myo 1c уровень инвалидности был значительно выше, в отличие от пациентов со средним уровнем 48 кДа Myo 1c.

Выводы. Повышенный уровень 48 кДа Myo 1c в сыворотке крови больных РС сочетается с ранней стадией заболевания, когда диагностика РС является наиболее сложной.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory neurodegenerative disease that is strongly dependent on the immune effects, particularly targeting the myelin coatings [1]. Its development can lead to the neurological disability, especially in young people. MS is a significant personal and social issue responsible for major outlays in the public health [1]. The MS etiology stays poorly understood and both genetic and non-genetic factors (for example, viral infection or vitamin D deficiency) are presumed.

At MS autoantibodies to certain components of central nervous system (CNS) are formed. The potential antibody targets include the myelin autoantigens (including myelin basic protein, myelin oligodendrocyte glycoprotein, proteolipid proteins, myelin-associated glycoprotein), oligodendrocytes (cyclic nucleotide phosphodiesterase, transketolase, transaldolase), neurons and axons (neurofilaments, tubulin, neurofascin), astrocytes (potassium channel KIR4.1), miscellaneous cellular ion channels (anoctamin 2), ubiquitous autoantigens (nuclear proteins, heat-shock proteins), and microbial (e.g., viral) antigens [2].

The inflammation, demyelination, re-myelination and scar formation in glia affect both white and grey matter of brain and spinal cord, and they are the main causes for neurodegeneration in MS [2]. Time-dependent scenario of the MS development starts from the immune cells of the peripheral blood that cross the blood-brain barrier (BBB) in order to reach the CNS where the neural injuries appear in sites of the acute inflammation, finally leading to disability symptoms [1]. The MS-related autoimmunity is switched on mostly by T-lymphocytes, causing the inflammatory processes in the CNS and initiating impairments there [3]. It has recently been proved that not only the myelin targeting Th1 and Th17 CD4+ T cells, but also B cells, CD8+ T cells, macrophages and natural killers participate in the MS pathogenesis [3].

The MS diagnostics is rather complicated and quite lengthy. MS is a disease with varying clinical manifestations, radiological features, disease course and therapeutic response. Therefore, the individualized management of patients with MS is problematic. In routine clinical practice it is also difficult to obtain cerebrospinal fluid (CSF) samples for the diagnostic purposes. This is due to the procedure invasive character and thus, the probability of adverse effects such as post-lumbar puncture headache, back discomfort or pain, bleeding or brainstem herniation. In consequence, there is an urgent need for identification of clinically useful blood serum biomarkers which assist the MS

diagnosis, predicting prognosis, monitoring disease course and evaluating individual treatment response.

Recently, we used the trichloroacetic acid (TCA)-induced precipitation/extraction and the MALDI-TOF/TOF mass-spectrometry that allowed us to identify earlier unknown blood serum 48 kDa form of the human unconventional myosin 1c isoform b (48 kDa Myo 1c) in MS patients [4]. The myosin 1c (molecular mass 121.7 kDa with basal isoelectric point at pH 9.5) belongs to the unconventional class I myosins and these proteins can make a link between the plasma membrane and the microfilaments in vertebrates [5,6]. In addition to the function of cytoskeleton organizer that is important for cell motility via spreading, the unconventional myosins can assist in the glucose transporter recycling, endocytosis and transcription processes in the nucleus. In murine B-lymphocytes the myosin 1c is located at the plasma membrane, namely in microvilli, participating in the peripheral processes that are important for the activated B cells mobility [5]. It is supposed that its domains can interact with the inter-cellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and Major Histocompatibility Complex class II (MHC-II) that plays a critical role in cell-cell interactions in the immune response [6]. Thus, the Myo1c may be a part of the molecular motor whose principal elements are specific membrane receptors that interact with the adhesion molecules and signaling proteins of cellular microvilli [5]. Due to the interaction with the MHC-II via lipid rafts and associated molecules, the Myo1c can also participate in the antigen presentation. So, the Myo1c induces the immunologic synapse formation between T-cells and antigen-presenting B-cells [5].

In our previous work [4] we focused on the methodology of the 48 kDa Myo1c identification in blood serum of patients with autoimmune diseases.

The aim

The aim of this work was to assess the relationships between the 48 kDa Myo1c level in blood serum of the multiple sclerosis patients and stage of this disease, its severity and type.

Material and methods

All samples were collected under the approval of the Bio-Ethics Committee of Danylo Halyt'sky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine (Protocol № 2 dated 15 February 2016) in accordance with the regulations of the Ministry of Health Protection of Ukraine. A documented consent

was obtained from each patient included in the study and the informed consent form was approved by the Bio-Ethics Committee of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

61 patients (mainly women, 70.5 %, $n = 43$) with MS diagnosed according to the 2010 revised McDonald diagnostic criteria for MS participated in this examination. Control group consisted of 20 clinically healthy people with the mean age of 33.2 ± 2.2 years. The inclusion criteria for patient enrollment in the study were: age from 18 to 60 years, the presence of clinically definite MS according to the 2010 McDonald criteria and patient's consent to participate in the study. The exclusion criteria were: age less than 18 and more than 60 years, presence of comorbidities and administration of disease-modifying treatment (DMT) (cytostatics/steroids) last 6 months, pregnancy.

Patients' age varied from 19 to 57 years with the mean age of 36.6 ± 1.4 years. The majority of patients (82.0 %, $n = 50$) had a relapsing-remitting MS and the other (1.6 %, $n = 1$) had primarily progressive MS; 4.9 % patients ($n = 3$) had the MS debut and 11.5 % ($n = 7$) patients had secondary progressive MS. The mean age of the disease debut was 29.0 ± 1.2 years. The average disease duration was 7.6 ± 0.9 years. Patient disability rate varied from 1.5 to 6.5 points with the mean level of 3.7 ± 1.4 points.

The following methods of investigation were used: clinical – analysis of complaints, life and disease history, neurological examination and neurological impairment evaluation with the Expanded Disability Status Scale (EDSS); laboratory – the immune-biological blood test (determination of the Myo1c level).

Blood sampling from peripheral vein was performed and serum was prepared according to the stipulated diagnostic protocol [4]. 1ml of blood serum was diluted 2-fold with the phosphate buffer saline (PBS), and then 100 % TCA was added to 10 % of final concentration. After 30 min of incubation on wet ice (0°C) the sample was centrifuged at 10.000 g for 15 min.

The supernatant containing TCA-soluble compounds was isolated and mixed with cooled acetone in 1:6 ratio followed by 18 h incubation at -20°C . The precipitate was pelleted by centrifugation (10 min at 10.000 g) and TCA-extracted proteins of blood serum underwent electrophoresis in 12% polyacrylamide gel supplemented with 0.1 % sodium dodecylsulfate (SDS). The presence of the 48 kDa Myo1c was identified by its molecular weight comparing after 0.05 % Coomassie Brilliant Blue G staining of gel and detection by Western-blotting using polyclonal anti-Myo1c (N-terminal region) rabbit antibodies (AVIVA SYSTEM BIOLOGY, product number ARP56292) as described earlier [4]. To measure the amount of 48 kDa Myo1c Coomassie-stained electrophoregrams were scanned and digitalized by special computer programs Gel-Pro Analyzer and Media Cybernetics (L.P.). The level of 48 kDa Myo1c was quantified by the calibration curve that was obtained after digitalization of stained strips of bovine serum albumin with known amount of protein used as a standard. The 48 kDa Myo1c level of $0.1 \mu\text{g/ml}$ was the minimum reliable detection limit in our methodology.

All MS patients were divided into 3 groups depending on the 48 kDa Myo1c blood serum level. The division of patients into groups by the 48 kDa Myo1c level was performed first

and foremost to analyze the relationship between very high and low levels of this protein and clinical characteristics of MS. Therefore, in the first and the largest group of patients the 48 kDa Myo1c level was $<0.1 \mu\text{g/ml}$ (low level; Group 1). This group included individuals with 48 kDa Myo1c level below the error of determination. The investigated protein concentration in the 2nd group was $0.1\text{--}8.0 \mu\text{g/ml}$ (medium level; Group 2), and in the 3rd group – $>8 \mu\text{g/ml}$ (high level; Group 3).

Statistical analysis. The normality of the distribution was tested using the Shapiro-Francia test which showed a normal (Gaussian) character of data distribution. Differences between groups were evaluated using the Student's test. P values <0.05 were considered as statistically significant. Data were statistically processed using the StatsDirect 3, Ver. 3.1.7 software package (StatsDirect Ltd, UK, № 04399867).

Results and discussion

The 48 kDa Myo1c level was found to be significantly higher in the MS patients ($3.4 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$; Group MS) when compared with healthy controls ($0.3 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$; Group CT) ($P < 0.05$) (Fig. 1).

In the MS patients with high level of the 48 kDa Myo1c ($>8 \mu\text{g/ml}$; Group 3) the disease duration was significantly shorter (3.6 ± 1.1 years) compared to patients with low level of the 48 kDa Myo1c ($<0.1 \mu\text{g/ml}$; Group 1) – 8.1 ± 1.2 years ($P < 0.05$) (Fig. 2).

Besides, the patients of the Group 3 with high level of the 48 kDa Myo1c more often demonstrated a relapsing-remitting MS than the patients of the Group 1 with low level of the 48 kDa Myo1c – $100.0 \pm 0\%$ versus $78.6 \pm 6.3\%$ ($P < 0.1$). At the same time, in the patients of the Group 1 with low level of the 48 kDa Myo1c, the secondary progressive type of MS was diagnosed significantly more often ($p < 0.05$) than in patients with high level of the 48 kDa Myo1c ($14.3 \pm 5.4\%$ versus $0 \pm 0\%$) (Fig. 3).

In the patients of the Group 2 with medium level of the 48 kDa Myo1c ($0.1\text{--}8 \mu\text{g/ml}$) a disability rate was significantly ($P < 0.05$) lower (3.2 ± 0.3 EDSS points) comparing with MS patients of the Group 1 with low level of the 48 kDa Myo1c (4.0 ± 0.2 EDSS points) (Fig. 4).

There were no significant differences in the level of 48 kDa Myo1c in different groups of the MS patients divided by gender, the age of disease onset, the total number of relapses and the number of relapses during the last 3 years (data not shown).

Although the exact origin of the 48 kDa Myo1c stays poorly understood, we suggest that its high level in blood serum indicates the intensified process of autoimmune cells elimination, particularly the activation-induced cell death (AICD). The activated lymphocytes that are known to produce cytokines and perform other effector functions die by the mechanism of apoptosis in which Fas (death receptor) and its ligand (FasL) participate [7]. While the quiescent lymphocytes express only Fas, after stimulation these cells also express FasL, which interacts with the Fas, that induces apoptosis via the receptor-dependent caspase-8 activation [7]. This statement accords with the MS pathogenesis at the early stage when the immune pathological processes launch in the peripheral blood [8]. The activated autoreactive

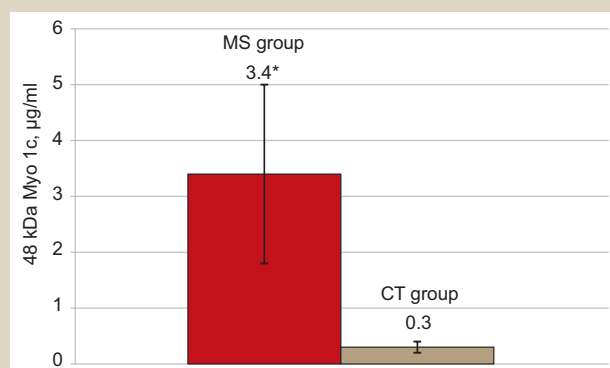


Fig. 1. Comparison of the 48 kDa Myo1c levels in TCA-extracted proteins of blood serum in MS Group (n = 61; MS patients) and CT Group (n = 20; healthy human controls).

*: P < 0.05

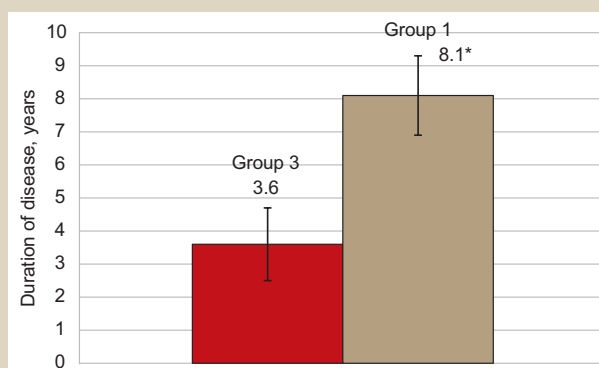


Fig. 2. Comparison of MS duration in patients of the Group 3 (48 kDa Myo1c > 8 µg/ml, n = 6) and patients of the Group 1 (48 kDa Myo1c < 0.1 µg/ml, n = 42).

*: P < 0.05

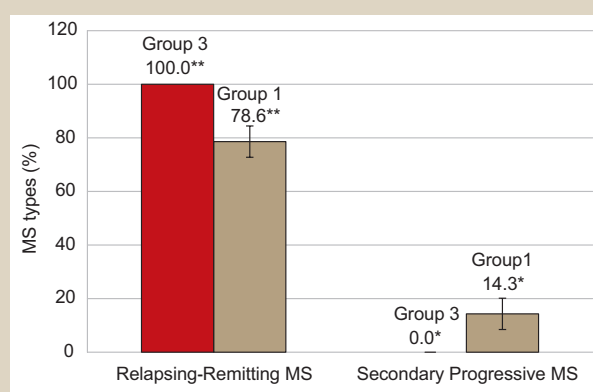


Fig. 3. The expression of MS types in patients of the Group 3 (48 kDa Myo1c > 8 µg/ml, n = 6) and patients of the Group 1 (48 kDa Myo1c < 0.1 µg/ml, n = 42).

*: P < 0.05; **: P < 0.1.

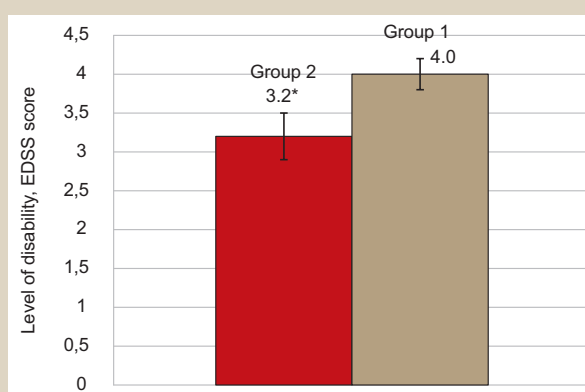


Fig. 4. Comparison of disability level in MS patients of the Group 2 (48 kDa Myo1c 0.1–8 µg/ml, n = 13) and patients of the Group 1 (48 kDa Myo1c < 0.1 µg/ml, n = 42).

*: P < 0.05

immune cells damage the blood-brain barrier and get into the central nervous system [8]. Simultaneously, the anti-inflammatory processes including the AICD are initiated [8].

We suppose that the 48 kDa Myo1c is the product of peripheral blood autoreactive immune cells, mainly lymphocytes [5,6]. This hypothesis might be confirmed by the fact that high level of the 48 kDa Myo1c is detected exclusively at the early stage of the disease when so-called "peripheral blood period" takes place. On the contrary, when the pathological process starts to dominate in the CNS and moderates in the peripheral blood, the disease obtains a progressive course that is displayed by a decrease in blood serum 48 kDa Myo1c in patients. We assume that low 48 kDa Myo1c level at the late stage of the disease reflects a reduced death of activated lymphocytes – the inhibition of protective apoptosis over the time in MS [9].

A significant correlation between the 48 kDa Myo1c increased level in blood serum of MS patients and the early stages signs of disease (short disease duration, relapsing-remitting MS type and patients' disability low level) proves a possibility of existing link between the 48 kDa Myo1c level and the MS development. The advantages of blood serum 48 kDa Myo1c determining in MS patients is an opportunity to diagnose the early stage of disease when its diagnostics is the most difficult, but at the same time, the disease-modifying treatment is the most effective. Besides, this

test using eliminates the requirement for lumbar puncture.

The mechanism of some modern disease-modifying treatment action is based on targeting B-cells [10]. In particular, these drugs can selectively deplete the immune cells [10]. Therefore, the 48 kDa Myo1c could be an indicator of this treatment effectiveness.

The MS is also called a "chameleon disease" due to a unique diversity of its clinical symptoms that can imitate a variety of other illnesses [10]. That is why, a search for new MS biomarkers is extremely important. It is particularly reasonable at the early stage of MS when the disease diagnosis is the most difficult [10].

Conclusions

1. The 48 kDa Myo1c, a probable degradation product of activated B-lymphocytes, may reflect the apoptosis activity in these lymphocytes and therefore, to determine the clinical course of MS.

2. An increased level of the 48 kDa Myo1c in blood serum of MS patients was combined with the MS early stage, when its diagnostics is the most complicated, but treatment is the most effective.

3. The reduction of the 48 kDa Myo1c level was connected with the course of disease transition to a secondary progression stage, that characterized by

the dominance of neurodegeneration processes over demyelination.

Further investigation of the 48 kDa Myo1c role in the MS pathogenesis is highly relevant. "Peripheral blood stage" is the first one in the process of disease development and subsequent studies of the activation-induced cell death are on the way. We concluded that the AICD acceleration in the autoimmune cells could slow or even stop the pathological process at the MS peripheral stage before it severely affects the CNS.

Acknowledgment

The authors would like to acknowledge Igor Gorbai, MD for his help on recruiting healthy people as a control group.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Nehrych N. O., MD, PhD Student, Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Nehrych T. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Myronovskiy S. L., PhD Student, Department of Regulation of Cell Proliferation and Apoptosis, Institute of Cell Biology, NAS of Ukraine, Lviv.

Shorobura M. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Nehrych O. I., MD, PhD Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Kit Yu. Ya., PhD, DSc (Biology), Senior Scientific Researcher, Head of the Laboratory of Molecular Mechanisms of Intercellular Interactions, Institute of Cell Biology, NAS of Ukraine, Lviv.

Stoika R. S., PhD, DSc (Biology), Professor, Corresponding Member of NAS of Ukraine, Head of the Department of Regulation of Cell Proliferation and Apoptosis, Institute of Cell Biology, NAS of Ukraine, Lviv.

Відомості про авторів:

Негрич Н. О., аспірант каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Негрич Т. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Мироновський С. Л., аспірант відділення регуляції проліферації клітин та апоптозу, Інститут біології клітини НАН України, м. Львів.

Шоробура М. С., канд. мед. наук, доцент каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Негрич О. І., аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Кіт Ю. Я., д-р біол. наук, старший науковий співробітник, зав. лабораторії молекулярних механізмів міжклітинних взаємодій, Інститут біології клітини НАН України, м. Львів.

Стойка Р. С., д-р біол. наук, професор, член-кореспондент НАН України, зав. відділу регуляції проліферації клітин та апоптозу, Інститут біології клітини НАН України, м. Львів.

Сведения об авторах:

Негрич Н. О., аспирант каф. неврологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Негрич Т. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. неврологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Мироновский С. Л., аспирант отделения регуляции

пролиферации клеток и апоптоза, Институт биологии клетки НАН Украины, г. Львов.

Шоробура М. С., канд. мед. наук, доцент каф. неврологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Негрич О. И., аспирант каф. акушерства, гинекологии и перинатологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Кит Ю. Я., д-р биол. наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией молекулярных механизмов межклеточных взаимодействий, Институт биологии клетки НАН Украины, г. Львов.

Стойка Р. С., д-р биол. наук, профессор, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом регуляции пролиферации клеток и апоптоза, Институт биологии клетки НАН Украины, г. Львов.

Надійшла до редакції / Received: 10.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 17.01.2018

Прийнято до друку / Accepted: 29.01.2018

References

- [1] D'Ambrosio, A., Pontecorvo, S., Colasanti, T., Zamboni, S., Francia, A., & Margutti, P. (2015). Peripheral blood biomarkers in multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 14(12), 1097–110. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.014.
- [2] Fraussen, J., Claes, N., de Bock, L., & Somers, V. (2014). Targets of the humoral autoimmune response in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*, 13, 1126–37. doi: 10.1016/j.autrev.2014.07.002.
- [3] Wekerle, H. (2017). B cells in multiple sclerosis. *Autoimmunity*, 50(1), 57–60. doi: 10.1080/08916934.2017.1281914.
- [4] Myronovskij, S., Negrych, N., Nehrych, T., Redowicz, M., Souchelnytskyi, S., Stoika, R., & Kit, Y. (2016). Identification of a 48 kDa form of unconventional myosin 1c in blood serum of patients with autoimmune diseases. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 5, 175–179. doi: 10.1016/j.bbrep.2015.12.001.
- [5] Maravillas-Montero, J., Gillespie, P., Patino-Lo'pez, G., Shaw, S., & Santos-Argumedo, L. (2011). Myosin 1c participates in B cell cytoskeleton rearrangements, is recruited to the immunologic synapse, and contributes to antigen presentation. *J Immunol*, 187(6), 3053–3063. doi: 10.4049/jimmunol.1004018.
- [6] Bond, L. M., Brandstaetter, H., Kendrick-Jones, J., & Buss, F. (2013). Functional roles for myosin 1c in cellular signaling pathways. *Cell Signal*, 25(1), 229–235. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.09.026.
- [7] Menezes, S. M., Leal, F. E., Dierckx, T., Khouri, R., Decanine, D., Silva-Santos, G., Schnitman, S. V., et al. (2017). A Fashi Lymphoproliferative Phenotype Reveals Non-Apoptotic Fas Signaling in HTLV-1-Associated Neuroinflammation. *Frontiers in Immunology*, 8, 97. doi: 10.3389/fimmu.2017.00097.
- [8] Chapouly, C., Tadesse Argaw, A., Horng, S., Castro, K., Zhang, J., Asp, L., Loo H., et al. (2015). Astrocytic TYMP and VEGFA drive blood-brain barrier opening in inflammatory central nervous system lesions. *Brain*, 138(6), 1548–1567. doi: 10.1093/brain/awv077.
- [9] Macchi, B., Marino-Merlo, F., Nocentini, U., Pisani, V., Cuzzocrea, S., Grelli, S., & Mastino, A. (2015). Role of inflammation and apoptosis in multiple sclerosis: comparative analysis between the periphery and the central nervous system. *Journal of neuroimmunology*, 287, 80–87. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.08.016.
- [10] Hauser, S. L., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H. P., Hemmer, B., et al. (2017). Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.

Comparative analysis of predictive significance of neuroimaging parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage

A. A. Kuznietsov

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The main purpose of the study was to conduct a comparative analysis of the neuroimaging parameters informative value for the determination of vital and functional outcomes prognosis of the spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH) in the acute period, depending on the secondary intraventricular hemorrhage (SIVH) presence or absence at the disease onset.

Materials and methods. A prospective cohort study was conducted in 154 patients (88 men and 66 women, mean age 64.4 ± 0.9 years) with SSICH on the basis of conservative treatment. This study included clinical assessment and visualization of cerebral structures. Intracerebral hemorrhage volume (ICHV), average midline shift (AMS) and intraventricular hemorrhage volume (IVHV) were detected. The modified Rankin Scale (mRS) score >3 on the 21st day of the disease was considered as an unfavourable functional outcome of SSICH in the acute period.

Results. Secondary intraventricular hemorrhage was revealed in 70 (45.5 %) patients. It was found that ICHV was less informative than IVHV in patients with SIVH for the vital outcome prognosis of disease in the acute period determination ($AUC_{ICHV} = 0.72 \pm 0.09$ (0.60–0.82) versus $AUC_{IVHV} = 0.94 \pm 0.04$ (0.86–0.98), $P = 0.026$), whereas the informative value of ICH volume and AMS were not significantly different in patients without SIVH for the vital outcome prognosis determination ($AUC_{ICHV} = 0.77 \pm 0.11$ (0.67–0.86) versus $AUC_{AMS} = 0.87 \pm 0.05$ (0.78–0.94), $P = 0.257$) in the acute period of disease. It was detected, that IVHS >24.5 mL was the predictor of SSICH lethal outcome in the acute period ($Se = 84.6$ %, $Sp = 96.5$ %).

Conclusions. Predictive value of the neuroimaging parameters at SSICH onset depends on SIVH presence or absence. Intracerebral hemorrhage volume is less informative than IVHV and AMS for the vital and functional outcomes prognosis determination in the acute period of SSICH with SIVH. The informative value of neuroimaging parameters for the vital outcome prognosis of SSICH in the acute period determination is higher than the one for the functional prognosis determination.

Key words:

cerebral hemorrhage, X-ray tomography, prognosis.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (4), 543–547

DOI:

10.14739/2310-1210.
2018.4.137097

E-mail:

titus3.05@gmail.com

Порівняльний аналіз інформативності нейровізуалізаційних параметрів у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом

A. A. Кузнєцов

Мета роботи – здійснити диференційований порівняльний аналіз інформативності нейровізуалізаційних параметрів для визначення вітального та функціонального прогнозу результату гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововилив (ССВМК) залежно від наявності чи відсутності вторинного внутрішньополуночкового крововилив (ВВШК) у дебюті захворювання.

Матеріали та методи. Здійснили проспективне, когортне дослідження 154 пацієнтів (88 чоловіків і 66 жінок, середній вік – 64.4 ± 0.9 року) зі ССВМК, які отримували консервативну терапію. Дослідження включало клінічне дослідження та візуалізацію церебральних структур. Визначали об'єм внутрішньомозкового крововилив (ОВМК), середнє зміщення серединних структур (СЗСС) та об'єм внутрішньополуночкового крововилив (ОВШК). Як несприятливий функціональний вихід гострого періоду ССВМК розглядали значення за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР) >3 бали на 21 добу захворювання.

Результати. Вторинний внутрішньополуночковий кроволив зафіксували у 70 (45,5 %) пацієнтів. Встановили, що в пацієнтів зі ССВМК і ВВШК ОВМК поступається за інформативністю ОВШК і СЗСС для визначення вітального прогнозу результату гострого періоду захворювання ($AUC_{ОВМК} = 0.72 \pm 0.09$ (0,60–0,82) проти $AUC_{ОВШК} = 0.94 \pm 0.04$ (0,86–0,98), $p = 0.026$), а в пацієнтів зі ССВМК без ВВШК ОВМК і СЗСС вірогідно не відрізняються за інформативністю для прогнозування летального наслідку ($AUC_{ОВМК} = 0.77 \pm 0.11$ (0,67–0,86) проти $AUC_{СЗСС} = 0.87 \pm 0.05$ (0,78–0,94), $p = 0.257$). Встановили, що ОВШК $>24,5$ мл є предиктором летального наслідку гострого періоду ССВМК (чутливість = 84,6 %, специфічність = 96,5 %).

Висновки. Прогностична цінність нейровізуалізаційних параметрів у дебюті ССВМК залежить від наявності чи відсутності ВВШК. Об'єм внутрішньомозкового крововилив поступається за інформативністю ОВШК і СЗСС для визначення вітального та функціонального прогнозу результату гострого періоду ССВМК зі ВВШК. Інформативність нейровізуалізаційних параметрів для визначення вітального прогнозу наслідків гострого періоду ССВМК перевищує таку для прогнозування функціонального виходу.

Ключові слова:

внутрішньомозковий кроволив, комп'ютерна томографія, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 543–547

Сравнительный анализ прогностической ценности нейровизуализационных параметров у пациентов со спонтанным супратенториальным внутримозговым кровоизлиянием

A. A. Кузнєцов

Цель работы – провести сравнительный анализ информативности нейровизуализационных параметров для определения витального и функционального прогноза исхода острого периода спонтанного супратенториального внутримозгового кровоизлияния (ССВМК) в зависимости от наличия или отсутствия вторичного внутримозгового кровоизлияния (ВВЖК) в дебюте заболевания.

Ключевые слова:

внутримозговое кровоизлияние, компьютерная томография, прогноз.

Материалы и методы. Проведено проспективное, когортное исследование 154 пациентов (88 мужчин и 66 женщин, средний возраст – $64,4 \pm 0,9$ года) со ССВМК, которые получали консервативную терапию. Исследование включало клиническое обследование и визуализацию церебральных структур. Определяли объем внутримозгового кровоизлияния (ОВМК), усредненное смещение срединных структур (УССС) и объем желудочкового кровоизлияния (ОВЖК). В качестве неблагоприятного функционального исхода острого периода ССВМК рассматривали значение по модифицированной шкале Рэнкина (мШР) >3 баллов на 21 сутки заболевания.

Результаты. Вторичное желудочковое кровоизлияние зафиксировано у 70 (45,5 %) пациентов. Установлено, что у пациентов с ССВМК и ВВЖК ОВМК уступает по информативности ОВЖК и УССС для определения витального прогноза исхода острого периода заболевания ($AUC_{ОВМК} = 0,72 \pm 0,09$ (0,60–0,82) против $AUC_{ОВЖК} = 0,94 \pm 0,04$ (0,86–0,98), $p = 0,026$), тогда как у пациентов с ССВМК без ВВЖК ОВМК и УССС достоверно не отличаются по информативности для прогнозирования летального исхода ($AUC_{ОВМК} = 0,77 \pm 0,11$ (0,67–0,86) против $AUC_{УССС} = 0,87 \pm 0,05$ (0,78–0,94), $p = 0,257$). Определено, что ОВЖК $>24,5$ мл выступает предиктором летального исхода острого периода ССВМК (чувствительность = 84,6 %, специфичность = 96,5 %).

Выводы. Прогностическая ценность нейровизуализационных параметров в дебюте ССВМК зависит от наличия или отсутствия ВВЖК. Объем внутримозгового кровоизлияния уступает по информативности ОВЖК и УССС для определения витального и функционального исхода острого периода ССВМК с ВВЖК. Информативность нейровизуализационных параметров для определения витального прогноза исхода острого периода ССВМК превышает таковую для прогнозирования функционального исхода.

Introduction

Cerebral hemorrhagic stroke is the most severe form of acute cerebral circulation disorders, which is characterized with high rates of mortality and disability of the adult population in most countries of the world [3, 8, 11]. Spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhages (SSICH) are the most common in the structure of cerebral hemorrhagic stroke [1, 9].

The choice of optimal treatment tactics for patients with SSICH is one of the most complicated and, unfortunately, yet unsolved problems of modern angioneurology. The aforementioned justifies the reasonability of studies aimed at the research of parameters associated with the outcome of disease in the acute period in order to further develop the criteria for short-term prognosis verification as the basis for making differentiated therapeutic and tactical solutions [12].

Nowadays, the influence of cerebral structures damage severity over the course and outcome of disease in the acute period is convincingly proved [14]. At the same time, SSICH is a pathomorphologically heterogeneous process [2, 6, 15, 18]. In 40–50 % of cases SSICH is accompanied by the following complication: the blood breakthrough into the brain ventricular system [4, 7, 16]. All of the above justifies the reasonability of the neuroimaging criteria predictive value differentiated evaluation for the cerebral structures damage severity assessment in patients with SSICH, taking into consideration the pathomorphological heterogeneity of the pathological process.

The purpose

The main purpose of this study was to conduct a comparative analysis of the neuroimaging parameters informative value for the vital and functional outcomes prognosis of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage in the acute period determination depending on the secondary intraventricular hemorrhage presence or absence at the disease onset.

Materials and methods

In order to achieve the goal a prospective, cohort, comparative study was conducted in 154 patients (88 men and 66

women, mean age 64.4 ± 0.9 years) with SSICH confirmed by the clinical and neuroimaging study results. They were admitted to Acute Brain Circulation Disorders Department within the first 24 hours of the disease onset. The study excluded patients who had acute cerebrovascular accident in the anamnesis, several lesions, decompensated somatic pathology, oncological pathology, indications for surgical treatment in accordance with the neurosurgical examination results. Cases of death due to extracerebral causes in accordance with the autopsy results were excluded from the analysis.

Clinical and neurological study included the neurological deficit level assessment using the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Glasgow Coma Scale (GCS) and Full outline of UnResponsiveness (FOUR) Scale in the acute period dynamics. A computed tomography study was conducted on admission with the help of a multislice computed tomography scanner «Siemens Somatom Spirit». Intracerebral hemorrhage volume (ICHV) was calculated using the ellipsoid formula: $ICHV = (a \cdot b \cdot c) / 2$, where a, b, c are lesion linear sizes (cm). The dislocation syndrome severity was assessed based on septum pellucidum displacement (SPD) and pineal gland displacement (PGD). The average midline shift (AMS) was used for an integrated estimation of the median brain structures lateral displacement: $AMS = (SPD + PGD) / 2$. The severity of secondary intraventricular hemorrhage was assessed in accordance with the Intraventricular hemorrhage scale (IVHS), which takes into consideration different gradations of blood volume in brain ventricles, the presence / absence of hydrocephalus and the distortion of the lateral volume of the III and IV brain ventricles. Intraventricular hemorrhage volume (IVHV) was calculated using the formula: $IVHV = e^{(IVHS \text{ score}/5)}$.

All patients underwent conservative therapy in accordance with the Unified Clinical Protocol for the provision of medical care to patients with cerebral hemorrhagic stroke, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 275 of April 17, 2014 [1]. The modified Rankin Scale (mRS) score >3 on the 21st day of the disease was considered as an unfavourable functional outcome of acute SSICH period.

Statistical analysis of the results was made with the help of Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA, series number

AXXR712D833214FAN5) and MedCalc (version 16.4) software. The studied parameters were assessed for normality using the Shapiro–Wilk criterion. Descriptive statistics are presented in the form of $M \pm m$ for values with normal distribution and in the form of median (Me) and interquartile range (IQR) due to non-normal distribution of parameters. Comparative ROC analysis was used to compare the predictive value of neuroimaging parameters. Cut-off values were determined along with an optimum ratio of sensitivity (Se) and specificity (Sp). A P-value of <0.05 was defined as statistically significant.

Results of the study

Secondary intraventricular hemorrhage (SIVH) was revealed in 70 (45.5 %) patients.

Clinical and neuroimaging characteristics of the com-

mon cohort of patients regarding the SIVH presence or absence are represented in *Table 1*.

Clinical and neuroimaging characteristics of the sub-cohorts of examined patients with regard to the vital and functional outcomes of the disease in the acute period are represented in *Tables 2* and *3*.

The results of the neuroimaging parameters informative value assessment for the vital and functional outcomes prognosis of disease in the acute period determination in patients with SSICH and SIVH are displayed in *Tables 4* and *5*.

As shown in *Tables 4* and *5*, SIVH volume and indexes which demonstrate the dislocation syndrome severity are the most informative neuroimaging parameters for the vital and functional outcomes determination in the acute period of SSICH with SIVH.

On the basis of comparative ROC analysis it was estimated that ICH volume was less informative than

Table 1. Clinical and neuroimaging characteristics of the examined patients

Parameters	Common cohort (n = 154)	Patients without SIVH (n = 84)	Patients with SIVH (n = 70)
Mean age, years	64.4 $\pm$ 0.9	64.4 $\pm$ 1.2	64.5 $\pm$ 1.5
Gender:			
male, n (%)	88 (57.1)	50 (59.5)	38 (54.3)
female, n (%)	66 (42.9)	34 (40.5)	32 (45.7)
Affected hemisphere:			
left, n (%)	74 (48.1)	40 (47.6)	34 (48.6)
right, n (%)	80 (51.9)	44 (52.4)	36 (51.4)
Admission NIHSS score	10 (6–14)	9 (5–12)	12 (8–15)
Admission GCS score	14 (13–15)	15 (14–15)	14 (12–15)
Admission FOUR score	16 (14–16)	16 (15–16)	15 (14–16)
ICH volume, mL	8.1 (2.8–27.7)	6.7 (2.6–14)	7.4 (3.3–16.4)
Midline shift, n (%)	71 (46.1)	29 (34.5)	42 (60.0)
Septum pellucidum displacement, mm	2.3 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.3	3.5 $\pm$ 0.4
Pineal gland displacement, mm	1.8 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.2	2.7 $\pm$ 0.3
Lethal outcome, n (%)	18 (11.7)	6 (7.1)	13 (18.6)
Unfavourable functional outcome, n (%)	53 (34.4)	22 (26.2)	31 (44.3)

Table 2. Clinical and neuroimaging characteristics of patients with SSICH and SIVH regarding the outcome of disease in the acute period

Parameters	Vital outcome		Functional outcome	
	Unfavourable (n = 13)	Favourable (n = 57)	Unfavourable (n = 31)	Favourable (n = 26)
Admission NIHSS score	22 (17–28)	10 (7–14)	13 (10–15)	7 (4–10)
Admission GCS score	10 (5–13)	15 (14–15)	14 (13–15)	15 (14–15)
Admission FOUR score	13 (6–14)	15 (15–16)	15 (14–16)	16 (15–16)
SSICH volume, mL	34.0 (25.9–62.3)	7.3 (3.1–29.6)	10.8 (3.9–30.3)	5.9 (3.0–22.0)
Midline shift, n (%)	13 (100.0)	33 (57.9)	24 (77.4)	9 (34.6)
Septum pellucidum displacement, mm	8.1 $\pm$ 0.9	2.6 $\pm$ 0.4	3.8 $\pm$ 0.6	1.3 $\pm$ 0.4
Pineal gland displacement, mm	5.6 $\pm$ 0.8	2.0 $\pm$ 0.3	3.0 $\pm$ 0.4	0.8 $\pm$ 0.3
SIVH volume, mL	54.6 (30.0–54.6)	6.1 (1.8–13.5)	9.0 (3.3–13.5)	3.3 (1.8–6.0)

Table 3. Clinical and neuroimaging characteristics of patients with SSICH without SIVH regarding the outcome of disease in the acute period

Parameters	Vital outcome		Functional outcome	
	Unfavourable (n = 6)	Favourable (n = 78)	Unfavourable (n = 22)	Favourable (n = 56)
Admission NIHSS score	13 (19–25)	8 (5–11)	12 (9–14)	7 (5–9)
Admission GCS score	10 (6–12)	15 (14–15)	14 (12–15)	15 (14–15)
Admission FOUR score	13 (10–14)	16 (15–16)	16 (14–16)	16 (15–16)
ICH volume, mL	29.2 (12.4–41.2)	6.0 (2.3–12.9)	8.6 (5.2–13.5)	5.1 (1.7–12.9)
Midline shift, n (%)	6 (100.0)	19 (24.5)	11 (50.0)	8 (14.3)
Septum pellucidum displacement, mm	4.5 $\pm$ 1.6	1.0 $\pm$ 0.2	2.0 $\pm$ 0.6	0.5 $\pm$ 0.2
Pineal gland displacement, mm	4.2 $\pm$ 1.7	0.8 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.6	0.5 $\pm$ 0.2

Table 4. The neuroimaging parameters informative value in patients with SSICH and SIVH for the vital outcome prognosis of disease in the acute period determination

Parameters	AUC	SE	95 % CI	P
ICH volume	0.72	0.09	0.60–0.82	0.0178
Septum pellucidum displacement	0.89	0.04	0.80–0.95	<0.0001
Pineal gland displacement	0.84	0.05	0.74–0.92	<0.0001
Average midline shift	0.88	0.04	0.78–0.95	<0.0001
SIVH volume	0.94	0.04	0.86–0.98	<0.0001

Table 5. The neuroimaging parameters informative value in patients with SSICH and SIVH for the functional outcome prognosis of disease in the acute period determination

Parameters	AUC	SE	95 % CI	P
ICH volume	0.58	0.08	0.44–0.71	0.3134
Septum pellucidum displacement	0.75	0.06	0.62–0.86	<0.0001
Pineal gland displacement	0.77	0.06	0.64–0.82	<0.0001
Average midline shift	0.78	0.06	0.65–0.88	<0.0001
SIVH volume	0.71	0.07	0.58–0.83	0.0027

Table 6. The neuroimaging parameters informative value in patients with SSICH without SIVH for the vital outcome prognosis determination in the acute period of disease

Parameters	AUC	SE	95 % CI	P
ICH volume	0.77	0.11	0.67–0.86	0.0139
Septum pellucidum displacement	0.88	0.05	0.79–0.94	<0.0001
Pineal gland displacement	0.89	0.04	0.80–0.95	<0.0001
Average midline shift	0.87	0.05	0.78–0.94	<0.0001

Table 7. The neuroimaging parameters informative value in patients with SSICH without SIVH for the functional outcome prognosis determination in the acute period of disease

Parameters	AUC	SE	95 % CI	P
ICH volume	0.62	0.07	0.50–0.73	0.0846
Septum pellucidum displacement	0.68	0.06	0.56–0.78	0.003
Pineal gland displacement	0.67	0.06	0.55–0.77	0.0052
Average midline shift	0.67	0.06	0.55–0.77	0.0047

IVH volume in patients with SIVH for the vital outcome prognosis of disease in the acute period determination ($AUC_{ICHV} = 0.72 \pm 0.09$ (0.60–0.82) versus $AUC_{IVHV} = 0.94 \pm 0.04$ (0.86–0.98), $P = 0.026$) and did not differ from the average midline shift ($AUC_{ICHV} = 0.72 \pm 0.09$ (0.60–0.82) versus $AUC_{AMS} = 0.88 \pm 0.04$ (0.78–0.95), $P = 0.104$), whereas ICH volume was not informative for the functional outcome prognosis of disease in the acute period determination ($AUC_{ICHV} = 0.58 \pm 0.08$ (0.44–0.71), $P = 0.3134$). However, the informative value of SIVH volume for vital prognosis determination was higher than the one used for the functional prognosis verification (0.94 ± 0.04 (0.86–0.98) versus 0.71 ± 0.07 (0.58–0.83), $P = 0.004$). On the basis of ROC analysis it has been detected, that $IVHV > 24.5$ mL is the predictor of SSICH lethal outcome in the acute period ($Se = 84.6\%$, $Sp = 96.5\%$; OR 95 % $CI = 1.18$ (1.07–1.30), $P = 0.0007$).

The results of neuroimaging parameters informative value assessment for the vital and functional outcomes prognosis determination in patients with SSICH without SIVH in the acute period are displayed in *Tables 6 and 7*.

Based on the comparative ROC analysis it was determined that the informative value of ICH volume and average midline shift were not significantly different in patients without SIVH for vital ($AUC_{ICHV} = 0.77 \pm 0.11$ (0.67–0.86) versus $AUC_{AMS} = 0.87 \pm 0.05$ (0.78–0.94), $P = 0.257$) and functional outcomes prognosis ($AUC_{ICHV} = 0.62 \pm 0.07$ (0.50–0.73) versus $AUC_{AMS} = 0.67 \pm 0.06$ (0.55–0.77), $P = 0.423$) determination in the acute period of disease. At the same time, the informative value of average midline shift for vital prognosis determination was higher than the one used for functional prognosis verification in patients without SIVH (0.87 ± 0.05 (0.78–0.94) versus 0.67 ± 0.06 (0.55–0.77), $P = 0.01$).

Discussion

As a result of the study it has been determined that the predictive values of ICH and AMS in patients with SSICH are different depending on the SIVH presence or absence. Thus, in patients without SIVH the most informative neuroimaging parameters for the vital outcome prognosis in the acute period of disease determination are the values of septum pellucidum displacement (0.88 (0.79–0.94), $P < 0.0001$) and pineal gland displacement (0.89 (0.80–0.95), $P < 0.0001$), as well as ICHV (0.77 (0.67–0.86), $P < 0.0001$), which is a little less informative. In our opinion, a higher prognostic value of septum pellucidum displacement in comparison with pineal gland displacement for the vital prognosis determination is not only due to ICHV influence, but also to the perifocal edema severity and its influence on the outcome of disease in the acute period. The obtained data are consistent with the results of other studies in which the leading role of the primary mechanisms of brain damage (including dislocation syndrome) in the lethal outcome of SSICH in the acute period was proved [9,10,13].

The informative value of ICH volume in patients with SIVH is inferior to that of IVH volume and AMS as for the vital and functional outcomes prognosis of SSICH in the acute period determination, which accords with the results of other studies which have proved the negative influence of SIVH presence and severity on the SSICH course and outcome in the acute period [5,13,17]. Our study has determined critical value of IVHV (> 24.5 mL), which is the predictor of SSICH lethal outcome in the acute period ($Se = 84.6\%$, $Sp = 96.5\%$; OR 95 % $CI = 1.18$ (1.07–1.30), $P = 0.0007$).

However, regardless of the SIVH presence or absence, the neuroimaging parameters informative value for the functional outcome prognosis verification in the acute period of SSICH is statistically lower than the one for vital prognosis verification (AUC 0.58–0.78 versus 0.72–0.94, $P < 0.05$ – in patients with SIVH; AUC 0.62–0.67 versus 0.77–0.87, $P < 0.05$ – in patients without SIVH). In our opinion it is not only due to the influence of primary mechanisms of brain damage on the functional outcome of SSICH in the acute period, but also to the secondary ones (thrombin-induced inflammatory activation).

Thus, in the prognostic value assessment, it is necessary to take into consideration the SIVH presence or absence. In order to determine the short-term vital and functional prognosis in patients with SSICH and SIVH, it is reasonable to detect the IVHV.

Conclusions

1. Predictive value of the neuroimaging parameters at SSICH onset depends on SIVH presence or absence. Intracerebral hemorrhage volume is less informative than intraventricular hemorrhage volume and midline shift for the vital and functional outcomes prognosis determination in the acute period of SSICH with SIVH ($AUC_{ICHV} = 0.72 \pm 0.09$ (0.60–0.82) versus $AUC_{IVHV} = 0.94 \pm 0.04$ (0.86–0.98), $P = 0.026$).

2. Intraventricular hemorrhage volume >24.5 mL is the predictor of SSICH with lethal outcome in the acute period ($Se = 84.6\%$, $Sp = 96.5\%$; $OR\ 95\% CI = 1.18$ (1.07–1.30), $P = 0.0007$).

3. The informative value of intracerebral hemorrhage volume and average midline shift does not significantly differ for the vital ($AUC_{ICHV} = 0.77 \pm 0.11$ (0.67–0.86) versus $AUC_{AMS} = 0.87 \pm 0.05$ (0.78–0.94), $P = 0.257$) and functional outcomes prognosis determination ($AUC_{ICHV} = 0.62 \pm 0.07$ (0.50–0.73) versus $AUC_{AMS} = 0.67 \pm 0.06$ (0.55–0.77), $P = 0.423$) in the acute period of SSICH without SIVH.

4. The informative value of neuroimaging parameters for the vital outcome prognosis determination of SSICH in the acute period is higher than the one for the functional prognosis determination ($AUC\ 0.72\text{--}0.94$ versus $0.58\text{--}0.78$, $P < 0.05$ – in patients with SIVH; $AUC\ 0.77\text{--}0.87$ versus $0.62\text{--}0.67$, $P < 0.05$ – in patients without SIVH).

The perspective for the further scientific research is the development of differential predictive criteria for SSICH in patients regarding the SIVH presence or absence.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Оптимізація діагностичних та лікувально-реабілітаційних заходів у хворих з гострими і хронічними порушеннями мозкового кровообігу» № держреєстрації 0113U000798 (2013–2017).

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about author:

Kuznetsov A. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про автора:

Кузнєцов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. нервних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Кузнєцов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 15.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 22.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 29.05.2018

References

- [1] Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy (2014). Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi

- reabilitatsii «Hemorahichnyi insult (vnutrishnomozkova hematoma, anevryzmalnyi subarakhnoidalnyi krovovylyv) [Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation "Hemorrhagic stroke (intrahepatic hematoma, aneurysmal subarachnoid hemorrhage)]. Retrieved from http://moz.gov.ua/docfiles/dod275_ukp_2014.pdf.
- [2] Belur, P. K., Chang, J. J., He, S., Emanuel, B. A., & Mack, W. J. (2013). Emerging experimental therapies for intracerebral hemorrhage: targeting mechanisms of secondary brain injury. *Neurosurg Focus*, 34(5), E9. doi: 10.3171/2013.2.FOCUS1317.
- [3] Feigin, V. L., Krishnamurthi, R. V., Parmar, P., Norrving, B., Mensah, G. A., Bennett, D. A., et al. (2015). Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*, 45(3), 161–76. doi: 10.1159/000441085.
- [4] Gaberel, T., Magheru, C., Parienti, J. J., Huttner, H. B., Vivien, D., & Emery, E. (2011). Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke*, 42(10), 2776–2781. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.615724.
- [5] Hanley, D. F. (2009). Intraventricular hemorrhage: everity factor and treatment target in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 40(4), 1533–1538. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.535419.
- [6] Keep, R. F., Hua, Y., & Xi, G. (2012). Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol*, 11(8), 720–31. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70104-7.
- [7] Khan, N. R., Tsivgoulis, G., Lee, S. L., Jones, G. M., Green, C. S., Katsanos, A. H., et al. (2014). Fibrinolysis for intraventricular hemorrhage: an updated meta-analysis and systematic review of the literature. *Stroke*, 45(9), 2662–2669. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005990.
- [8] Newton, J. N., Briggs, A. D., Murray, C. J., Dicker, D., Foreman, K. J., Wang, H., et al. (2015). Changes in health in England, with analysis by English regions and areas of deprivation, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 386(10010), 2257–74. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00195-6.
- [9] Panchal, H. N., Shah, M. S., & Shah, D. S. (2015). Intracerebral Hemorrhage Score and Volume as an Independent Predictor of Mortality in Primary Intracerebral Hemorrhage Patients. *Indian J Surg*, 77(2), 302–304. doi: 10.1007/s12262-012-0803-2.
- [10] Ozdinc, S., Unlu, E., Karakaya, Z., Turamanlar, O., Dogan, N., Isler, Y., et al. (2016). Prognostic value of perihematomal edema area at the initial ED presentation in patients with intracranial hematoma. *Am J Emerg Med*, 34(7), 1241–1246. doi: 10.1016/j.ajem.2016.03.048.
- [11] Roth, G. A., Forouzanfar, M. H., Moran, A. E., Barber, R., Nguyen, G., Feigin, V. L., et al. (2015). Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1333–1341. doi: 10.1056/NEJMoa1406656.
- [12] Steiner, T., Al-Shahi Salman, R., Beer, R., Christensen, H., Cordonnier, C., Csiba, L., et al. (2014). European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*, 9(7), 840–855. doi: 10.1111/ijs.12309.
- [13] Specogna, A. V., Turin, T. C., Patten, S. B., & Hill, M. D. (2014). Factors associated with early deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9(5), e96743. doi: 10.1371/journal.pone.0096743.
- [14] Tao, C., Hu, X., Li, H., & You, C. (2017). White Matter Injury after Intracerebral Hemorrhage: Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Front Hum Neurosci*, 25(11), 422. doi: 10.3389/fnhum.2017.00422.
- [15] Wendy, C. Z. (2013). Hematology and Inflammatory Signaling of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 44, 74–78. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000662.
- [16] Wong, R. H., & Bailes, J. E. (2013). Thrombolysis for intraventricular hemorrhage. *Semin Thromb Hemost*, 39(4), 400–405.
- [17] Ye, Z., Ai, X., Hu, X., Fang, F., & You, C. (2017). Clinical features and prognostic factors in patients with intraventricular hemorrhage caused by ruptured arteriovenous malformations. *Medicine (Baltimore)*, 96(45), e8544. doi: 10.1097/MD.00000000000008544.
- [18] Zhou, Y., Wang, Y., Wang, J., Anne Stetler R., & Yang, Q. W. (2014). Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation. *Prog Neurobiol*, 115, 25–44. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.003.

Нейро-глю-капілярні взаємодії сідничного нерва та його сегментарних центрів при експериментальній етопозид-індукованій нейропатії

Н. Ю. Лучків

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

Ключові слова:

етопозид-індукована нейропатія, сідничний нерв, мотонейрони, чутливі нейрони.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 548–552

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.4.135790

E-mail:

natalialuchkiv80@gmail.com

Ускладнення після використання протипухлинних препаратів є причиною сенсорних, рухових і вегетативних розладів. Неврологічні симптоми, що з'являються під час терапії, достатньо описані в фаховій літературі, а віддалені результати потребують докладнішого вивчення, оскільки систематичні дослідження патогенезу токсичних нейропатій, які виникли внаслідок терапії хіміопрепаратами, нечисленні.

Мета роботи – вивчити морфофункціональний стан нервових волокон сідничного нерва та перикаріонів нейронів його сегментарних центрів (рухового та чутливого) за умов експериментальної етопозид-індукованої нейропатії.

Матеріали та методи. Нейротоксичний вплив етопозиду вивчали на експериментальній моделі, запропонованій С. L. Bregman, – одноразове внутрішньовенне введення препарату в дозі 22 мг/кг маси тварини (30 аутбредних щурів лінії Wistar). Матеріал для дослідження забирали на 3, 7 та 15 добу. Об'єкти світлооптичного та електронномікроскопічного дослідження: сідничні нерви, спинномозкові вузли L_2-L_5 та попереково-крижовий відділ спинного мозку (сегменти L_2-S_1).

Результати. Етопозид-індукована периферична нейропатія характеризується передусім дистрофічними й дегенеративними змінами осевих циліндрів мієлінових нервових волокон сідничного нерва, які є відростками чутливих і рухових нейронів. У перикаріонах переважно відбуваються компенсаторні зміни, що сприяють збереженню цілісності чутливих і рухових нейронів в ранні терміни дослідження (3 доба). На наступному етапі (7 доба) послідовно розвиваються чималі зрушення в будові кровоносних судин периферичних нервів та їхніх чутливих і рухових центрів, що призводять до поглиблення альтеративних процесів. На 15 добу ці прояви доповнюються дегенеративними змінами названих структур.

Висновки. Встановили, що одноразове внутрішньовенне введення етопозиду в дозі 22 мг/кг маси тіла викликає в експериментальних тварин компенсаторні зміни в перикаріонах від 3 доби дослідження, починаючи з 7 доби спостерігають зниження рухової активності, на 15 добу – парези тазових кінцівок, що відповідає II–III ступеню нейротоксичності. З'ясовано, що в динаміці експерименту як результат впливу етопозиду поєднуються тенденції до ураження та одночасного використання компенсаторних можливостей для забезпечення життєздатності структурних компонентів периферичного нерва, його сегментарних центрів.

Ключевые слова:

этопозид-индуцированная нейропатия, седалищный нерв, мотонейроны, чувствительные нейроны.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 548–552

Нейро-глю-капиллярные взаимодействия седалищного нерва при экспериментальной этопозид-индуцированной нейропатии

Н. Ю. Лучкив

Осложнения после использования противоопухолевых препаратов являются причиной сенсорных, двигательных и вегетативных расстройств. Неврологические симптомы, которые проявляются во время терапии, достаточно описаны в специализированной литературе, но отдаленные результаты необходимо изучить более точно, поскольку систематические исследования патогенеза токсических нейропатий, возникших вследствие химиотерапии, незначительные.

Цель работы – изучить морфофункциональное состояние нервных волокон седалищного нерва и перикарионов нейронов его сегментарных центров (двигательного и чувствительного) в условиях экспериментальной этопозид-индуцированной нейропатии.

Материалы и методы. Нейротоксическое влияние этопозиды изучали в эксперименте с одноразовым внутривенным введением препарата в дозе 22 мг/кг массы тела животного (30 аутбредных крыс линии Wistar). Материал для исследования отбирали на 3, 7 и 15 сутки. Объекты светоптического и электронномикроскопического исследований: седалищные нервы, спинномозговые узлы L_2-L_5 и пояснично-крестцовый отдел спинного мозга (сегменты L_2-S_1).

Результаты. Этопозид-индуцированная нейропатия характеризуется, в первую очередь, дистрофическими и дегенеративными изменениями осевых цилиндров миелиновых нервных волокон седалищного нерва, которые являются отростками чувствительных и двигательных нейронов. В перикарионах наблюдают преимущественно компенсаторные изменения, что содействует сохранению целостности чувствительных и двигательных нейронов в ранние сроки эксперимента (3 сутки). На следующем этапе (7 сутки) последовательно развиваются значительные нарушения в строении кровеносных сосудов периферических нервов и их чувствительных и двигательных центров, которые приводят к углублению альтеративных процессов. На 15 сутки эти явления дополняются дегенеративными изменениями указанных структур.

Выводы. Установлено, что однократное внутривенное введение этопозиды в дозе 22 мг/кг массы тела вызывает у экспериментальных животных компенсаторные изменения перикарионов с 3 суток эксперимента, начиная с 7 суток наблюдают снижение двигательной активности, на 15 сутки – парезы тазовых конечностей, что соответствует II–III степени нейротоксичности. Отмечено, что в динамике эксперимента как результат влияния этопозиды сочетаются тенденции к поражению и одновременного использования компенсаторных возможностей для обеспечения жизнедеятельности структурных компонентов периферического нерва и его сегментарных центров.

Neuro-glio-vascular interrelations between the sciatic nerve and its segmental centers in the experimental etoposide-induced neuropathy

N. Yu. Luchkiv

The neurological symptoms that occur during chemotherapy are sufficiently described in the literature, but the long-term results require a more detailed study due to insufficient evidence of the toxic neuropathy pathogenesis resulting from chemotherapy systematic studies.

The purpose of the work is to study the morphofunctional state of the sciatic nerve fibers and neuron perikaryons of its segmental centers (motor and sensory) under the conditions of experimental etoposide-induced neuropathy.

Materials and methods. The neurotoxic influence of etoposide was studied in the experiment via preparation intravenous injection at a single-dose of 22 mg/kg body weight of an animal (30 outbred Wistar rats). The study terms – the 3rd, 7th and 15th days. The object of light-optic and electron-microscopic study was the sciatic nerves, cerebrospinal nodes L₂-L₅ and the lumbar-sacral part of the spinal cord (L₂-S₁ segments).

Results. On the 3rd day morphological changes of myelin nerve fibers of the sciatic nerve are insignificant – on the cross section they are irregularly shaped making isolated shallow protrusions and invaginations, separate axial cylinders are wrinkled. The endoneurial connective tissue is at the stage of moderate edema. The electron-microscopic study reveals the increase in electronic density of hyaloplasm and number of microtubules and neurofilaments, mitochondria swelled and cisterns of the smooth endoplasmic reticulum are observed in axoplasm of some myelin nerve fibers. The capillaries basal membrane is thickened, somewhere considerably. In cytoplasm of endotheliocytes – the increased vesicle formation with predominance of micropinocytotic vesicles that are nearer to the luminal plasmalemma.

On the 7-th day of experiment the expressed edema of the nerve connective tissue framework is observed. Most myelinated nerve fibers are round-shaped, edema of axial cylinders, but there are also fibers with atrophic axons which are irregularly shaped. Cleavage of myelin lamellae appears in the myelin sheath of nerve fibres. Some mitochondria in axial cylinders are wrinkled with crists homogenization and vacuoles transformation is sometimes observed. Nuclear envelope invaginations present in endotheliocytes of endoneurium. Numerous finger-shaped and sail-like outgrowths are on the luminal plasmalemma. The number of lysosomes increases in cytoplasm of endotheliocytes. Most mitochondria are swelled. Elements of the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus are increased; some of them are vacuolated: the expressed micropinocytosis is observed. The basement membrane is thickened, somewhere dissociated.

On the 15th day the edema of connective tissue increases. Myelin nerve fibers with abruptly disturbed ratios between the myelin sheath and axial cylinder (the latter is often thickened and atrophic) are revealed in certain parts of the nerve. Many axons are showing signs of degeneration. Lamellas are placed disorderedly in the thickened myelin sheath, vesiculo-tubular structures are observed between them.

Separate fragments of myelin are detected in axons of some fibers at the background of increase in their electron density that is, degenerative changes in axons and myelin sheath are present. At the same time the edema signs and irregularly scattered neurotubules and neurofilaments are observed. Neurolemmocytes demonstrate macrophagic activity and contain products of myelin sheath disintegration. Deep nuclear invaginations of endotheliocytes and rough peripheral condensation of chromatin are observed in some hemocapillaries. Luminal plasmalemma is labile, numerous protrusions form on it.

Slight changes in the state of neuron perikaryons of the sciatic nerve segmental motor center in the spinal cord are observed on the 3rd day (moderate dilation of endoplasmic reticulum cisterns, vacuolization of Golgi apparatus cisterns). Manifestations of chromatolysis and increase in lysosomes number are intensified up to the 7th day. At the 15th day cells with chromatolysis phenomenon and hypochromic nucleus represent majority of neurons.

The stromal edema is detected in sensory ganglions. From the 3rd day neuron bodies deformation takes place with the uneven distribution of Nissl substance. Chromatolysis at the background of large conglomerates of chromatophilic substance, after which neuron wrinkling takes place, is observed on the 7th day. On the 15th day phenomenon of basophilic substance tigrolysis with dystrophic changes worsening in neurons occur. "Light" and "dark" neurons are observed. The processes of cytoplasm vacuolization take place in "light" neurons in the extension of mitochondria and cisterns of the endoplasmic reticulum transformation. The expressed micropinocytosis in cytoplasm of capillary endotheliocytes is revealed.

Conclusions. It has been established that etoposide intravenous injection at a single-dose of 22 mg/kg body weight reduces the moving activity in experimental animals beginning from the 7th day of the experiment; on the 15th day – paresis of lumbar extremities that corresponded to II–III degree of neurotoxicity is developed. Thus, the experiment dynamics as a result of etoposide toxic influence combines the tendencies to injury and at the same time to the use of compensatory possibilities to provide the life ability of structural components of peripheral nerves and its segmental centers.

Key words:
etoposide-induced neuropathy,
sciatic nerve,
motor neurons,
sensory neurons.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (4), 548–552

Ускладнення після використання протипухлинних препаратів є причиною сенсорних, рухових і вегетативних розладів. Неврологічні симптоми, що з'являються під час терапії, достатньо описані у фаховій літературі, а віддалені результати потребують докладного вивчення, оскільки систематичні дослідження патогенезу токсичних нейропатій, які виникли внаслідок терапії хіміопрепаратами, нечисленні.

З коренів подофілла щитоподібного (*Podophyllum peltatum* L.) отримали напівсинтетичний глікозид етопозид, який гальмує вступ клітини в мітоз. Його застосовують у схемах лікування пухлин головного мозку, дрібноклітинного раку легень, лімфогранулематозу і неходжкінських лімфом [1–3]. Побічні дії етопозиду проявляються пригніченням кровотворення, шлунково-кишковими розладами, порушенням функції нирок,

алопецією. Такі симптоми характерні і для дорослих, і для дітей [4–6].

Токсичний вплив етопозиду на периферичну нервову систему проявляється по-різному. Одним із перших щодо результатів морфологічного дослідження впливу препарату на периферичні нерви в лабораторних тварин було повідомлення С. L. Bregman et al. [7], які провели серію дослідів на мишах із внутрішньовенним введенням препарату в дозі 44 мг/кг і 88 мг/кг маси тіла та обробкою матеріалу на світлооптичному та електронномікроскопічному рівнях. Дослідники описали клінічну симптоматилогію експериментальної етопозид-індукованої периферичної нейропатії. Це атація, що прогресує, порушення рефлексів, парези передніх і задніх кінцівок, починаючи з 8 доби експерименту. Морфологічно виявили пошкодження волокон дорсальних корінців і канатиків спинного мозку, аксональну дегенерацію в дистальних і проксимальних ділянках периферичних нервів. Результати вивчення побічного токсичного впливу етопозиду на органи нервової системи є дуже обмеженими. Морфогенез цих уражень не розкритий, хоча етопозид широко застосовується в комплексній протипухлинній терапії.

Мета роботи

Вивчити морфофункціональний стан нервових волокон сідничного нерва та перикаріонів нейронів його сегментарних центрів (рухового і чутливого) за умов експериментальної етопозид-індукованої нейропатії.

Матеріали і методи дослідження

Нейротоксичний вплив етопозиду вивчали на експериментальній моделі, що запропонована С. L. Bregman [7], – одноразове внутрішньовенне введення препарату в дозі 22 мг/кг маси тварини (30 аутбредних щурів-самців масою 200–220 г лінії Wistar). Матеріал для дослідження забирали на 3, 7 та 15 добу. Об'єкти світлооптичного дослідження: сідничні нерви, спинномозкові вузли L₂–L₅ і попереково-крижовий відділ спинного мозку (сегменти L₂–S₁).

Поперечні перерізи сідничного нерва забарвлювали толуїдиновим синім, зрізи передніх рогів спинного мозку та чутливі спинномозкові вузли забарвлювали за методом Ніссля. Для електронномікроскопічного дослідження шматочки цих органів обробляли за загальноприйнятими методами.

Статистичне опрацювання не виконували, оскільки завданням роботи було вивчення тільки якісних змін провідникового компонента (мієлінових і безмієлінових нервових волокон) периферичного нерва, перикаріонів і гліоцитів рухових ядер сірої речовини спинного мозку, спинномозкових вузлів, а також кровоносних капілярів сідничного нерва та його рухового, чутливого сегментарних центрів. У межах здійсненого дослідження не вважали за доцільне виконання морфометрії на електронномікроскопічному рівні з огляду на її невисоку діагностичну цінність. Такий підхід відповідає даним багатьох інших авторів, які вивчають токсичний вплив хіміопрепаратів на структури центральної та периферичної нервових систем, що забезпечує можливість зіставлення та порівняння результатів власних досліджень з даними наукової літератури.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що одноразове внутрішньовенне введення етопозиду в дозі 22 мг/кг маси тіла викликає в експериментальних тварин, починаючи з 7 доби досліді, зниження рухової активності, на 15 добу – парези тазових кінцівок, що відповідає II–III ступеню нейротоксичності (згідно з рекомендаціями ВООЗ і Міжнародного протиракового союзу для оцінювання ступеня побічних проявів хіміотерапії).

На 3 добу після введення етопозиду морфологічні зміни мієлінових нервових волокон сідничного нерва незначні, між ними розташовуються тонкі прошарки ендоневральної сполучної тканини. Конфігурація мієлінових нервових волокон різного діаметра та їхніх осевих циліндрів порушується. Волокна мають переважно неправильну форму з утворенням поодиноких неглибоких випинань та інвагінацій. При цьому виявляється зморщення осевих циліндрів різного діаметра. Під час електронномікроскопічного дослідження в аксоплазмі деяких мієлінових нервових волокон спостерігали підвищення електронної густини гіалоплазми та збільшення кількості мікротрубочок і нейрофіламентів, набряклих мітохондрій і цистерн гладкої ендоплазматичної сітки. У капілярах базальна мембрана потовщена, місцями розпушена. Мітохондрії ендотеліоцитів помірно набухли, кристи розріджені та гомогенізовані, матрикс просвітлений. В окремих мітохондріях визначено деструкцію зовнішньої та внутрішньої мембран. Цистерни ендоплазматичної сітки та елементи апарата Гольджі розширені. Виявили вогнищеву дегрануляцію цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. У цитоплазмі – підвищене везикулювання з переважанням мікропіноцитозних пухирців, які знаходяться ближче до люменальної плазмолемі.

На 7 добу досліді мікроскопічна картина сідничного нерва суттєво змінюється. У сполучнотканинній основі нерва спостерігали виражений набряк. Більшість мієлінових нервових волокон характеризуються округлістю форми, набряком осевих циліндрів, але трапляються мієлінові нервові волокна з аксонами в стані атрофії, які набувають неправильної форми. У мієліновій оболонці волокон з'являються розщеплення пластинок мієліну. В осевих циліндрах частина мітохондрій зморщена з гомогенізацією гребінців, інколи спостерігали їх вакуольну трансформацію. Отримані результати збігаються з даними С. Б. Геращенко [8], який використовував морфометричні дослідження компонентів периферичного нерва і встановив порушення структури та конфігурації осевих циліндрів, деформацію нервових волокон.

У капілярах ендоневрію ядра ендотеліоцитів мають інвагінації каріолемі. На люменальній плазмолемі утворюються численні пальце- або вітрилоподібні відростки. Довжина зони щільного контакту між ендотеліоцитами зменшується. У цитоплазмі ендотеліоцитів збільшується кількість лізосом. Більшість мітохондрій набрякли з явищами вогнищеві деструкції зовнішньої мембрани, укороченням і розплавленням крист, просвітленням матриксу. Елементи ендоплазматичної сітки та апарата Гольджі розширені, окремі з них вакуольно трансформовані, спостерігали виражений мікропіноцитоз. Базальна мембрана потовщена, місцями дисоційована. Ці зміни пояснюються токсичним впливом етопозиду на стінку мікрогемосудин, порушен-

ням трансендотеліального транспорту та зумовлюють вазогенний набряк нервових волокон, поглиблюючи цитотоксичну дію етопозиду. На 15 добу експерименту набряк сполучної тканини посилюється, особливо навколо капілярів та артеріол. У певних ділянках нерва виявляли мієлінові нервові волокна, в яких різко порушені співвідношення між мієліною оболонкою та осьовим циліндром. Останній часто зморщений і знаходиться у стані атрофії. Багато аксонів мають ознаки дегенерації. Мієлінова оболонка потовщується. У ній мієлінові пластинки розташовуються невідповідно, утворюючи деревоподібні структури, між ними спостерігали пухирчасті розширення і звуження. В аксонах окремих волокон визначили ізольовані фрагменти мієліну на фоні збільшення їхньої електронної густини, тобто наявні дегенеративні зміни в осьових циліндрах і мієліновій оболонці. Водночас спостерігали ознаки набряку і невідповідно розташування нейротрубочок і нейрофіламентів. Нейролемоцити проявляють макрофагічну активність і захоплюють продукти розпаду мієлінової оболонки. В окремих гемокапілярах спостерігали глибокі інвагінації ядер ендотеліоцитів і грубу периферичну конденсацію хроматину. Люменальна плазма лабільна, на ній утворюються численні випинання. У стані перикаріонів нейронів сегментарного рухового центру сідничного нерва у спинному мозку на 3 добу встановили незначні зміни (помірне розширення мішечків ендоплазматичної сітки, вакуольна трансформація цистерн апарату Гольджі). До 7 доби посилюються прояви хроматолізу з розширенням мішечків ендоплазматичної сітки та збільшенням кількості лізосом. Подекуди можна виявити деструкцію окремих ділянок люменальної плазми. На 15 добу клітини з явищами хроматолізу та гіпохромними ядрами становлять більшість нейронів рухового сегментарного центру. Частина нейронів набрякла, їхня цитоплазма просвітлена, виявлено дистрофічні зміни органел: набряк мітохондрій, проліферацію міотрубочок, утворення мієліноподібних фігур і вакуоль великих розмірів. Перинейрональні гліюцити не мають значущих змін. Зміни у стінці гемокапілярів доповнюються явищами клазматозу цитоплазми ендотеліоцитів.

У чутливих спинномозкових вузлах визначили набряк строми. Від 3 доби експерименту відбувається деформація тіл нейронів з одночасним нерівномірним розміщенням грудочок речовини Ніссля. На 7 добу спостерігали хроматоліз на тлі великих грудок хроматофільної речовини, за яким настає зморщення нейрона. В ядрах виявлено 2 ядра. На 15 добу з поглибленням дистрофічних змін у нейронах наростають явища тигролізу базофільної речовини. Спостерігали «світлі» й «темні» нейрони, що характеризуються неоднозначним рівнем ущільнення нейроплазми, групуванням вільних рибосом і полісом. У «світлих» нейронах переважають процеси вакуолізації цитоплазми шляхом трансформації мітохондрій і цистерн ендоплазматичної сітки. Вакуолі мають переважно великі розміри і насичені пластівцеподібним вмістом. У цитоплазмі ендотеліоцитів стінки кровоносних капілярів виявили утворення численних мікропіноцитозних пухирців, більшість яких прикріплені до аблюменальної плазми.

Висновки

1. Етопозид-індукована периферична нейропатія характеризується передусім дистрофічними та деструктивними змінами осьових циліндрів мієлінових нервових волокон сідничного нерва, які є відростками чутливих і рухових нейронів. У нейронах відбуваються компенсаторні зміни перикаріонів, що сприяє збереженню цілісності чутливих і рухових нейронів сегментарних центрів нервових волокон у ранні терміни дослідів (3 доба). На наступному етапі (7 доба) послідовно розвиваються чималі зрушення в будові стінки гемосудин периферичних нервів та їхніх чутливих і рухових центрів, що призводять до поглиблення альтеративних процесів у нервових волокнах і перикаріонах аферентних та еферентних нейронів. На 15 добу ці прояви доповнюються дегенеративними змінами названих структур.

2. Отже, в динаміці експерименту як результат впливу етопозиду поєднуються тенденції до ураження та водночас використання компенсаторних можливостей для забезпечення життєздатності структурних компонентів периферичного нерва та його сегментарних центрів.

Перспективи подальших досліджень. Незважаючи на широке застосування етопозиду в комплексній протипухлинній терапії, недостатньо вивченим залишається побічний токсичний вплив етопозиду на органи нервової системи. Не розкритим є і морфогенез уражень, що зумовлені використанням цього препарату, а це й визначає перспективність наступних досліджень токсичного впливу етопозиду на органи нервової системи.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Лучків Н. Ю., канд. біол. наук, доцент каф. гістології, цитології та ембріології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Сведения об авторе:

Лучков Н. Ю., канд. биол. наук, доцент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Information about author:

Luchkiv N. Yu., PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, SHEI "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 06.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 18.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 22.12.2017

Список літератури

- [1] Pu D. A randomized controlled study of chemotherapy: etoposide combined with oxaliplatin or cisplatin regimens in the treatment of extensive-stage small cell lung cancer in elderly patients / D. Pu, M. Hou, Z. Li // Zhongguo Fei. Ai. Za. Zhi. – 2013. – Vol. 16(1). – P. 20–24.
- [2] siRNA-mediated inhibition of survivin gene enhances the anti-cancer effect of etoposide in U-937 acute myeloid leukemia cells / M. Jafarlu, B. Baradaran, D. Shandehbandi, et al. // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). – 2016. – Vol. 62(6). – P. 44–49.
- [3] Etoposide induces pancreatic β -cells cytotoxicity via the JNK/ERK/GSK-3 signaling-mediated mitochondria-dependent apoptosis pathway

- / K.I. Lee, C.C. Su, C.Y. Yang, et al. // *Toxicol. In Vitro*. – 2016. – Vol. 36. – P. 142–152.
- [4] Phase I/II study of sequential dose-intensified ifosfamide, cisplatin, and etoposide plus paclitaxel as induction chemotherapy for poor prognosis germ cell tumors by the German Testicular Cancer Study Group / J.T. Hartmann, T. Gauler, B. Metzner, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25(36). – P. 5742–5747.
- [5] Dose finding study of oral PSC 833 combined with weekly intravenous etoposide in children with relapsed or refractory solid tumours / F. Pein, R. Pinkerton, P. Berthaud, et al. // *Eur. J. Cancer*. – 2007. – Vol. 43(14). – P. 2074–2081.
- [6] Phase III study comparing sequential versus alternate administration of cisplatin-etoposide and topotecan as first-line treatment in small cell lung cancer / S. Baka, S. Agelaki, A. Kotsakis, et al. // *Anticancer Res.* – 2010. – Vol. 30(7). – P. 3031–3038.
- [7] Etoposide-induced and BMY-40481-induced sensory neuropathy in mice / C.L. Bregman, R.A. Buroker, R.S. Hirth, et al. // *Toxicol. Pathol.* – 1994. – Vol. 22(5). – P. 528–535.
- [8] Геращенко С.Б. Зміни рухових сегментарних центрів сідничного нерва при експериментальній етопозид-індукованій периферійній нейропатії / С.Б. Геращенко // *Медицина сьогодні і завтра*. – 2002. – №1. – С. 42–45.

References

- [1] Pu, D., Hou, M., Li Z. (2013). A randomized controlled study of chemotherapy: etoposide combined with oxaliplatin or cisplatin regimens in the treatment of extensive-stage small cell lung cancer in elderly patients. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 16(1), 20–24.
- [2] Jafarlou, M., Baradaran B., Shanehbandi, D., Saedi, T. A., Jafarlou, V., Ismail, P., & Othman, F. (2016). siRNA-mediated inhibition of survivin gene enhances the anti-cancer effect of etoposide in U-937 acute myeloid leukemia cells. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 62(6), 44–49. doi: 10.14715/cmb/2016.62.6.8.
- [3] Lee, K. I., Su, C. Y., Yang, C. Y., Hung, D. Z., Lin, C. T., Lu, T. H., et al. (2016). Etoposide induces pancreatic β -cells cytotoxicity via the JNK/ERK/GSK-3 signaling-mediated mitochondria-dependent apoptosis pathway. *Toxicol. In Vitro*, 36, 142–152. doi: 10.1016/j.tiv.2016.07.018.
- [4] Hartmann, J. T., Gauler, T., Metzner, D., Gerl, A., Casper, J., Rick, O., et al. (2007). Phase I/II study of sequential dose-intensified ifosfamide, cisplatin, and etoposide plus paclitaxel as induction chemotherapy for poor prognosis germ cell tumors by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 25(36), 5742–5747. doi: 10.1200/JCO.2007.11.9099.
- [5] Pein, F., Pinkerton, P., Berthaud, R., Pritchard-Jones, K., Dick, G., & Vassal, G. (2007). Dose finding study of oral PSC 833 combined with weekly intravenous etoposide in children with relapsed or refractory solid tumours. *Eur J Cancer*, 43(14), 2074–2081. doi: 10.1016/j.ejca.2007.07.003.
- [6] Baka, S., Agelaki, S., Kotsakis, A., Veslemes, M., Papakotoulas, P., Agelidou, M., et al. (2010). Phase III study comparing sequential versus alternate administration of cisplatin-etoposide and topotecan as first-line treatment in small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 30(7), 3031–3038.
- [7] Bregman, C. L., Buroker, R. A., Hirth, R. S., Crosswell, A. R., & Durham, S. K. (1994). Etoposide-induced and BMY-40481-induced sensory neuropathy in mice. *Toxicol Pathol*, 22(5), 528–535. doi: 10.1177/019262339402200508.
- [8] Herashchenko, S. B. (2002). Zminy rukhovyykh sehmentarnykh tsentriv sidnychnoho nerva pry eksperymentalniy etopozyd-indukovanii peryferiynii neiropatii [Changes in the motor segmental centers of the sciatic nerve in experimental etoposide-induced peripheral neuropathy]. *Medytsyna sьогодni i zavtra*, 1, 42–45. [in Ukrainian].

Зміни функціональної активності тромбоцитів у щурів при експериментальному порушенні стану сполучної тканини пародонта

В. Ф. Черемісіна

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Мета роботи – вивчення функціональної активності тромбоцитів при пародонтиті.

Матеріали та методи. Експерименти здійснили на 20 білих нелінійних щурах-самцях масою $320,0 \pm 30,0$ г. Експериментальний пародонтит моделювали за методом Л. В. Пешкової. Кров для дослідження агрегації тромбоцитів брали шприцом із серця. Індуковану агрегацію тромбоцитів досліджували з використанням комп'ютеризованого аналізатора агрегації тромбоцитів «SOLAR 2110». Як індуктор використовували аденозиндифосфат (АДФ) у концентрації 2,5 мкмоль/л і 10,0 мкмоль/л. Запис агрегатограм виконували при 37 °С протягом 10 хв. Зразки тканин пародонта фіксували в 10 % нейтральному формаліні. Зневоднювали у спирті концентрації, що збільшується, проводили через хлороформ, хлороформ-парафін і заливали в парафін. Зрізи завтовшки 4–6 мкм виготовлені на санному мікромомі та забарвлені гематоксилін-еозином та за Ван-Гізеном.

Результати. Аналіз агрегатограм показав зменшення функціональної активності тромбоцитів у щурів з експериментальним пародонтитом при концентраціях індуктора агрегації 2,5 мкмоль/л та 10,0 мкмоль/л. Зниження ступеня агрегації тромбоцитів і швидкості агрегації порівняно з контролем спостерігали при концентрації індуктора 2,5 мкмоль/л у групі щурів з експериментальним пародонтитом. Під час мікроскопічного дослідження констатували порушення гістоархітекtonіки сполучної тканини пародонта. У прошарках сполучної тканини спостерігали розширення дрібних капілярів, а в деяких препаратах – переповнені кров'ю судини, що свідчило про порушення мікроциркуляції крові, зрив регуляторних механізмів репарації та вихід патологічного процесу на системний рівень. Не останню роль у цих процесах відігравала взаємодія клітин сполучної тканини з тромбоцитами.

Висновки. У щурів з експериментальним пародонтитом відбувається зниження агрегаційної активності тромбоцитів. Порушення стану сполучної тканини пародонта проявляються перебудовою судинного басейну, розладом мікроциркуляції крові, зривом регуляторних механізмів репарації, виходом патологічного процесу на системний рівень.

Ключові слова:

тромбоцити, пародонтит, сполучна тканина.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 553–556

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.4.135325

E-mail:

cheremishav1@gmail.com

Изменения функциональной активности тромбоцитов у крыс при экспериментальном нарушении состояния соединительной ткани пародонта

В. Ф. Черемисина

Цель работы – изучение функциональной активности тромбоцитов при пародонтите.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 20 белых нелинейных крысах-самцах массой $320,0 \pm 30,0$ г. Экспериментальный пародонтит моделировали методом Л. В. Пешковой. Кровь для исследования агрегации тромбоцитов брали шприцем из сердца. Индуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали с использованием компьютеризованного анализатора агрегации тромбоцитов «SOLAR 2110». В качестве индуктора использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 2,5 мкмоль/л и 10,0 мкмоль/л. Запись агрегатограмм проводили при 37 °С в течение 10 мин. Образцы тканей пародонта фиксировали в 10 % нейтральном формалине. Обезвоживали в спирте возрастающей концентрации, проводили через хлороформ, хлороформ-парафин и заливали в парафин. Срезы толщиной 4–6 мкм были изготовлены на санном микротоме и окрашены гематоксилін-еозином и по Ван-Гизону.

Результаты. Анализ агрегатограмм показал уменьшение функциональной активности тромбоцитов у крыс с экспериментальным пародонтитом при концентрациях индуктора агрегации 2,5 мкмоль/л и 10,0 мкмоль/л. Снижение степени агрегации тромбоцитов и скорости агрегации по сравнению с контролем наблюдали при концентрации индуктора 2,5 мкмоль/л в группе крыс с экспериментальным пародонтитом. При микроскопическом исследовании констатировали нарушение гистоархитектоники соединительной ткани пародонта. В слоях соединительной ткани наблюдали расширение мелких капилляров, а в некоторых препаратах – переполненные кровью сосуды, что свидетельствовало о нарушении микроциркуляции крови, срыве регуляторных механизмов репарации и выходе патологического процесса на системный уровень. Не последнюю роль в этих процессах играло взаимодействие клеток соединительной ткани с тромбоцитами.

Выводы. У крыс с экспериментальным пародонтитом происходит снижение агрегационной активности тромбоцитов. Нарушения состояния соединительной ткани пародонта проявляются перестройкой сосудистого бассейна, расстройством микроциркуляции крови, срывом регуляторных механизмов репарации, выходом патологического процесса на системный уровень.

Ключевые слова:

тромбоциты, пародонтит, соединительная ткань.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 553–556

Changes in the functional activity of thrombocytes in rats with experimental disruption of the periodontal connective tissue

V. F. Cheremisina

Objective. The aim was to study the functional activity of platelets in periodontitis.

Materials and methods. Experiments were performed on 20 white nonlinear male rats weighing 320.0 ± 30.0 g. Experimental periodontitis was modeled by the method of L. V. Peshkova. Blood for the study of platelet aggregation was taken by a syringe from the heart. Induced platelet aggregation was examined using a Computerized Platelet Aggregation Analyzer SOLAR 2110.

Key words:

platelets, periodontitis, connective tissue.

Zaporozhye

medical journal
2018; 20 (4), 553–556

Adenosine diphosphate (ADP) was used as an inducer at 2.5 $\mu\text{mol/L}$ and 10.0 $\mu\text{mol/L}$ concentration. The resulting aggregation was recorded at 37 °C for 10 min. Samples of periodontal tissues were fixed in a 10 % neutral-buffered formalin solution, dehydrated in an ascending concentration series of alcohol, followed by chloroform, chloroform-paraffin and embedded into paraffin. Sections 4–6 microns thick were cut on a sliding microtome and stained with hematoxylin-eosin and van Gieson's stain.

Results. Analysis of aggregograms revealed a decrease in the functional activity of platelets in rats with experimental periodontitis at aggregation inducer concentrations of 2.5 $\mu\text{mol/L}$ and 10.0 $\mu\text{mol/L}$. Reduction in the degree of platelets aggregation and aggregation rate were observed at an inducer concentration of 2.5 $\mu\text{mol/L}$ in a group of rats with experimental periodontitis in comparison with the control. Microscopic examination showed a violation of the connective periodontal tissue histoarchitectonic. Dilatation of small capillaries in the connective tissue layers and in some preparations microvascular congestion were observed which indicated a violation of blood microcirculation, failure of repair regulatory mechanisms and the pathological process's reaching the systemic level. The interaction of connective tissue cells with platelets played a significant role in these processes.

Conclusions. Decrease in thrombocytes aggregation activity is observed in rats with experimental periodontitis. Changes in the periodontal connective tissue manifested by the vascular pattern transformation, microcirculation violations, disruption of repair regulatory mechanisms and the pathological process's reaching the systemic level.

Надзвичайно важливо своєчасно діагностувати ступінь процесів фіброзування органів і тканин, оскільки це має загальномедичне значення. Особливу зацікавленість у цьому аспекті викликає використання дослідження агрегації тромбоцитів [1]. Однак механізми взаємопов'язаного функціонування системи сполучної тканини та тромбоцитів при захворюваннях пародонта не вивчено.

Відомо, що в запально-репаративних реакціях беруть участь різні популяції клітин, і на різних етапах запалення регулюється розвиток наступних подій у клітинах. Відбувається послідовний перехід від однієї до іншої популяції [2]. Спочатку ініціюється посилення агрегації тромбоцитів, відбувається дегрануляція тромбоцитами речовин, серед яких є сполуки, що мають прямий стимулювальний вплив на клітини, які синтезують колаген, тромбоцитарний фактор росту, ендотеліальний фактор росту тощо. Як наслідок, при вираженому запальному процесі в сполучній тканині відбуваються розлади функції тромбоцитів: порушується адгезія, агрегація пластинок і реакція вивільнення [1].

Мета роботи

Вивчення функціональної активності тромбоцитів при пародонтиті.

Матеріали і методи дослідження

Експерименти виконали на 2 групах (по 10 тварин у кожній) білих нелінійних щурів-самців масою $320,0 \pm 30,0$ г.

Експериментальний пародонтит моделювали за методом [3]. Кров для дослідження агрегації тромбоцитів брали шприцом із серця.

Індуковану агрегацію тромбоцитів досліджували з використанням комп'ютеризованого аналізатора агрегації тромбоцитів «SOLAR 2110» (Білорусь). Як індуктор використовували аденозиндифосфат (АДФ) у концентрації 2,5 мкмоль/л та 10,0 мкмоль/л. Запис агрегатограм виконували при 37 °C протягом 10 хв. Наступний аналіз агрегаційної кривої включав визначення таких показників:

- 1) ступінь агрегації – максимальний % світлопропускання плазми;
- 2) час досягнення максимальної швидкості агрегації – час досягнення максимального % світлопропускання;

3) швидкість агрегації, яку розраховували через 30 с після початку агрегації тромбоцитів [4].

Зразки тканин пародонта фіксували в 10 % нейтральному формаліні. Зневоднювали в спирті концентрації, що зростає, проводили через хлороформ, хлороформ-парафін і заливали в парафін. Зрізи завтовшки 4–6 мкм виготовлені на санному мікротомі та забарвлені гематоксилін-еозином та за Ван-Гізоном.

Експериментальні маніпуляції виконали відповідно до принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986), «Загальних принципів експериментів на тваринах», які схвалені І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та вимог «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» (2012) [5].

Статистично результати дослідження опрацювали непараметричним методом за допомогою U-критерія Манна–Уїтні [6]. Вірогідними вважали результати при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз агрегатограм показав зменшення функціональної активності тромбоцитів у щурів з експериментальним пародонтитом при концентраціях індуктора агрегації 2,5 мкмоль/л та 10,0 мкмоль/л, що виражається у зменшенні максимального ступеня та швидкості агрегації, а при більшій концентрації індуктора агрегації, крім того, і часу досягнення максимальної швидкості агрегації. Під час дослідження агрегатограм АДФ індукованої агрегації в усіх тварин спостерігали однохвилювий тип кривої (рис. 1, 2).

Зниження ступеня агрегації тромбоцитів і швидкості агрегації порівняно з контролем спостерігали при концентрації індуктора 2,5 мкмоль/л у групі щурів з експериментальним пародонтитом. Час досягнення максимальної швидкості агрегації тромбоцитів не відрізнявся від контролю (табл. 1).

При концентрації індуктора 10,0 мкмоль/л у щурів з пародонтитом виявили зниження як ступеня агрегації тромбоцитів і швидкості агрегації порівняно з контролем, так і часу досягнення максимальної швидкості агрегації (табл. 2).

Під час мікроскопічного дослідження констатували порушення гістоархітекtonіки сполучної тканини пародонта. В окремих мікропрепаратах сполучна тканина пародонта утворювала широкі фіброзні поля, інфіль-

Таблиця 1. Показники агрегації тромбоцитів у щурів з експериментальним пародонтитом при концентрації АДФ 2,5 мкмоль/л ($\bar{X} \pm S_x$, $n = 10$)

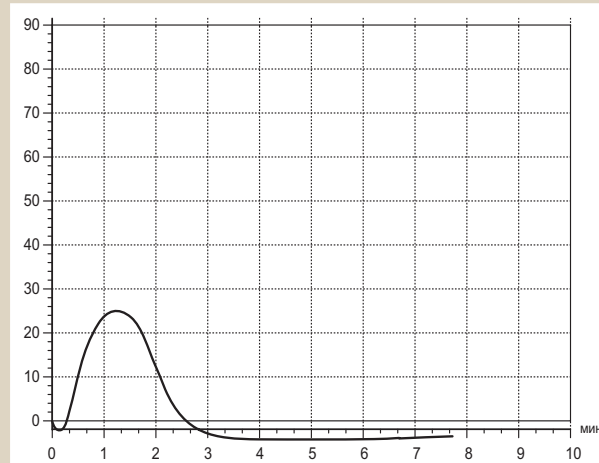
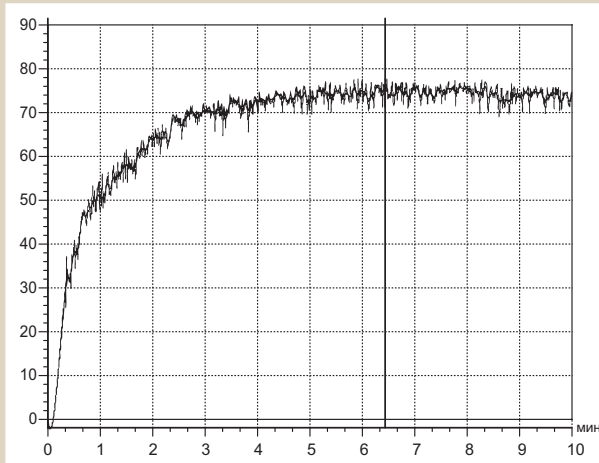
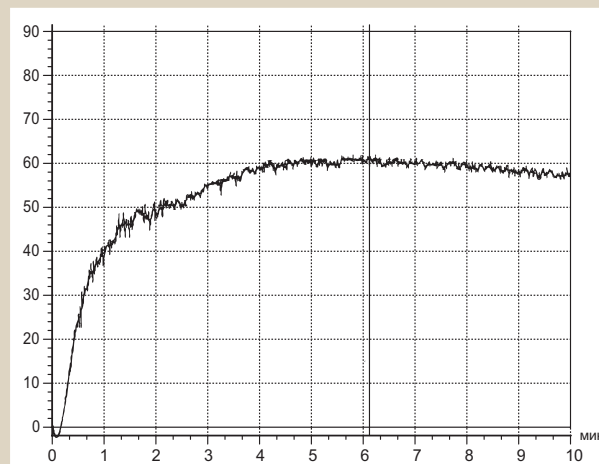
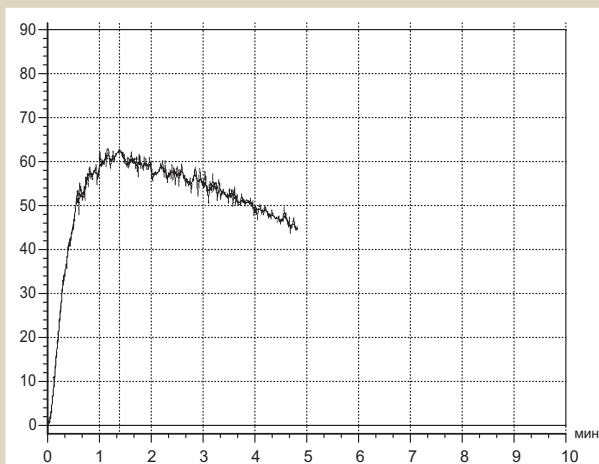
Групи тварин	Показники агрегації			
	Ступінь агрегації, %	Час досягнення максимальної швидкості агрегації, с	Швидкість агрегації, %/хв	Кількість тромбоцитів, тис./мкл
Контроль	$48,90 \pm 10,57$	$67,20 \pm 3,70$	$65,50 \pm 13,41$	$236,54 \pm 3,41$
Щури з пародонтитом	$6,55 \pm 0,35^*$	$62,50 \pm 4,03$	$22,45 \pm 1,19^*$	$243,15 \pm 3,69$

*: $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою тварин.

Таблиця 2. Показники агрегації тромбоцитів у щурів з експериментальним пародонтитом при концентрації АДФ 10,0 мкмоль/л ($\bar{X} \pm S_x$, $n = 10$)

Групи тварин	Показники агрегації			
	Ступінь агрегації, %	Час досягнення максимальної швидкості агрегації, с	Швидкість агрегації, %/хв	Кількість тромбоцитів, тис./мкл
Контроль	$87,30 \pm 10,27$	$270,40 \pm 32,25$	$79,50 \pm 10,43$	$226,60 \pm 10,09$
Щури з пародонтитом	$64,88 \pm 1,55^*$	$264,25 \pm 26,87$	$56,30 \pm 1,74^*$	$214,20 \pm 4,14$

*: $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою тварин.

**Рис. 1.** Агрегатограма здорового щура та щура з пародонтитом при концентрації АДФ 2,5 мкмоль/л.**Рис. 2.** Агрегатограма здорового щура та щура з пародонтитом при концентрації АДФ 10,0 мкмоль/л.

тровані лімфоцитами та гістоцитарними елементами. У прошарках сполучної тканини спостерігали розширення дрібних капілярів, а в деяких препаратах – переповнені кров'ю судини, що свідчило про порушення мікроциркуляції крові, зрив регуляторних механізмів репарації

та вихід патологічного процесу на системний рівень. Не останню роль у цих процесах відігравала взаємодія клітин сполучної тканини з тромбоцитами.

Виявлені порушення агрегаційної здатності тромбоцитів у кінці експерименту можна пояснити тим, що

у сполучній тканині у процесі захворювання знижується кількість фібриногену, що синтезується і бере участь у процесах первинної, зворотної агрегації, зв'язуючись з рецепторами в мембрані тромбоцитів – глікопротеїдами та активованими тромбоцитами. При зниженні рівня фібриногену плазми та тромбоцитів послаблюється утворення мікроагрегатів, зворотних і незворотних агрегатів. Крім того, при фіброзуванні та склерозуванні сполучної тканини відбувається збільшення рівня циклічних нуклеотидів у тромбоцитах, що знижує їхню агрегаційну активність [7].

Висновки

1. У щурів з експериментальним пародонтитом відбувається зниження агрегаційної активності тромбоцитів.

2. Порушення стану сполучної тканини пародонта проявляються перебудовою судинного басейну, розладом мікроциркуляції крові, зривом регуляторних механізмів репарації, виходом патологічного процесу на системний рівень.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні агрегаційної здатності тромбоцитів при гінгівіті й альвеоліті, а також порівняльному оцінюванні вивчених патологій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Черемісіна В. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. технології парфюмерно-косметичних засобів, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторе:

Черемисина В. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. технологии парфюмерно-косметических средств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about author:

Cheremysina V. F., MD, PhD, Associate Professor, Department of Technology of Perfumery and Cosmetics, National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 06.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 28.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 15.01.2018

Список літератури

- [1] Выготская Я.И. Приобретенные тромбоцитопатии / Я.И. Выготская, Ю.С. Король, Н.Ф. Бужерак // Мистецтво лікування. – 2006. – №1. – С. 23–25.
- [2] Воспаление. Руководство для врачей / под. ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
- [3] Пешкова Л.В. Спонтанное поражение тканей пародонта у крыс в условиях вивария, как модель пародонтита / Л.В. Пешкова // Вісник стоматології. – 1997. – №2. – С. 163–168.
- [4] Патент 77372 Україна, МПК 601N 33/86 (2006.01). Спосіб оцінки агрегаційної активності тромбоцитів / С.Б. Павлов, Н.М. Бабенко, М.В. Кумечко, Л.В. Черних. Патент від 11.02.2013 // Бюлетень. – № 3. – С. 3–4.
- [5] Общие этические принципы экспериментов на животных: материалы I Национального конгресса по биоэтике, 2001. – К.: НАНУ. – 16 с.
- [6] Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.

- [7] Ягода А.В. Влияние интерферона-α на агрегацию и систему циклических нуклеотидов тромбоцитов при хронических вирусных заболеваниях печени / А.В. Ягода, П.В. Корой // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65. – №5. – С. 46–49.

References

- [1] Vygot'skaya, Ya. I., Korol', Yu. S., & Buzherak, N. F. (2006). Priobretennye trombocitopatii [Acquired thrombocytopathy]. *Mystetstvo likuvannya*, 1, 23–25 [in Russian].
- [2] Serov, V. V., & Paukov, V. S. (Eds.). (1995). *Vospalenie: Rukovodstvo dlya vrachej [Inflammation: a guide for doctors]*. Moscow: Medicina [in Russian].
- [3] Peshkova, L. V. (1997). Spontannoe porazhenie tkanej parodonta u krys v usloviyakh vivariya, kak model' parodontita [Spontaneous destruction of periodontal tissues in vivarium conditions, as a model of periodontitis]. *Visnyk stomatologii*, 2, 163–168. [in Russian].
- [4] Pavlov, S. B., Babenko, N. M., Kumechko, M. V., & Chernykh, L. V. (patentee) (2013). Patent 77372 Ukraine, MPK 601N 33/86 (2006.01). Sposib otsinky ahrehatsiinoi aktyvnosti trombocytiv [Patent 77372 Ukraine, MPK 601N 33/86 (2006.01). A method for evaluating the aggregative activity of platelets]. *Biuletyn*, 3, 3–4. [in Ukrainian].
- [5] (2001). *Obschie e'ticheskie principy e'ksperimentov na zhivotnykh. Proceedings of the I National Congress on Bioethics*. Kyiv: NANU. [in Russian].
- [6] Gubler, Ye. V., & Genkin, A. A. (1973). *Primenenie neparametricheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh [Application of nonparametric statistical criteria in biomedical research]*. Leningrad: Medicina. [in Russian].
- [7] Yagoda, A. V., & Koroi, P. V. (2002). Vliyanie interferona na agregatsiyu i sistemu ciklicheskh nukleotidov trombocitov pri khronicheskikh virusnykh zabolevaniyakh pecheni [Effect of interferon-α on the thrombocyte aggregation and cyclic nucleotide system of patients with chronic viral hepatitis]. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 65(5), 46–49. [in Russian].

Electromyographic assessment of masticatory muscles activity in patients with severe alveolar bone atrophy with implant-supported fixed dental prostheses

R. R. Ilyk¹, O. F. Sirenko², M. O. Pavlenko²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, ²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Objective – to assess masticatory muscles activity in patients with denture defects and severe alveolar bone atrophy in posterior maxillae rehabilitated by implant-supported fixed dental prostheses in different terms of treatment according to provided technique.

Materials and methods. The effectiveness of prosthetic treatment with implant-supported fixed dental prostheses (FDP) and electromyographic (EMG) assessment of masticatory muscles activity were studied among 67 patients, who were treated between 2012 and 2017. There were 29 (43.3 %) men and 38 (56.7 %) women; the average age of patients was 35.7 ± 12.0 years. All patients had one- or two-sided terminal dentition defects in posterior maxillary region without severe periodontal or general pathology. Prosthetic treatment was performed on root-form osseointegrated dental implants with a screw design. Partially dentate patients were divided into three study groups depending on treatment method provided. The functional activity of masticatory muscles was detected.

Results. Comparative assessment of the masticatory muscles functional activity changes in patients with severe bone atrophy of posterior maxillae after different methods of prosthetic treatment by implant-supported fixed dental prostheses was performed. The retrieval rate of masticatory muscles functional activity in patients with severely atrophied posterior maxillae depends on the terms of orthopedic rehabilitation and explicit timing of implant-supported dental prostheses application. The increase in bioelectrical activity values and asymmetry of masticatory muscles activity reduction in case of osteotome sinus floor elevation with lateral approach by means of atraumatic technique and simultaneous implant insertion as well as in case of direct short implants placement testify strong tendency to normalization of functional masticatory activity, needed for appropriate prosthetic rehabilitation of dentate patients.

Conclusions. Osteotome sinus floor elevation with lateral approach by means of atraumatic technique and direct implant insertion into crestal bone in dentate atrophic posterior maxillae provides favourable conditions for rapid normalization of masticatory activity in comparison with the conventional treatment. Short-length implants are proved as acceptable alternative to sinus lifting procedures and have both clinical and financial advantages.

Key words:

dental prostheses, implants, masticatory muscles, sinus floor augmentation, functional loading.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (4), 557–561

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.4.135823

E-mail:
sirenko_a@ukr.net

Електроміографічне оцінювання функціональної активності жувальних м'язів у пацієнтів при значній атрофії альвеолярних відростків щелеп з ортопедичними конструкціями з опорою на дентальні імпланти

Р. Р. Ілик, О. Ф. Сіренко, М. О. Павленко

Мета роботи – оцінити активність жувальних м'язів пацієнтів із дефектами зубних рядів і вираженою атрофією кісткової тканини в дистальному відділі верхньої щелепи, реабілітованих незнімними зубними протезами з опорою на імпланти, у різні строки спостереження відповідно до застосованих методик.

Матеріали та методи. Визначили ефективність ортопедичного лікування незнімними зубними протезами на імплантатах та здійснили електроміографічне оцінювання активності жувальних м'язів 67 хворих, які отримували лікування з 2012 до 2017 року. Чоловіків було 29 (43,3 %), жінок – 38 (56,7 %), середній вік пацієнтів – $35,7 \pm 12,0$ року. Усі пацієнти були з одно- чи двобічними кінцевими дефектами зубних рядів у боковій ділянці верхньої щелепи без вираженої патології пародонта або загальної патології. Ортопедичне лікування здійснювали на остеointегрованих гвинтових коренеподібних імплантатах. Пацієнтів із дефектами зубних рядів поділили на 3 групи відповідно до обраного методу лікування. Визначили функціональну активність жувальних м'язів.

Результати. Здійснили порівняльне оцінювання змін функціональної активності жувальних м'язів у пацієнтів із вираженою атрофією дистального відділу верхньої щелепи після застосування різних методів ортопедичного лікування незнімними ортопедичними конструкціями з опорою на імпланти. Швидкість відновлення функціональної активності жувальних м'язів у пацієнтів із вираженою атрофією дистального відділу верхньої щелепи залежить від строків ортопедичної реабілітації та часу встановлення протезів з опорою на імпланти. Зростання показників біоелектричної активності та зменшення асиметрії в активності жувальних м'язів у випадку відкритого синус-ліфтингу з боковим доступом за атравматичною технікою та одночасним встановленням імплантів, як і у випадку безпосереднього встановлення коротких імплантів, підтверджує виражену тенденцію до нормалізації функціональної активності жувальних м'язів, що необхідна для належної ортопедичної реабілітації пацієнтів із дефектами зубних рядів.

Висновки. Відкритий синус-ліфтинг з боковим доступом за атравматичною технікою та одночасним встановленням імплантів у дистальний відділ беззубої атрофованої верхньої щелепи забезпечує сприятливі умови для швидшої нормалізації активності жувальних м'язів порівняно з традиційним лікуванням. Короткі імпланти є прийнятною альтернативою процедур синус-ліфтингу та мають клінічні та фінансові переваги.

Ключові слова:

зубні протези, імпланти, жувальні м'язи, синус-ліфтинг, функціональне навантаження.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 557–561

Ключевые слова:

зубные протезы, имплантаты, жевательные мышцы, синус-лифтинг, функциональная нагрузка.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 557–561

Электромиографическая оценка функциональной активности жевательных мышц у пациентов при выраженной атрофии альвеолярных отростков челюстей с зубными протезами на имплантатах

Р. Р. Илык, А. Ф. Сиренко, М. А. Павленко

Цель работы – оценить активность жевательных мышц у пациентов с дефектами зубных рядов и выраженной атрофией кости в дистальном отделе верхней челюсти, реабилитированных несъемными зубными протезами с опорой на имплантаты, в разные сроки наблюдения соответственно примененных методик.

Материалы и методы. Изучили эффективность ортопедического лечения несъемными зубными протезами на имплантатах и провели электромиографическую оценку активности жевательных мышц 67 больных, которые проходили лечение с 2012 по 2017 год. Мужчин было 29 (43,3 %), женщин – 38 (56,7 %), средний возраст пациентов – 35,7 ± 12,0 года. Все пациенты были с одно- или двухсторонними конечными дефектами зубных рядов в боковом участке верхней челюсти без выраженной патологии пародонта или общей патологии. Ортопедическое лечение проводили на остеоинтегрированных винтовых корневидных имплантатах. Пациентов с дефектами зубных рядов поделили на 3 группы соответственно выбранному методу лечения. Определяли функциональную активность жевательных мышц.

Результаты. Проведена сравнительная оценка изменений функциональной активности жевательных мышц у пациентов с выраженной атрофией дистального отдела верхней челюсти после применения разных методов ортопедического лечения несъемными ортопедическими конструкциями с опорой на имплантаты. Скорость восстановления функциональной активности жевательных мышц у пациентов с выраженной атрофией дистального отдела верхней челюсти зависит от сроков ортопедической реабилитации и времени установки протезов с опорой на имплантаты. Возрастные показатели биоэлектрической активности жевательных мышц в случае открытого синус-лифтинга с боковым доступом по атравматической технике с одновременной установкой имплантатов, как и в случае непосредственной установки коротких имплантатов, подтверждает выраженную тенденцию к нормализации функциональной активности жевательных мышц, необходимой для надлежащей ортопедической реабилитации пациентов с дефектами зубных рядов.

Выводы. Открытый синус-лифтинг с боковым доступом по атравматической технике с одновременной установкой имплантатов в дистальном отделе беззубой атрофированной верхней челюсти обеспечивает благоприятные условия для скорейшей нормализации активности жевательных мышц по сравнению с традиционным лечением. Короткие имплантаты являются приемлемой альтернативой процедур синус-лифтинга и имеют клинические и финансовые преимущества.

Introduction

Bone atrophy is one of the most common consequences of tooth loss in edentulous or partially dentate posterior maxillae. Prosthetic treatment of patients with severely atrophic posterior maxillae is extremely difficult, requiring provision of additional bone augmentation. Though the outcome of conventional osteotome sinus floor elevation (OSFE) is difficult to predict [1].

Much uncertainty still exists about maxillary augmentation with and without bone grafting. Sinus bone reformation in comparison with the conventional technique of sinus lifting with filling material has shown several advantages: a lower infection risk due to the absence of biomaterial, reduced cost, simpler technique and better patients' acceptance [2].

A considerable amount of literature has been published on minimally invasive antral membrane balloon elevation. Studies reported predictable results of this procedure, providing the opportunity of simultaneous implant placing. Particularly, data from research by Brizuella et al. (2014) proved the minimally invasive sinus lifting balloon technique to be a promising method in achieving required bone height enabling implant insertion in atrophied posterior maxilla [3]. Notwithstanding safety and effectiveness of such minimally invasive procedures, the timing of implant placement is still debated because of the lack of primary stability for proper osteointegration.

Debate continues about the best method of implant insertion (delayed or simultaneous) with following non-functional and functional occlusal loading. Cara-Fuentes et al. (2016) came to conclusion that it is necessary

to understand the intrasinus bone-formation process, specifically timing, quantity and arrangement determining when an implant can receive total functional loading and optimal number and implants disposition in each particular clinical situation [2]. Delayed implant was deemed as ensuring adequate graft maturation [3].

At present, it is admitted that the use of short-length implants may avoid the need for complicated bone augmentation procedures [4], reducing time and cost of treatment. Studies over the past few years have proved the possibility of short implant placement and have confirmed its clinical effectiveness in comparison with the conventional treatment with sinus augmentation [5–7]. It was stated that the use of short implants might avoid adjunct procedures used for implant insertion, thereby reducing operative time, complexity and postoperative discomfort [8].

The purpose of this research was to study different methods of prosthetic rehabilitation clinical effectiveness in partially dentate patients with severely atrophied posterior maxilla using implant-supported fixed dental prostheses.

Objective

The specific objective of this study was to assess masticatory muscles activity of partially dentate patients with severe alveolar bone atrophy in posterior maxillae rehabilitated by implant-supported fixed dental prostheses in different terms of treatment according to provided technique.

Materials and methods

The effectiveness of prosthetic treatment with implant-supported FDP and electromyographic assessment of masticatory muscles activity were studied among 67 patients, who were treated between 2012 and 2017 at the Department of Dentistry of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine. There were 29 (43.3 %) men and 38 (56.7 %) women; the average age of patients was 35.7 ± 12.0 years.

All patients had one- or two-sided terminal dentition defects in posterior maxillary region. There were no periodontal diseases and no severe general pathology diagnosed in patients of studied groups. An intraoral examination was conducted by using a mouth mirror and probe without removing fixed prostheses. Prosthetic treatment was performed on root-form osseointegrated dental implants with a screw design. Implant stability was studied by frequency-resonance analysis measuring Implant Stability Quotient (ISQ) ("Osstell ISQ") and the level of marginal bone loss was determined radiologically (radiovisiography, computer tomography). Surface EMG was performed to assess functional activity of masticatory muscles for measuring the effectiveness of prosthetic treatment by computer neuro-electromyograph "M-Test" (DX Systems, Kharkiv, Ukraine) [10]. The masticatory muscles bioelectrical activity was determined by electromyographic parameters: average amplitude of voluntary clenches (AAVC), average amplitude of mastication (AAM), duration of activity phase (AP), duration of rest phase (RP) and activity/rest phase ratio (K).

The control group included 10 patients of the same age with intact dental arches and dental prophylaxis.

Partially dentate patients were divided into three study groups.

The first group included 22 patients with implant insertion simultaneously with sinus augmentation. OSFE with lateral approach was performed by means of atraumatic sinus lifting kit with synthetic bone graft material to preserve crystal bone in the implant site, allowing simultaneous implant insertion. Provisional restorations were used in 3 month after implant placement. The provisional restorations were changed into cemented metaloceramic or ceramic crowns after 3-month non-functional loading.

The second group included 23 partially dentate patients, underwent conventional OSFE with delayed implant insertion in 6 month after sinus lifting. Cemented metaloceramic or ceramic functional loaded implant supported restorations were placed in 9 month after sinus augmentation. No provisional restorations were used.

The third group involved 22 patients with direct placement of short implants without any bone graft procedures. Prosthetic treatment was analogous to that of the first group: provisional restorations were used in 3 month after implant placement, changed into cemented metaloceramic or ceramic crowns after 3-month non-functional loading.

Data for this study were collected by statistical analysis on a personal computer using MS Excel 10 and Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc, USA). Results were presented as arithmetic mean value (M) and the standard error of the mean (m) using Student's test. Differences between

the data were considered to be statistically significant at a value of $P < 0.05$.

Results and discussion

The effectiveness of prosthetic treatment with implant-supported FDP and electromyographic assessment of masticatory activity were studied among 67 patients, who were treated between 2012 and 2017. Average ISQ values after placement of implants were 70.58 ± 3.02 and did not show reliable difference in patients of studied groups. Assessment during the follow-up period (6 and 12 months after implant insertion) demonstrated similar average ISQ values (66.89 ± 1.71 and 68.36 ± 2.21 , respectively). The possibility of prosthetic treatment was confirmed by the frequency-resonance analysis results proving the fact of implant osteointegration. Obtained data correspond to results stated by other studies [8,10].

Electromyographic studies (surface EMG) in all studied groups were performed before treatment, 6 and 12 months after implant insertion.

High-amplitude oscillations of approximately equal biopotentials and inclusion of large number of motor units during 3-second voluntary dental clenching test were revealed in patients of control group. AAVC of masticatory muscles was detected (649.0 ± 12.7 and 612.0 ± 14.1 on the right and left sides, respectively). During the mastication probe well-defined alternation of bioelectrical activity and rest periods was observed in the control group. Oscillation amplitude gradually increased in the middle of biopotential lowering to its end. The duration of activity phase (AP) and rest phase (RP) in patients with intact teeth were approximately equal. The ratio of activity and rest phase (K) was defined as 1.08 ± 0.05 and 1.06 ± 0.11 on the right and left sides, respectively.

Significant changes in masticatory muscles functional activity in partially dentate patients of study groups were determined by electromyographic assessment before treatment in comparison with the control group results.

The decrease in biopotential amplitude of masticatory muscles on the side of dentition defect was observed during 3-second voluntary clenching test without reliable discrepancies between patients of all study groups. On average, bioelectrical activity of masticatory muscles was low among all partially dentate patients in the first (AAVC: 537.0 ± 15.3 μ V and 521.00 ± 12.51 μ V on the right and left sides, respectively; AAM: 591.00 ± 4.51 μ V and 580.00 ± 2.35 μ V on the right and left sides, respectively), in the second (AAVC: 413.0 ± 18.1 μ V and 409.0 ± 9.4 μ V on the right and left sides, respectively; AAM: 478.0 ± 13.2 μ V and 492.0 ± 12.8 μ V on the right and left sides, respectively) and in the third (AAVC: 573.0 ± 8.6 μ V and 584.0 ± 9.3 μ V on the right and left sides, respectively; AAM: 610.0 ± 8.1 μ V and 601.0 ± 11.3 μ V on the right and left sides, respectively) groups. The expression of changes in masticatory muscles functional activity depended on proximity and duration of such dentition defects existence.

The ratio of activity and rest phase (K) was defined in all study groups with significantly higher coefficients in the first (1.25 ± 0.02 and 1.37 ± 0.03 on the right and left sides, respectively), the second (1.38 ± 0.05 and 1.47 ± 0.03

on the right and left sides, respectively, and the third (1.31 ± 0.01 and 1.32 ± 0.04 on the right and left sides, respectively) groups in comparison with the control group ($P < 0.05$) at the beginning of treatment.

During early follow-up period (6 months after implant insertion) mean values of masticatory muscles bioelectrical activity were higher in the first (AAVC: $587.00 \pm 12.21 \mu V$ and $567.0 \pm 12.7 \mu V$ on the right and left sides, respectively; AAM: $699.00 \pm 7.11 \mu V$ and $658.00 \pm 5.12 \mu V$ on the right and left sides, respectively) and the third (AAVC: $591.0 \pm 10.1 \mu V$ and $603.0 \pm 6.9 \mu V$ on the right and left sides, respectively; AAM: $657.0 \pm 11.2 \mu V$ and $632.0 \pm 5.6 \mu V$ on the right and left sides, respectively) groups in comparison with the second group (AAVC: $497.0 \pm 12.6 \mu V$ and $463.0 \pm 11.5 \mu V$ on the right and left sides, respectively; AAM: $596.0 \pm 17.5 \mu V$ and $565.00 \pm 10.09 \mu V$ on the right and left sides, respectively) ($P < 0.05$). The lowest values of AAVC in the second group indicate decreased functional activity of masticatory muscles. There was no statistically significant difference between mean values in the first and the second study groups.

Mean values of masticatory muscles bioelectrical activity in all study groups exceeded mean values of bioelectrical rest, confirmed by means of the activity and rest phase ratio (K). Significant differences of activity/rest phase ratio were observed in the second group (1.22 and 1.21 on the right and left sides, respectively) in comparison with the first (1.14 and 1.17 on the right and left sides, respectively) and the third (1.12 and 1.13 on the right and left sides, respectively) groups ($P < 0.05$).

In 12 months after implant insertion the lowest mean values of masticatory muscles bioelectrical activity were revealed in the second group with conventional treatment and delayed implantation (AAVC: $528.0 \pm 9.2 \mu V$ and $515.0 \pm 11.8 \mu V$ on the right and left sides, respectively; AAM: $614.0 \pm 11.8 \mu V$ and $607.0 \pm 10.4 \mu V$ on the right and left sides, respectively) in comparison with the first (AAVC: $626.0 \pm 13.6 \mu V$ and $599.0 \pm 3.7 \mu V$ on the right and left sides, respectively; AAM: $712.00 \pm 13.15 \mu V$ and $695.0 \pm 11.1 \mu V$ on the right and left sides, respectively), the third (AAVC: $634.00 \pm 11.87 \mu V$ and $607.0 \pm 7.1 \mu V$ on the right and left sides, respectively; AAM: $703.0 \pm 8.7 \mu V$ and $689.0 \pm 5.6 \mu V$ on the right and left sides, respectively) and control (AAVC: $649.0 \pm 12.7 \mu V$ and $612.0 \pm 14.1 \mu V$ on the right and left sides, respectively; AAM: $725.0 \pm 19.6 \mu V$ and $684.0 \pm 13.6 \mu V$ on the right and left sides, respectively) groups ($P < 0.05$). During this period the ratio of activity and rest phase (K) descended faster in the first (1.10 ± 0.09 and 1.10 ± 0.01 on the right and left sides, respectively) and the third (1.09 ± 0.02 and 1.09 ± 0.01 on the right and left sides, respectively) study groups in comparison with the second group (1.18 ± 0.04 and 1.19 ± 0.03 on the right and left sides, respectively) ($P < 0.05$). An increase in the values of bioelectrical activity and reduction in asymmetry of masticatory muscles activity in the first and the third groups testifies strong tendency to normalization of functional masticatory activity needed for appropriate prosthetic rehabilitation of partially dentate patients. It should be noted that functional activity of masticatory muscles in the second group with the conventional treatment has not been restored completely, though having positive

dynamics. Obtained EMG values correspond to previous study results [9,10].

Conclusions

1. Comparative assessment of changes in the masticatory muscles functional activity in patients with severe bone atrophy of posterior maxillae after different methods of prosthetic treatment by implant-supported fixed dental prostheses was performed.

2. The retrieval rate of masticatory muscles functional activity in patients with severely atrophied posterior maxillae depends on the terms of orthopedic rehabilitation and explicit timing of implant-supported dental prostheses application.

3. Osteotome sinus floor elevation with lateral approach by means of atraumatic technique accompanied by direct implant insertion into crestal bone in dentate atrophic posterior maxillae provides favourable conditions for rapid normalization of masticatory activity in comparison with the conventional treatment.

4. Short-length implants are proved as acceptable alternative to sinus lifting procedures and have both clinical and financial advantages.

The perspective for the further scientific researches: obtained results indicate the possibility of short implants placement without sinus augmentation in case of atrophied posterior maxillae, although timing of functional loading and peculiarities of its distribution on implant-supported dental prostheses need further research.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Ilyk R. R., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Prosthetic Dentistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Sirenko O. F., MD, PhD, Associate Professor, Department of Dentistry, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine. <http://orcid.org/0000-0002-7923-8534>
<http://www.researcherid.com/rid/J-6760-2016>

Pavlenko M. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Dentistry, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Відомості про авторів:

Ілик Р. Р., д-р мед. наук, професор каф. ортопедичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Сіренко О. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. стоматології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Павленко М. О., канд. мед. наук, доцент каф. стоматології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Илык Р. Р., д-р мед. наук, профессор каф. ортопедической стоматологии, Львовский Национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Сиренко А. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. стоматологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Павленко М. А., канд. мед. наук, доцент каф. стоматологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

References

- [1] Brizuela, A., Martín, N., Fernández-Gonzalez, F. J., Larrazábal, C., & Anta, A. (2014). Osteotome sinus floor elevation without grafting material: Results of a 2-year prospective study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 6(5), e479–e484. doi: 10.4317/jced.51576.
- [2] Cara-Fuentes, M., Machuca-Ariza, J., Ruiz-Martos, A., Ramos-Robles, M. -C., & Martínez-Lara, I. (2016). Long-term outcome of dental implants after maxillary augmentation with and without bone grafting. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 21(2), e229–e235. doi: 10.4317/medoral.21055.
- [3] Dhandapani, R. B., Baskaran, S., Arun, K. V., & Kumar, T. S. (2016). Minimally invasive maxillary sinus elevation using balloon system: A case series. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 20(4), 468–471. doi: 10.4103/0972-124X.194265.
- [4] Schwartz, S. (2015). Short Implants. *Dental Clinics of North America*, 59(2), 317–328. doi: 10.1016/j.cden.2014.10.008.
- [5] Pohl, V., Thoma, D., Sporniak-Tutak, K., Garcia-Garcia, A., Taylor, T., Haas, R. & Hammerle, C. (2017). Short dental implants (6 mm) versus long dental implants (11–15 mm) in combination with sinus floor elevation procedures: 3-year results from a multicentre, randomized, controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(4), 438–445. doi: 10.1111/jcpe.12694.
- [6] Pieri, F., Caselli, E., Forlivesi, C. & Corinaldesi, G. (2016). Rehabilitation of the Atrophic Posterior Maxilla Using Splinted Short Implants or Sinus Augmentation with Standard-Length Implants: A Retrospective Cohort Study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 31(5), 1179–1188. doi: 10.11607/jomi.4370.
- [7] Esposito, M., Barausse, C., Pistilli, R., Sammartino, G., Grandi, G. & Felice, P. (2015). Short implants versus bone augmentation for placing longer implants in atrophic maxillae: One-year post-loading results of a pilot randomised controlled trial. *European Journal of Oral Implantology*, 8(3), 257–68.
- [8] Shi, J. -Y., Gu, Y. -X., Qiao, S. -C., Zhuang, L. -F., Zhang, X. -M., & Lai, H. -C. (2015). Clinical evaluation of short 6-mm implants alone, short 8-mm implants combined with osteotome sinus floor elevation and standard 10-mm implants combined with osteotome sinus floor elevation in posterior maxillae: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16, 324. doi: 10.1186/s13063-015-0853-4.
- [9] Pavlenko, O. V., Bida, V. I., Doroshenko, O. M., & Sirenko, O. F. (2012). Elektromiografichna otsinka funktsionalnoi aktyvnosti zhuvalnykh miyaziv u patsientiv z ortopedychnymy konstruktsiyamy z oporoiu na implantaty [Electromyographic activity of masticatory muscles of patients with orthopedic constructions fixed on implants]. *Sovremennaya stomatologiya*, 3(62), 131–134 [in Ukrainian].
- [10] Doroshenko, O. & Sirenko, O. (2017). Prediction of biomechanical complications in patients with implant supported fixed dental prostheses in different terms of functional loading. *Zaporozhye medical journal*, 4(103), 424–429. doi: 10.14739/2310-1210.2017.4.104923.

30-year experience of open reduction internal fixation of limb fractures using biodegradable polymeric devices

O. G. Dudko, G. Ye. Dudko

HSEE "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Key words:

fracture fixation, outcome assessment, biodegradable polymeric devices, polyglycolic acid (PGA), polylactic acid (PLA).

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (4), 562–567

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.4.135555

E-mail:
dudko.oleksii@
bsmu.edu.ua

The accumulated clinical experience of biodegradable polymeric device's application within 30 years made it possible to undertake a systematic research that would cover not only the immediate outcomes, but also the long-term results of these orthopedic surgeries.

Objective. The present study was conducted to estimate long-term clinical and radiological outcomes, to identify possible adverse reactions or side-effects that might stem from the implanted biodegradable materials or from the products of their biodegradation.

Materials and methods. The study involved 41 patients that had intra- or periarticular fractures of limbs and were operated using biodegradable devices with the follow-up period spanning from 1 to 27 years. In 37 cases domestically manufactured pins and screws made of polyglycolide (PGA) were used and in 4 cases – polylactide-polyglycolide (PLA/PGA) devices. The results were compared with metal osteosynthesis. Our modification of National Score System was used to estimate clinical and radiological (X-ray, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI)) results.

Results. The long-term clinical and radiological follow-up after internal fixation with PGA bone fracture fixation devices (BFFDs) revealed the higher score in patients with humeral condyles fractures (19.8 ± 0.6) and malleolus fractures (19.7 ± 0.5) compared with the control group of patients, who underwent internal fixation with metal devices – 18.0 ± 0.9 and 17.1 ± 0.8 , respectively ($P > 0.05$). The similar results were revealed for PGA/PLA group with shorter follow-up period (from 1 to 3 years, $P > 0.05$).

Conclusions. The early post-operative complications rate after polymeric osteosynthesis and metal osteosynthesis turned out to be similar, and there were no signs of its dependence on the kind of substance the device was made of. The second surgical intervention to remove metal devices affected the long-term follow-up results in this group. Bone structure in the places of PGA implantation was completely restored in operated patients. Further wide-ranging trials of various biodegradable fixation devices should be performed to determinate the preferable materials depending on the peculiarities of fracture site.

Ключові слова:

остеосинтез переломів, віддалені результати, біодеградуючі фіксатори, полігліколід, полілактид.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 562–567

30-річний досвід застосування біодеградуючих полімерних фіксаторів для оперативного лікування переломів кінцівок

О. Г. Дудко, Г. Є. Дудко

30-річний досвід клінічного застосування біодеградуючих полімерних фіксаторів дав можливість дослідити та систематизувати не тільки ранні, але й віддалені результати таких оперативних втручань.

Мета роботи – оцінити довготривалі клінічні, радіологічні результати лікування, виявити можливі побічні чи небажані реакції на імплантацію біодеградуючих полімерних матеріалів чи продуктів їх розпаду.

Матеріали та методи. У дослідження включили 41 пацієнта з внутрішньо- та білясуглобовими переломами кінцівок. Хворих оперували біодеградуючими фіксаторами, термін спостереження – від 1 до 27 років. У 37 випадках застосували штифти і гвинти, виготовлені з вітчизняного полігліколіду, в 4 випадках – з сополімеру полілактиду-полігліколіду. Порівнювали з результатами лікування після металоостеосинтезу. Для оцінювання клінічних і радіологічних результатів (рентгенографії, комп'ютерної, магнітно-резонансної томографії) застосовували власну модифікацію національного «Положення про оцінювання наслідків лікування переломів».

Результати. Клінічні, рентгенологічні спостереження у віддалені терміни після остеосинтезу з застосуванням полігліколіду виявили кращі показники в пацієнтів з переломами виростків плечової кістки (19.8 ± 0.6) та кісток гомілки (19.7 ± 0.5) порівняно з контрольною групою хворих після металоостеосинтезу – 18.0 ± 0.9 та 17.1 ± 0.8 відповідно ($p > 0.05$). Схожі результати отримали в групі пацієнтів, яким застосовували полігліколід-полілактидні фіксатори, з меншим терміном спостереження (від 1 до 3 років, $p > 0.05$).

Висновки. Рівень ранніх післяопераційних ускладнень після полімерного остеосинтезу та металоостеосинтезу був однаковим і вірогідно не залежав від матеріалу, з якого виготовляли фіксатори. Необхідність у повторному хірургічному втручанні для видалення металоконструкції негативно вплинула на наслідки лікування пацієнтів цієї групи у віддалені терміни. У хворих, які оперовані фіксаторами з полігліколіду, визначили повне відновлення кісткової структури в ділянці його імплантації. Широкомасштабні дослідження різних біодеградуючих фіксаторів дадуть змогу визначити критерії вибору певного матеріалу залежно від особливостей ділянки перелому.

Ключевые слова:

остеосинтез переломов, отдаленные результаты, биодеградирующие фиксаторы, полигликолид, полилактид.

30-летний опыт использования биodeградирующих полимерных фиксаторов для оперативного лечения переломов конечностей

О. Г. Дудко, Г. Е. Дудко

Накопленный 30-летний опыт клинического использования биodeградирующих полимерных фиксаторов позволил исследовать и систематизировать не только ранние, но и поздние результаты таких оперативных вмешательств.

Цель работы – провести оценку длительных клинических и радиологических результатов лечения, установить возможные побочные или нежелательные реакции на имплантацию биодеградирующих полимерных материалов или продуктов их распада.

Материалы и методы. Исследование включало 41 пациента с внутри- и околосуставными переломами конечностей, которые были оперированы биодеградирующими фиксаторами, срок наблюдения – от 1 до 27 лет. В 37 случаях использованы штифты и винты, изготовленные из отечественного полигликолида, в 4 случаях – из сополимера полилактид-полигликолида. Сравнение проведено с результатами металлоостеосинтеза. Для оценки клинических и радиологических результатов (рентгенографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии) использовали собственную модификацию национального «Положения про оценку исходов лечения переломов».

Результаты. Клинические и рентгенологические наблюдения в отдаленные сроки после остеосинтеза с использованием полигликолида выявили лучшие показатели у пациентов с переломами отростков плечевой кости ($19,8 \pm 0,6$) и лодыжек ($19,7 \pm 0,5$) по сравнению с контрольной группой пациентов после металлоостеосинтеза – $18,0 \pm 0,9$ и $17,1 \pm 0,8$ соответственно ($p > 0,05$). Похожие результаты получены в группе пациентов, у которых использовали полигликолид-полилактидные фиксаторы, с меньшими сроками наблюдения (от 1 до 3 лет, $p > 0,05$).

Выводы. Уровень ранних послеоперационных осложнений после полимерного остеосинтеза и металлоостеосинтеза не отличался и достоверно не зависел от материала, из которого изготовлены фиксаторы. Необходимость в повторном хирургическом вмешательстве для удаления металлоконструкции негативно повлияла на исходы лечения в данной группе в отдаленные сроки. У больных, оперированных фиксаторами из полигликолида, отмечено полное восстановление костной структуры в месте его имплантации. Проведение дальнейших широкомасштабных исследований различных биодеградирующих фиксаторов позволит определить критерии выбора подходящего материала для остеосинтеза в зависимости от особенностей локализации перелома.

An open reduction internal fixation (ORIF) of limb fractures is a common orthopedic surgical procedure to treat displaced bone limb fractures that is a subject of continuous studies to improve its outcome. ORIF involves the implantation of metal bone fracture fixation device (BFFD) and often is followed by a second surgery aimed to remove the fixator. A great advance in the development of BFFD design for each segment of a bone, which began 3 decades ago, resulted in the availability of various screws, anatomically shaped plates, low contact plates, locking compression plates for each fracture location. Metal BFFDs were improved dramatically, when the manufacturers started to produce them from bioinert titanium and titanium alloys. On the other hand, the metal BFFDs have been demonstrating serious disadvantages, which nobody seems to pay attention to, if not by an accident [1]. The flaws of metal BFFDs include:

- Risks and expenses associated with the second surgery;
- Shielding effect on the bone tissue due to more rigid material of metal bone fixation device;
- Unpleasant feelings in the place of metal device implantation, further aggravated by psychological discomfort related with the presence of a foreign body in limb that the patients suffer from for many years;
- Procedure for removal of metal BFFD can be quite destructive. Some studies revealed clinical cases, when screws or their parts had to be left inside because of the technical difficulties [2].

These facts provided reasons for the continuing search for alternative methods of bone fracture surgical treatment that has been conducting worldwide and particularly in Ukraine. Using BFFDs with biodegradable properties seems to be able to offer a reasonable alternative that could eliminate a problem of a foreign body implantation, since after the fracture healing the biodegradable BFFD is absorbed by the surrounding tissues [3]. Various polymeric devices made from polyglycolide (PGA), polylactic acid (PLA), polydioxanone etc., are considered to be the most promising [4]. Biodegradable metallic BFFDs, made of magnesium alloys, have much to promise either [5,6]. There is a long way to

introduce a BFFD, made of a new material, into regular clinical practice. Its stages include biomechanical testing, research, aimed to determine the biodegradation period in vitro and in vivo, study of the surrounding tissues response to the implantation of synthetic material with the tests first run on laboratory animals and then on human body. Next step is to study long-term results of surgeries with implantation of biodegradable BFFDs to check for any possible adverse reactions or side-effects, caused by the implanted material or by products of its biodegradation. So the current study was held to check the safety of biodegradable BFFDs application in long-term outcome before introduction them into wide clinical practice.

Objective

The present study was conducted to estimate long-term clinical and radiological outcomes, to identify possible adverse reactions or side-effects that might stem from the implanted biodegradable materials or from the products of their degradation.

Materials and methods

Patients that were involved into the study had intra- or periarticular fractures of upper and lower limbs in 74.7 % cases (Table 1). There were three groups of patients involved in the study – PGA group included 37 patients (9 women, 28 men; women to men ratio – 1:3.1) in age from 31 to 76 (mean age 44.60 ± 10.79) where results were followed-up from 1 to 27 years (mean 16.30 ± 6.76). The second group included 4 patients operated with PGA/PLA BFFDs (3 women, 1 man) in age from 31 to 50 years (mean age 39.0 ± 8.2) with results that were followed-up for 1–3 years (mean 2.12 ± 0.85). The control group included 54 patients (women to men ratio 1:1.18) who underwent metal ORIF, aged from 22 to 81 years (mean 49.6 ± 9.8), and were followed-up for 1–30 years (mean 11.90 ± 5.28).

Devices. Biodegradable devices that were used for fracture fixation included pins and screws of domestically manufactured PGA, as well as screws and pins made of

Table 1. Radiological examination of the patients in the late postoperative period

№	Fracture location	X-ray		CT		MRI	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
	Biodegradable PGA devices	37	38.95	10	52.63	10	100
1.	Humeral condyles and epicondyles fractures	10	10.53	2	10.53	2	20
2.	Olecranon fractures	4	4.21	2	10.53	2	20
3.	Oblique and spiral diaphyseal tibial fractures	6	6.32	2	10.53	3	30
4.	Malleolus fractures	16	16.84	4	21.05	3	30
5.	Talus fracture-dislocation	1	1.05	–	–	–	–
	Biodegradable PLA/PGA devices	4	4.21	1	5.26	–	–
1.	Proximal tibial fractures	1	1.05	1	5.26	–	–
2.	Distal tibial fractures	1	1.05	1	5.26	–	–
3.	Malleolus fractures	2	2.1	–	–	–	–
	Metal devices	54	56.84	8	9.30	–	–
1.	Humeral condyles and epicondyles fractures	4	4.21	2	10.53	–	–
2.	Olecranon fractures	7	7.87	2	10.53	–	–
3.	Tibial condyle fracture	5	5.26	–	–	–	–
3.	Oblique and spiral diaphyseal tibial fractures	18	18.95	2	10.53	–	–
4.	Malleolus fractures	20	21.05	2	10.53	–	–
	Total	95	100	19	100	10	100

Table 2. Criteria to evaluate the results of treatment and their score interpretation

	Score interpretation of the criteria		
	Good (2 points)	Satisfactory (1 point)	Unsatisfactory (0 points)
Clinical Criteria			
Fracture site pain	Absent	Mild	Intensive
Limitation of movements	Slight	Moderate	Severe
Function	Normal	Decreased	Significantly decreased
Presence of deformity	Absent	Mild	Gross
Segments shortening	Absent	Not significant	Significant
Sensation disorders	Absent	Mild	Significant
Muscle strength	Normal	Decreased	Significantly decreased
Neurodystrophic disorders	Absent	Not significant	Significant
Radiological Criteria			
Pathologically changed bone areas	Absent	Slight	Intensive
Osteoarthritis of adjacent joints	Slight	Moderate	Severe
Local osteoporosis	Absent	Mild	Intensive

polylactide-polyglycolide (PLA/PGA) produced by Bioretec® company (Finland). The control group included patients with fractures that had been operated with similar metal BFFDs – screws and K-wires.

Scales. To estimate the long-term results of fracture treatment we used the National Scale according to the protocols of "Estimating quality of treatment of injuries and disorders of the locomotor system", approved by Ukraine Ministry of Health (order № 41 from 30.03.1994) [7]. To compare the state of bone tissue at the place of fracture radiological methods of examination were performed for both injured and opposite limbs.

The results were graded as good, satisfactory and unsatisfactory, and were transformed into a score system so that "unsatisfactory result" was graded as 0 points, "satisfactory" as 1 point and "good" as 2 points. Later the sum of the points of all clinical and radiological criteria was recorded as a final result. The score from 15 to 22 points was considered as a good result, from 8 to 14 points as a satisfactory result and from 0 to 7 points as unsatisfactory result (Table 2). Statistical analysis was made with the pro-

gram Statistica (version 9.0, 2009, StatSoft Inc.). Student's t-test for quantitative variables was used. Results of scores calculation were given as mean ± standard deviation values in groups for each fracture location. Data of biodegradable BFFD ORIF groups were compared with the control metal ORIF group with the level of statistical significance $P < 0.05$.

The results were also compared with the scores indicating the patients' quality of life that was studied and published in our previous papers.

Results

Initial clinical trial of PGA BFFDs, which involved 48 patients with avulsion, marginal, intraarticular and some shaft fractures, was held in the Traumatology and Orthopedics Department of Bucovinian State Medical University between 1984 and 1990 [8]. Later the production of these devices was stopped due to some reasons of non-medical nature, such as the lack of investigations in medicine and the collapse of the Soviet Union in 1991. Then afterwards orthopaedic surgeries with biodegradable polymeric devices were restarted in 2014, but those were BFFDs made of PLA/PGA produced by Bioretec® Company (Finland). 4 surgeries were performed in the clinical unit during 2014–2017.

Considering the fact that mechanical properties of polymeric material were lower than of metal, the PGA BFFDs were applied in the areas that were not exposed to significant physical loads. In cases of avulsion and marginal fractures the mechanical properties of polymeric devices turned out to be sufficient. Biodegradable BFFDs that gradually lose their mechanical properties were used in treatment of cancellous bone fractures, which require shorter healing time. In treatment of diaphyseal fractures the PGA BFFDs were used for internal fixation of oblique and spiral tibial fractures with large fracture plane area.

Classical approaches were used for polymeric osteosynthesis of certain fracture locations. The applied surgical technique didn't differ from ordinary procedure, involving a similar metal device. The operative procedure was performed in the following sequence: first, an open reduction of fracture fragments was made, after that they were joined together with a screw or a pin that was introduced in the canal, previously made, using a drill bit or an awl. In cases of screw usage before it's insertion a thread was cut. Then plaster bandage was applied.

In the first year after the surgery patients were scheduled for clinical and radiological examination in the 1st, 3rd, and 6th months. Next examinations took place after the 1st, 3rd and 5th years, and in later periods the patients were examined once in 5–10 years.

With the increase of follow-up duration the number of examined patients was gradually decreasing. Some of them were lost from view due to the circumstances of household nature, for example relocation. The others were not able to come in working hours, and individual time of examination had been scheduled for them. Good limb function and absence of complaints in the site of surgery also reduced some patients' wish to come for control examination. On the other hand, some patients wished to get a medical consultation about the problems of musculoskeletal system that were not related to the surgery, like problems with other joints or spine, or a concomitant disease. These were the factors

that contributed to patients' coming or failing to come for periodical medical examinations.

From 48 patients who underwent internal fixation of bone fractures with PGA devices (screws and pins) only 37 patients (77.1 % from the total number) were followed-up and were included in our research. There were 14 patients with fractures of upper limb and 23 patients with fractures of lower limb followed-up for 6–10 years. 34 patients (70.8 % from the total number) were examined during the more extended follow-up period spanning 16–20 years. 27 patients (56.25 %) were examined within 21–25 years, and 1 patient (2 % from total number) was examined after 27 years of follow-up period.

From 4 patients who underwent bone fractures osteosynthesis with PLA/PGA devices (screws and pins) 1 was followed-up within 3 years, 2 patients – within 2 years, 1 patient – for 1 year.

From PGA device group 5 patients died (13.5 % from total number) in the late postoperative period in age from 60 to 80 years old of the reasons that were not related to the surgeries (acute stroke, coronary heart disease, heart attack, chronic obstructive pulmonary disease, diseases of the gastrointestinal tract etc.). The follow-up of patients results after internal fixation of bone fractures with PGA BFFDs (screws, pins) in the early postoperative period have proved that these devices could safely maintain bone fragments in cases of avulsion fractures, fractures involving the joint and some oblique and spiral shaft fractures. Fixation with screws, polymeric or metal, should be combined with plaster immobilization. Biodegradation of BFFDs took place in parallel with the process of fracture healing. According to the results of roentgenological examinations the fractures were consolidated in optimal terms, if compared with the use of analogous metal devices. Bone defect in the place of implantation was presented as a canal and its regeneration depended on the type and size of a polymeric BFFD and local conditions for its degradation and absorption. After internal fracture fixation with conical biodegradable pins the canal was rebuilt within 6 months, while it took 3–5 years if the fixation had been done by screws.

The following clinical case illustrates the long-term follow-up of biodegradable BFFD use. Patient V., born in 1961, (case № 1966) was admitted to the clinic 16.02.1986 with the diagnosis: "Closed fractures of medial malleolus, posterior edge of tibia and fracture of fibula in the distal third with foot subluxation". The patient got the injury earlier the same day when he was skiing. After closed reduction and fixation with plaster bandage performing the medial malleolus remained displaced (Fig. 1). On 20.02.1986 open reduction and internal fracture fixation with conical PGA pin was performed. Control X-ray examination proved good position of bone fragments and showed the canal where PGA pin was inserted (Fig. 2).

The injured limb was immobilized by circular plaster bandage for 8 weeks. Postoperative period ran without complications, the wound healed by primary intention. When the patient was examined within 3.5 months, the function of the limb was completely restored, the pain was absent, and the patient could walk with a full weight-bearing. A control X-ray 6 months after the surgery revealed complete restoration of bone structure and pin degradation (Fig. 3). The patient was examined in 2, 10, 22 and 24 years after the surgery (Fig. 4).



Fig. 1. X-ray of the left ankle joint of patient V., born in 1961 (case № 1966). Closed fractures of medial malleolus, posterior edge of tibia and fracture of fibula in the distal third with lateral-posterior foot subluxation.



Fig. 2. The same patient. X-ray of the left ankle joint after the polymeric osteosynthesis of medial malleolus with conical PGA pin shows a good position of bone fragments without subluxation.

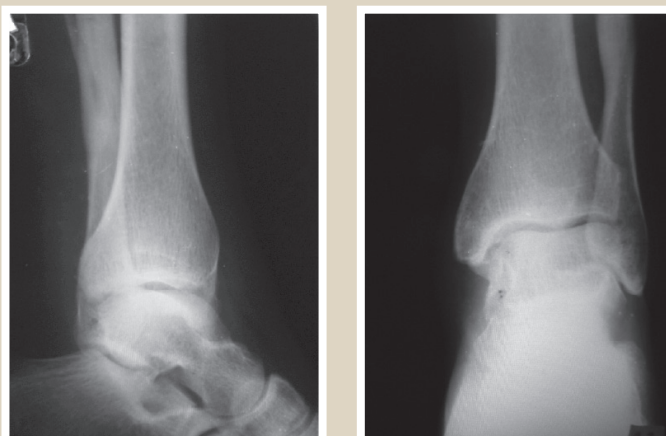


Fig. 3. The same patient. X-ray of the left ankle joint 6 months after the surgery. Complete restoration of bone structure in place of PGA pin implantation.

On control X-rays of both ankle joints from 24.08.2010 the consolidated fractures of left medial and lateral malleolus can be seen. In the place of fracture and the site of polymeric BFFD implantation the bone structure is restored, bone density is the same for both ankle joints (Fig. 4, Fig. 5).

X-rays of the patient V. which were made on the day following the surgery and those which were done 24 years

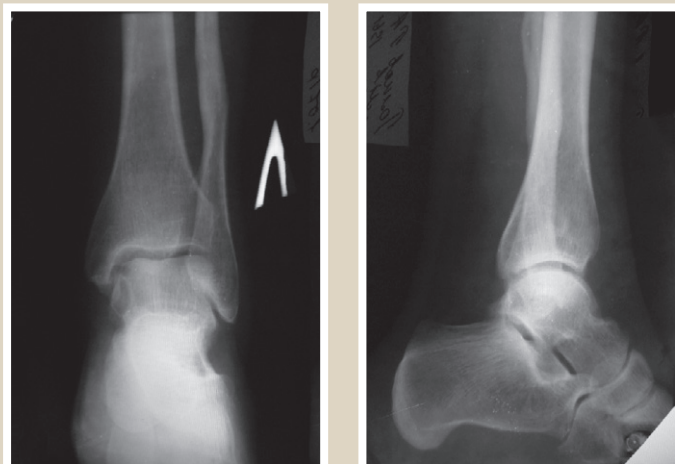


Fig. 4. The same patient. X-ray of the left ankle joint 24 years after polymeric osteosynthesis of the medial malleolus with PGA pin. Bone structure and bone density is similar to the right ankle joint.

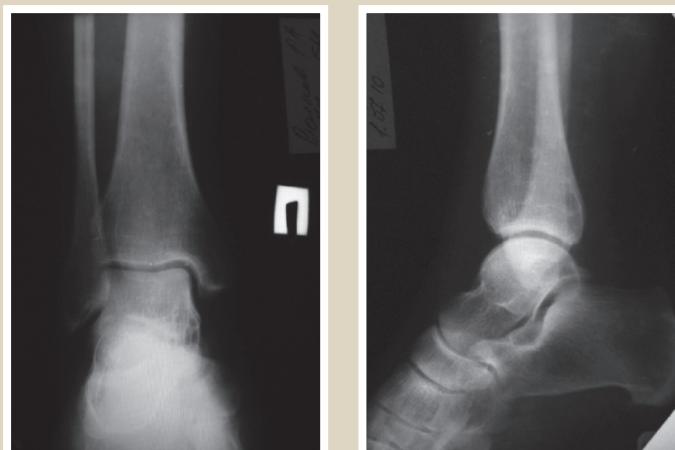


Fig. 5. The same patient. Comparative X-ray of the right ankle joint.

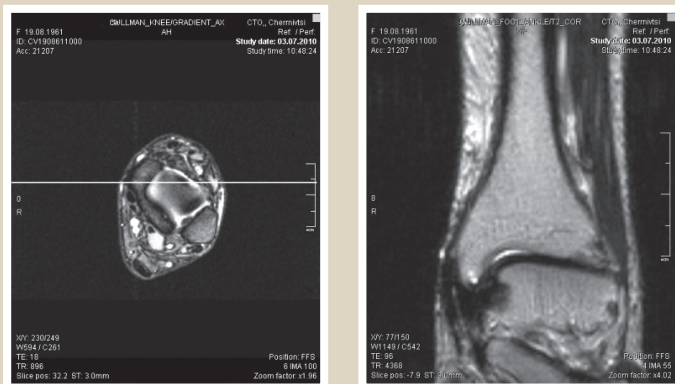


Fig. 6. The same patient. MRI of the left ankle joint 24 years after the polymeric osteosynthesis of medial malleolus with a PGA pin. Pathological changes of bone and soft tissues of the joint were not found.

afterwards show mild axial deformity of fibula about 12° , but we have to note that the ankle joint function was good, range of motion was not restricted and the patient didn't change his everyday and sport activities during the entire observation period.

Based on the X-ray results the deformity and osteoarthritis signs within the whole observation period did not

increase. The mortise and joint spaces were equal from both sides. MRI of the ankle joint in axial, coronal and sagittal planes in T1, T2, PD and STIR regimes did not reveal any pathological changes of bone and soft tissues in the areas of medial or lateral malleolus (Fig. 6).

The long term clinical and radiological results of treatment with the use of PGA BFFDs in patients with humeral condyles fractures (19.8 ± 0.6) and malleolus fractures (19.7 ± 0.5) were compared with the control group of patients who underwent internal fixation with metal devices – 18.0 ± 0.9 and 17.1 ± 0.8 , respectively ($P > 0.05$). The similar results were revealed for PGA/PLA group with shorter follow-up (from 1 to 3 years, $P > 0.05$). For olecranon fractures and oblique fractures of tibia the results after PGA use were better too, but statistical significance was lower ($P > 0.05$) due to less number of cases (Table 3).

Discussion

The present clinical trial attempted to compare long-term outcomes of treatment with the use of various biodegradable and metal BFFDs for internal fracture fixation.

The overall short-term results in patients operated with PGA and PLA/PGA BFFDs showed that their mechanical strength was sufficient to immobilize fracture fragments during the period of the healing process, although the external fixation with plaster bandage or brace had been applied. There were no adverse reaction and wound healing problems as well. Though some reports shows aseptic sinus formation that can be related, in our opinion, to the amount of degraded polymeric substances that human organism cannot resolve at once. When small biodegradable devices were used these complications were almost absent. Thus we can assume that other biodegradable polymeric devices, based on polyesters (PLA and copolymers), which are degraded by random hydrolysis in the tricarboxylic acid cycle, are also safe for clinical use. Their products of degradation, water and carbon dioxide, are safe for human organism and excreted from organism through the physiological ways.

The long-term follow-up of the patients, who were operated with PGA BFFDs conducted by means of X-ray within first 10–15 years and additionally by CT and MRI methods later, revealed complete restoration of bone structure in the place of PGA implantation without pathological formations and other changes that prove high biological compatibility of PGA and normal physiological regeneration of bone tissue in the fracture site and systemically in the patients' organisms as a whole.

The PGA BFFDs which we used in orthopedic surgeries, that provided the background experience for this study, were manufactured according to the experimental technology, developed by the orthopedic surgeons of the Bucovinian State Medical University Clinic. There is no commercial production of such devices in Ukraine so far. Therefore this clinic's orthopedic surgeons have to use PLA/PGA fixing devices that are available on the market nowadays. Though our experience of PLA/PGA use is limited to 4 cases and short follow-up time, we have a reason to believe that this and other biodegradable polyesters may also be considered safe for clinical use.

Table 3. Long-term results of fracture treatment with the use of biodegradable polymeric and metal BFFDs

Fracture location	Scores
Patients operated with PGA devices, n = 37	
Humeral condyle fractures, n = 10	19.8 ± 0.6 *
Olecranon fractures, n = 4	18.7 ± 0.5
Oblique and spiral tibial diaphyseal fractures, n = 6	18.40 ± 1.04
Malleolus fractures, n = 16	19.7 ± 0.5 *
Talus fracture-dislocation, n = 1	8.0
Patients operated with PLA/PGA devices, n = 4	
Tibial condyle fractures, n = 1	19
Oblique, spiral diaphyseal or metaepiphyseal tibial fractures, n = 1	18
Malleolus fractures, n=2	18.8 ± 0.9
Patients operated with metal devices, n = 54	
Humeral condyle fractures, n = 4	18.0 ± 0.9
Olecranon fractures, n = 7	18.0 ± 0.6
Tibial condyle fractures, n = 5	11.0 ± 1.3
Oblique and spiral diaphyseal tibial fractures, n = 18	17.8 ± 0.7
Malleolus fractures, n = 20	17.1 ± 0.8

*: level of statistical significance $P < 0.05$ compared with the control group of patients operated with metal devices; for others results – $P > 0.05$.

Conclusions

The rate of early complications after polymeric osteosynthesis in this clinical trial turned out to be similar to that after metal osteosynthesis. The complications rate was not related to the type of polymeric substance (PGA and PLA/PGA) that was implanted. The complete restoration of bone structure in the places of PGA implantation was revealed in a long-term follow-up. For some fracture locations the results were better in the group of biodegradable BFFDs than for metal group, where the second surgical intervention to remove metal devices was required.

Further wide-ranging long-term trials have yet to be performed to guarantee completely safe surgical treatment of fractures with BFFDs made of various novel biodegradable materials.

Prospective studies. We suggest that polymeric material could be improved in such a way that its degradation would pass uniformly and regulated by a technological process according to certain bone fracture location and healing time.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Dudko O. G., MD, PhD, Associate Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
Dudko G. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Відомості про авторів:

Дудко О. Г., канд. мед. наук, доцент каф. травматології та ортопедії, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.
Дудко Г. Є., д-р мед. наук, професор травматології та ортопедії, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Дудко А. Г., канд. мед. наук, доцент каф. травматологии и ортопедии, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.
Дудко Г. Е., д-р мед. наук, профессор травматологии и ортопедии, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 21.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 15.01.2018

Прийнято до друку / Accepted: 18.01.2018

References

- [1] Haiko, H. V., Kalashnikov A. V., Yukhymchuk O. A., Fedorenko Yu. O., & Skiba I. A. (2014). Vplyv biomekhanosumisnosti intrameduliarnykh metalovykh fiksatoriv z nyzkomodulnoho β (Zr, Ti) splavu na rozvytok reparatyvnoho osteohenezu [Influence of biomechanical compatibility intramedullary metal fixators low modulus of β (Zr, Ti) alloy on the development of reparative osteogenesis]. *Problemy biomekhaniky ta medychnoho materialoznavstva*. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference, 1–2(29–30), 82–84. Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Reith, G., Schmitz-Greven, V., Hensel, K. O., Schneider, M. M., Tinschmann, T., Bouillon, B., & Probst, Ch. (2015). Metal implant removal: benefits and drawbacks – a patient survey. *BMC Surg*, 15, 96. doi: 10.1186/s12893-015-0081-6.
- [3] Prakasam, M., Locs, J., Salma-Ancane, K., Loca, D., Largeau, A., & Berzina-Cimdina, L. (2017). Biodegradable materials and metallic implants-a review. *J. Funct. Biomater*, 8(4). pii: E44. doi: 10.3390/jfb8040044.
- [4] Hamad, K., Kaseem, M., Yang, H. W., Deri, F., & Ko, Y. G. (2015). Properties and medical applications of polylactic acid: A review. *eXPRESS Polymer Letters*, 9(5), 435–455. doi: 10.3144/express-polymlett.2015.42.
- [5] Yu, X., Zhao, D., Huang, S., Wang, B., Zhang, X., Wang, W., & Wei, X. (2015). Biodegradable magnesium screws and vascularized iliac grafting for displaced femoral neck fracture in young adults. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 16(1). doi: 10.1186/s12891-015-0790-0.
- [6] Chorny, V. N., Yatsun, Ye. V., Golovakha, M. L., & Shalomeev, V. A. (2016). Novyj rastvorimyj splav na osnove magniya dlya primeneniya v travmatologii. [New soluble magnesium-based alloys for use in traumatology]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*, 4(605), 26–33. [in Russian]. doi: 10.15674/0030-59872016426-33. [in Russian].
- [7] Dudko, O. G. (2014). Metodyka otsinky rezultativ polimernoho osteosyn-tezu. [Estimation methodology of polymeric osteosynthesis outcome]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 18, 4(72), 25–28. [in Ukrainian].
- [8] Dudko, G. Ye., Drachuk, P. S., Zinchenko, A. T., & Borodavka, P. S. (1989). Osteosintez konstrukciyami iz poliglikolida [Osteosynthesis using polyglycolide fixation devices]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*, 11, 13–15. [in Russian].

Вплив препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на гістоструктуру шкіри щурів після гострої холодової травми

Є. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь, С. М. Дроговоз, Ю. Б. Лар'яновська

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Ключові слова:
холодова травма,
фізіологічний
стрес, глюкозамін,
аспірин.

**Запорізький
медичний
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 4(109). –
С. 568–573**

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.4.135381

E-mail:
jck.bond@gmail.com

Ключевые слова:
холодовая травма,
физиологический
стресс,
глюкозамин,
аспирин.

**Запорожский
медицинский
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 4(109). –
С. 568–573**

Key words:
cold injury,
physiological stress,
glucosamine,
aspirin.

**Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (4), 568–573**

Мета роботи – схарактеризувати вплив препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти (АСК) на морфологічні зміни шкіри подушок стоп задніх кінцівок і кінчика хвоста в щурів після гострого загального охолодження (ГЗО).

Матеріали та методи. Гостру холодову травму (ХТ) моделювали в щурів у морозильній камері «Nord Inter-300» при -18°C протягом 2 годин. Досліджувані препарати: ацетилсаліцилову кислоту (25 мг/кг), «Глюкозамін-С БХФЗ» (82,5 мг/кг) та глюкозаміну гідрохлорид (50 мг/кг) – вводили профілактично за 30 хв до ХТ.

Результати. Встановили, що глюкозаміну гідрохлорид і «Глюкозамін-С БХФЗ» чинять виразний позитивний вплив на гістоструктуру шкіри щурів порівняно з препаратом порівняння ацетилсаліциловою кислотою.

Висновки. Найвищий фригопротекторний ефект виявили глюкозаміну гідрохлорид і «Глюкозамін-С БХФЗ», на тлі застосування яких відсутні запальні реакції в дермі, не спостерігали розлади мікроциркуляції, під впливом глюкозаміну гідрохлориду гістологічна структура шкіри наближається до такої у групі інтактного контролю. Ацетилсаліцилова кислота майже не впливає на порушення гістоструктури шкіри у тварин із холодовою травмою – спостерігали виразний гіперкератоз, дистрофію кератиноцитів, запальну реакцію в дермі та підшкірній клітковині.

Влияние препаратов глюкозамина и ацетилсалициловой кислоты на гистоструктуру кожи крыс после острой холодовой травмы

Е. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь, С. М. Дроговоз, Ю. Б. Ларьяновская

Цель работы – охарактеризовать влияние препаратов глюкозамина и ацетилсалициловой кислоты (АСК) на морфологические изменения кожи подушек стоп задних конечностей и кончика хвоста у крыс после острого общего охлаждения (ООО).

Материалы и методы. Острую холодовую травму (ХТ) моделировали на крысах в морозильной камере «Nord Inter-300» при -18°C на протяжении 2 часов. Исследуемые препараты: ацетилсалициловую кислоту (25 мг/кг), «Глюкозамин-С БХФЗ» (82,5 мг/кг) и глюкозамина гидрохлорид (50 мг/кг) – вводили профилактически за 30 мин до острой ХТ.

Результаты. Установлено, что глюкозамина гидрохлорид и «Глюкозамин-С БХФЗ» оказывают выраженное положительное влияние на гистоструктуру кожи крыс в сравнении с препаратом сравнения ацетилсалициловой кислотой.

Выводы. Наиболее выраженный фригопротекторный эффект проявили глюкозамина гидрохлорид и «Глюкозамин-С БХФЗ», при использовании которых отсутствуют воспалительные реакции в дерме, не наблюдали нарушения микроциркуляции, под действием глюкозамина гидрохлорида гистологическая структура кожи приближается к группе интактного контроля. При этом ацетилсалициловая кислота практически не влияет на нарушения гистоструктуры кожи у животных – отмечен выраженный гиперкератоз, дистрофия кератиноцитов, воспалительная реакция в дерме и подкожной клетчатке.

Effect of glucosamine and acetylsalicylic acid preparations on the rat skin histostucture after acute cold trauma

Ye. V. Bondariev, S. Yu. Shtryhol, S. M. Drohovor, Yu. B. Larianovska

Aim. The study of the glucosamine and acetylsalicylic acid action on the morphological changes of the foot pads of hindlegs and the tip of rats' tail after acute cold trauma (CT).

Materials and methods. Rats were modeled CT in the Nord Inter-300 freezer at -18°C for 2 hours. The study drugs – acetylsalicylic acid (25 mg/kg), «Glucosamine-C BHFZ» (82.5 mg/kg) and glucosamine hydrochloride (50 mg/kg) were administered prophylactically 30 min before acute CT.

Results. Glucosamine hydrochloride and «Glucosamine-C BHFZ» has been determined to have a marked positive effect on the rat skin histological structure in comparison with the reference drug (acetylsalicylic acid).

Conclusions. The most marked frigoprotective effect had glucosamine hydrochloride and «Glucosamine-C BHFZ» as with administration of which there were no inflammatory reactions in the dermis and microcirculation disturbances were not observed. In the group of animals treated with glucosamine hydrochloride the histological structure corresponded to the intact control group. Acetylsalicylic acid did not restore the animals' skin histological structure as pronounced hyperkeratosis, keratinocytes dystrophy and inflammatory reaction in the dermis and in the subcutaneous adipose tissue were observed.

Холодова травма (ХТ) виникає при дії на організм низьких температур [1,2]. Серед населення України ХТ – доволі часте явище. Вони виникають частіше в зимовий час, кількість постраждалих становить понад 12 000 осіб [3].

Загальне охолодження організму супроводжується порушеннями мікроциркуляції, особливо на тлі судинних захворювань кінцівок, втоми або стресової ситуації, алкогольного сп'яніння. До формування гострої реакції на холод залучаються всі органи, системи [4–6]. Першим органом, який зазнає вплив низьких температур, є шкіра.

Незважаючи на те, що вплив холоду на організм людини та тварин досліджують уже понад 100 років, морфологічні зміни у шкірі при ХТ, особливо в аспекті корекції фригопротекторами, вивчені недостатньо [7–9].

У попередніх дослідженнях показано, що глюкозаміну гідрохлорид (Г г/х) при гострій ХТ чинить виразну захисну дію: зменшує гіпотермію, поліпшує виживаність тварин, рухову та фізичну активність, реологічні властивості крові, перевершуючи ацетилсаліцилову кислоту (АСК) – відомий фригопротектор [10–13].

Ці переваги обґрунтовують доцільність поглибленого вивчення відзначених препаратів як потенційних засобів лікування ХТ. Зокрема, залишається невідомим їхній вплив на стан шкіри при гострій холодовій травмі.

Мета роботи

Схарактеризувати вплив препаратів глюкозаміну та АСК на морфологічні зміни шкіри подушок стоп задніх кінцівок і кінчика хвоста у щурів після гострого загального охолодження (ГЗО).

Матеріали і методи дослідження

Робота виконана в осінній період на білих щурах-самках масою 210–250 г (30 щурів). Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні віварію при вільному доступі до води, постійній вологості та температурному режимі +22–23 °С. Протокол дослідження узгоджується з біоетичними нормами та відповідає «Загальним етичним принципам експериментів на тваринах» (Україна, 2001), а також не суперечить положенням «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [14].

Досліджувані препарати: 0,9 % розчин NaCl (контроль), «Глюкозамін-С БХФЗ» (Україна), субстанція Г г/х (Sigma-Aldrich, Німеччина) та розчинені таблетки АСК («Bayer», Німеччина) – вводили у вигляді водного розчину внутрішньошлунково (в/ш) у профілактичному режимі за 30 хв до ХТ, як узвичаєно при вивченні фригопротекторних властивостей [13]. Тварин поділили на 5 груп: 1 група інтактний контроль (ІК) (n = 6), щурам вводили розчин NaCl (1 мл/100 г); 2 група – контрольна патологія (ХТ), тваринам вводили розчин NaCl (1 мл/100 г) (n = 6); 3 група – АСК (25 мг/кг) + ХТ (n = 6); 4 група – «Глюкозамін-С БХФЗ» у дозі 82,5 мг/кг (ця доза еквівалентна 50 мг/кг Г г/х) + ХТ (n = 6); 5 група – Г г/х (50 мг/кг) + ХТ (n = 6). Доза Г г/х 50 мг/кг та АСК 25 мг/кг є умовно ефективними під час холодової травми [10]. Для введення щурам «Глюкозаміну-С БХФЗ» розчиняли вміст капсули у воді.

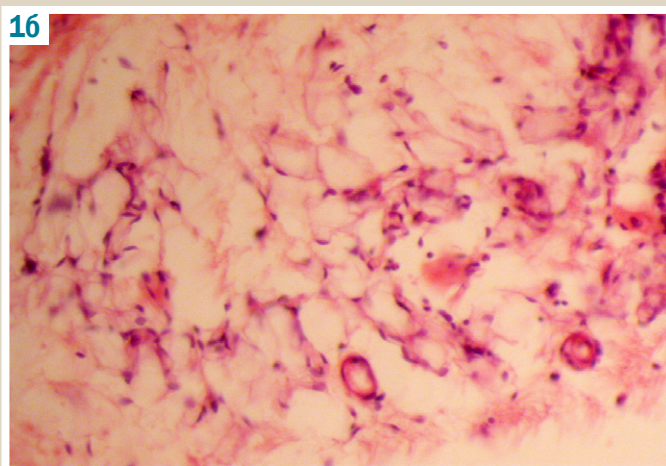
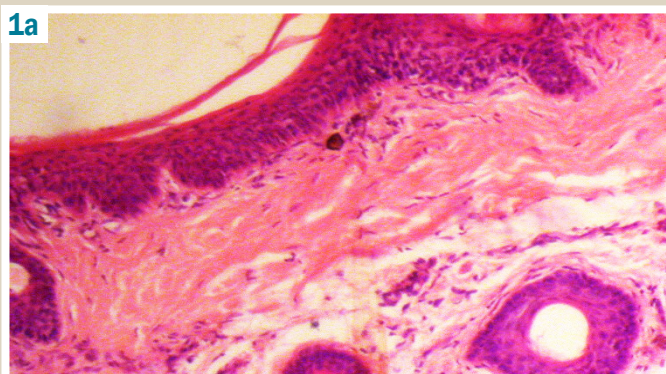


Рис. 1. Шкіра (а) та підшкірно-жирова клітковина (б) хвоста інтактного щура: а: нормальний стан епідермісу, дерми, волосяних фолікулів; б: стан кровоносних капілярів, насиченість клітинного вмісту в межах норми. Гематоксилін-еозин. $\times 200$.

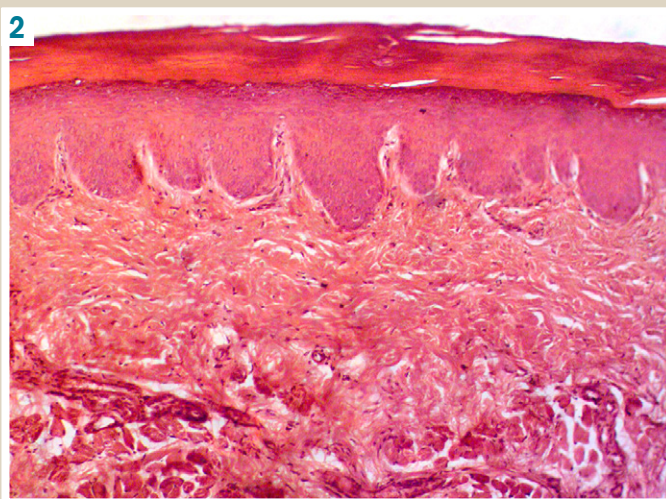


Рис. 2. Шкіра з подушки стопи задньої кінцівки інтактного щура. Виразний компактний роговий шар над потовщеним шаром епідермісу з глибокими сосочковими виростами в дерму, широкий м'язовий шар. Гематоксилін-еозин. $\times 100$.

Для моделювання гострої ХТ щурів вміщували у пластикові клітки без обмеження доступу до повітря та розташовували у морозильній камері «Nord Inter-300» при -18 °С на 2 години [13].

На другу добу виконували евтаназію летальною дозою тіопенталового наркозу, брали зразки шкіри подушок лап і кінчика хвоста.

Зразки шкіри фіксували у 10 % розчині формаліну, зневоднювали у спиртах концентрації, що збільшується, заливали у парафін. Зрізи фарбували гематоксилін-еозином [15]. Мікрофотографування зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310.

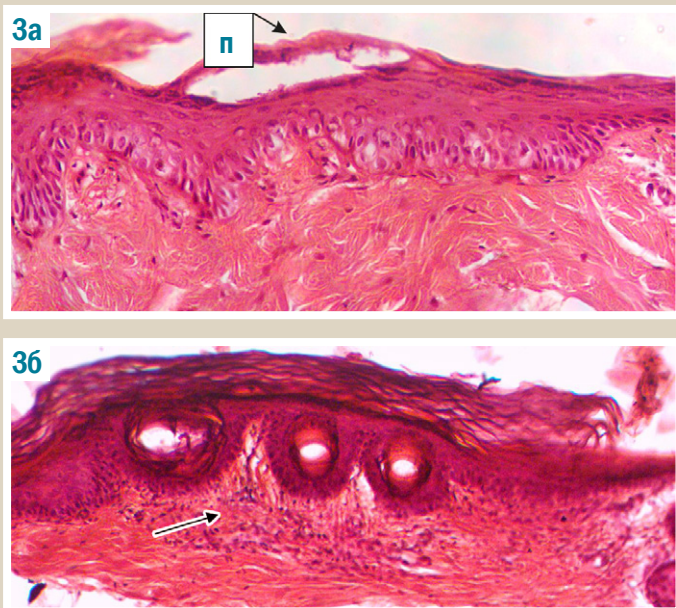


Рис. 3. Шкіра хвоста щура на 2 добу після перебування при -18 °С:

а: внутрішньоепідермальний пухирець (п), вакуольна дистрофія кератиноцитів росткового шару (×250); б: помірна (стрілка) інфільтрація дерми (×100). Гематоксилін-еозин.

Фотознімки опрацьовували на комп'ютері Pentium 2,4 GHz за допомогою програми Tour View. Статистично результати опрацьовували методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних програм Statistica, V. 6.0 [16].

Результати та їх обговорення

Епідерміс шкіри хвоста інтактних тварин мав типову гістоархітектуру. У ньому наявні базальний, шипуватий, зернистий і роговий шари. Роговий шар компактний. Межа між епідермісом і дермою помірно звивиста, чітка, видні відносно нечисленні епідермальні сосочки. Дерма звичайного вигляду, ширина її невелика. Колагенові волокна щільні. Кількість волосяних фолікулів різна. Сальні залози, розташовані поруч з ними в дермі, звичайного виду. Дерма не різко відмежована від помірно вузького шару підшкірно-жирової клітковини. Остання являє собою жирові часточки, що розділені тонкими сполучнотканними перетинками. На межі з дермою в підшкірно-жировій клітковині спостерігали нечисленні дрібні артерії, глибше видні нечисленні волосяні фолікули. Клітинний вміст підшкірно-жирової клітковини помірний (рис. 1).

На подушках стоп задніх кінцівок інтактних щурів епідерміс дуже виразний, містить до 10–12 рядів клітин. У ньому чітко видно базальний, шипуватий, зернистий і роговий шари. Роговий шар компактний, щільний, об'єм його становить до 1/3 об'єму всього епідермального пласта. Видні численні довгі сосочкові вирости епідермісу в підлеглу дерму, в якій відсутні волосяні фолікули. Волокна дерми доволі грубі, клітинна насиченість низька, кровоносні судини нечисленні. Підлеглий до дерми шар м'язової тканини широкий, потужний. М'язові волокна не змінені (рис. 2).

Дослідження шкіри хвоста щурів групи контрольної патології показало: на 2 добу після перебування в мо-

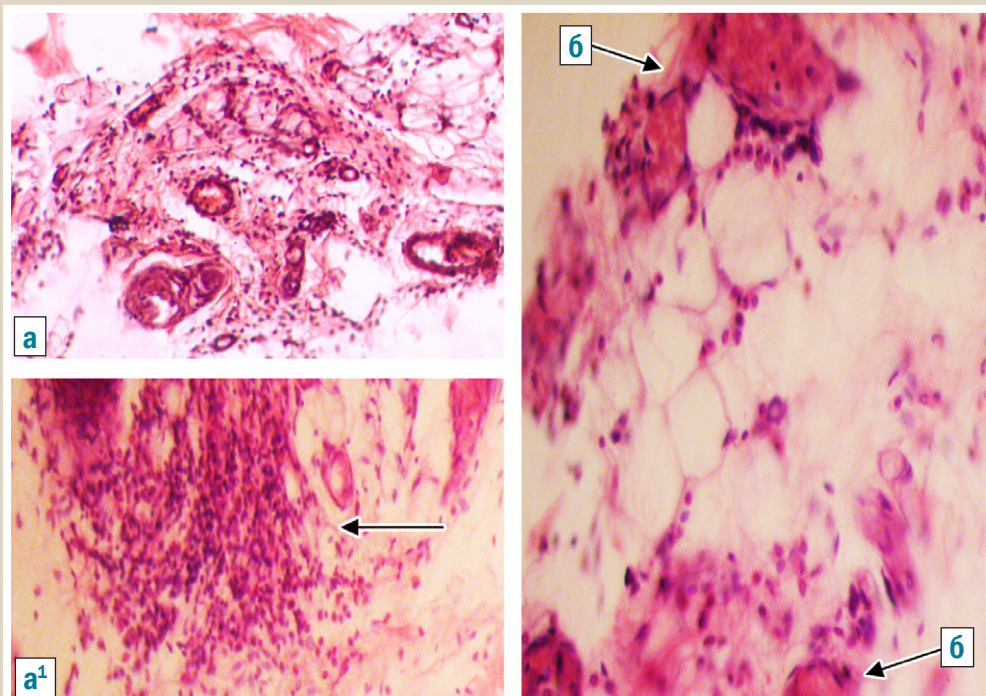


Рис. 4. Підшкірно-жирова клітковина шкіри хвоста щура на 2 добу після перебування при -18 °С:

а: помірна дифузна (а) та виразна вогнищева (а') круглоклітинна інфільтрація;

б: тромбоз кровоносних судин.

Гематоксилін-еозин. ×200.

розильній камері внутрішньоепітеліально в епідермісі з'являються поодинокі дрібні пухирці, клітини росткового шару часто у стані вакуольної дистрофії. Роговий шар місцями гіпертрофований. У дермі колагенові волокна ущільнені, подекуди спостерігали помірну круглоклітинну інфільтрацію (рис. 3).

У підшкірно-жировій клітковині на різних ділянках спостерігали помірну дифузну або виразну вогнищеву інфільтрацію круглоклітинними елементами, розширення та тромбоз кровоносних судин (рис. 4).

На подушках стоп задніх кінцівок місцями визначили гіперкератоз, епідермальні вирости незначні або майже відсутні. У підлеглий дермі виразна запальна реакція (рис. 5).

Отже, у шкірі щурів, а саме на ділянках, що не тільки зазнавали загальну дію холоду, але й мали безпосередній контакт з охолодженою металевою поверхнею морозильної камери, виникають морфологічні ознаки відмороження 1–2 ступеня: поверхневі структурні зміни епідермісу, ексудативні явища [17,18].

Введення Г/х позитивно вплинуло на стан шкіри щурів. Так, у шкірі хвоста не виявили дистрофічні зміни епідермісу, відсутня запальна реакція в дермі, у підшкірно-жировій клітковині мають місце незначні залишки запальної реакції, розлади мікроциркуляції не спостерігали (рис. 6а). На подушках стоп задніх кінцівок ознаки гіперкератозу не виявили, виразність епідермальних сосочків на-

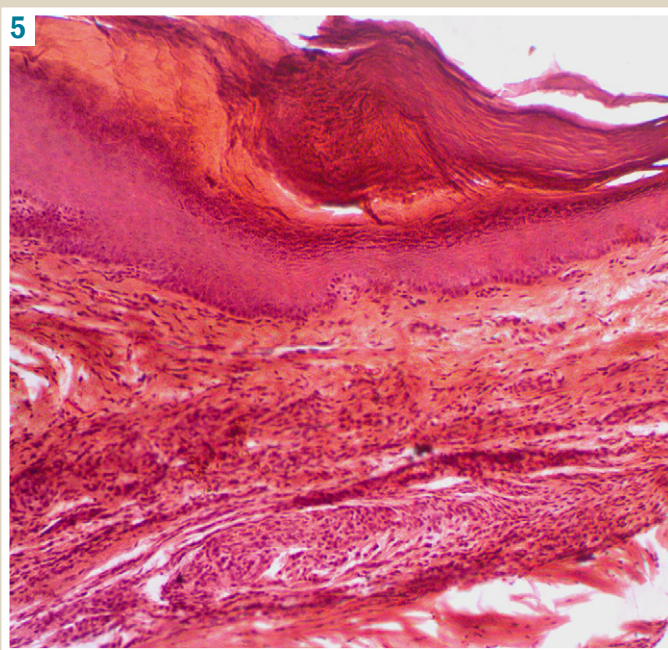


Рис. 5. Шкіра з подушки стопи задньої кінцівки щура на 2 добу після перебування при -18°C . Гіперкератоз, відсутність епідермальних виростів, виразна дифузна запальна реакція. Гематоксилін-еозин. $\times 200$.

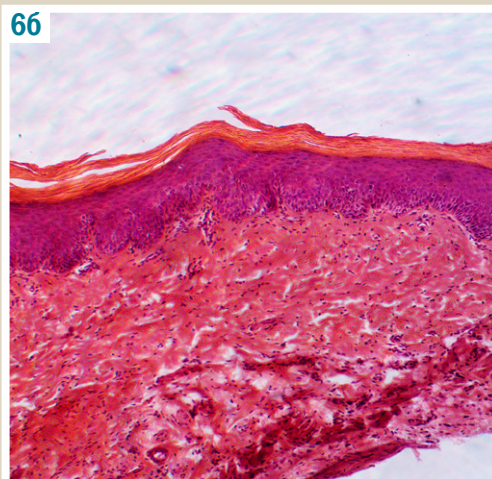
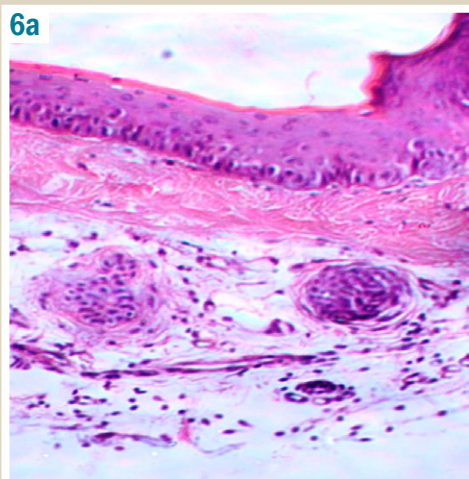


Рис. 6. Шкіра хвоста (а, $\times 200$) та подушки стопи задньої кінцівки (б, $\times 100$) щура з гострою холодовою травмою, якому вводили глюкозаміну гідрохлорид. Відсутність змін в епідермісі й дермі, незначні залишки запальної реакції в підшкірно-жировій клітковині шкіри хвоста.

Гематоксилін-еозин.

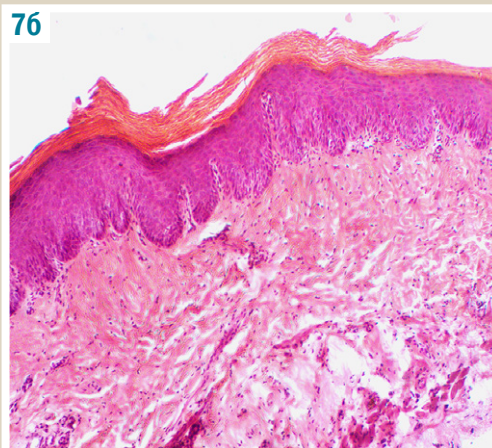
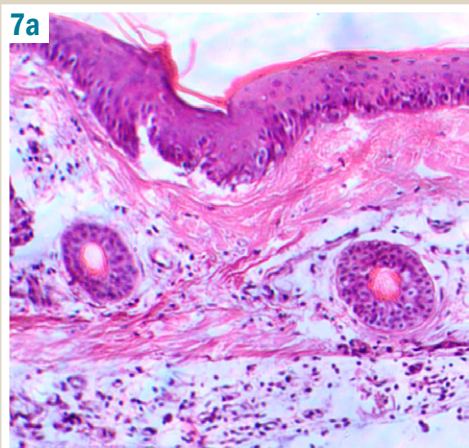


Рис. 7. Шкіра хвоста (а, $\times 200$) та подушки стопи задньої кінцівки (б, $\times 100$) щура з гострою холодовою травмою, якому вводили «Глюкозамін-С БХФЗ». Відсутність змін в епідермісі та дермі. Помірна запальна реакція в гіподермі шкіри хвоста.

Гематоксилін-еозин.

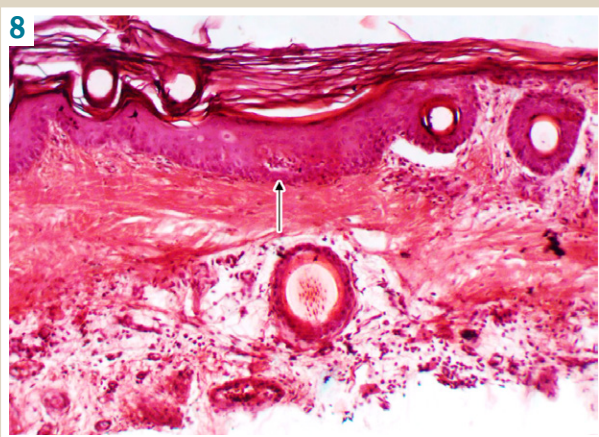


Рис. 8. Шкіра хвоста щури з гострою холодовою травмою, якому вводили ацетилсаліцилову кислоту. Гіперкератоз, дрібновогнищевий екзоцитоз (стрілка), запальна реакція в дермі й підшкірно-жировій клітковині. Гематоксилін-еозин. $\times 200$.

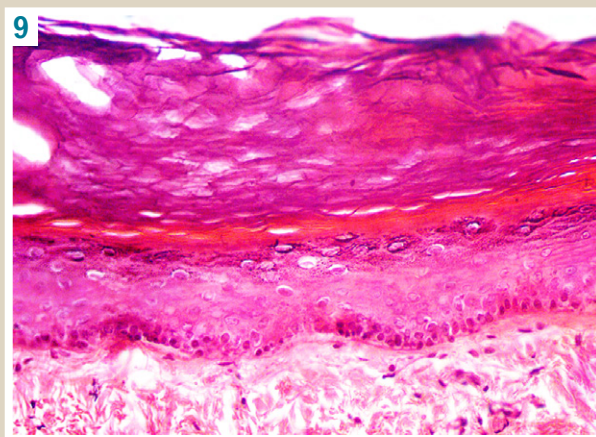


Рис. 9. Шкіра подушки стопи задньої кінцівки щури з гострою холодовою травмою, якому вводили ацетилсаліцилову кислоту. Гіперкератоз, помірна дистрофія кератиноцитів, відсутність запалення в дермі. Гематоксилін-еозин. $\times 200$.

ближена до такої в інтактних щурів, стан дерми незмінний (рис. 6б).

Під впливом «Глюкозаміну-С БХФЗ» спостерігали поліпшення стану шкіри досліджених ділянок тіла порівняно з контрольною патологією. Відсутні порушення рогоутворення, значно зменшені дистрофічні зміни кератиноцитів в епідермальному пласті шкіри хвоста, втім ще виявлялась відносно помірна запальна реакція в підшкірно-жировій клітковині (рис. 7а). Стан шкіри подушки стопи задньої кінцівки відповідав такому в інтактних тварин (рис. 7б).

У шкірі хвоста під впливом АСК у щурів спостерігали виразний гіперкератоз, вакуольну дистрофію кератиноцитів, дрібновогнищевий екзоцитоз (проникнення лейкоцитів в епітеліальний шар), запальну реакцію в дермі й підшкірній клітковині (рис. 8).

У шкірі подушок стопи задніх кінцівок спостерігали гіперкератоз, помірну дистрофію кератиноцитів. Зміни з боку дерми не виявили (рис. 9).

На підставі отриманих даних можна зробити такі узагальнення. Двогодинне перебування при -18°C викликає у щурів ХТ. На ділянках шкіри щурів, які мали безпосередній контакт з охолодженою металевою поверхнею морозильної камери (хвіст і подушки стоп задніх кінцівок), виникають морфологічні ознаки відмороження 1 і початку 2 ступеня [19] – поверхневі структурні зміни епідермісу, ексудативні явища.

Препарати глюкозаміну – Г/х та «Глюкозаміну-С БХФЗ» – позитивно впливали на стан шкіри в щурів: не визначили дистрофічні зміни епідермісу, відсутня запальна реакція у дермі, не спостерігали розлади мікроциркуляції, а під впливом АСК спостерігали запальну реакцію в дермі та підшкірній клітковині.

Висновки

1. Здійснили дослідження ефективності профілактики уражень шкіри препаратами глюкозаміну – «Глюкозаміну-С БХФЗ» та Глюкозаміну гідрохлориду в порівнянні з ацетилсаліциловою кислотою на моделі гострої холодової травми в щурів.

2. Найвищий фригопротекторний ефект виявили

глюкозаміну гідрохлорид і «Глюкозаміну-С БХФЗ», на тлі застосування яких відсутні запальні реакції в дермі, не спостерігали розлади мікроциркуляції, під впливом глюкозаміну гідрохлориду гістологічна структура шкіри наближається до такої у групі інтактного контролю.

3. Ацетилсаліцилова кислота майже не впливає на порушення гістоструктури шкіри у тварин із холодовою травмою – спостерігали виразний гіперкератоз, дистрофію кератиноцитів, запальну реакцію в дермі та підшкірній клітковині.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Бондарев Є. В., канд. фарм. наук, докторант каф. фармакології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Штриголь С. Ю., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фармакології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Дрогозов С. М., д-р мед. наук, професор каф. фармакології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Лар'яновська Ю. Б., канд. біол. наук, старший науковий співробітник, центральна науково-дослідна лабораторія, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Бондарев Е. В., канд. фарм. наук, докторант каф. фармакологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Штриголь С. Ю., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. фармакологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Дрогозов С. М., д-р мед. наук, профессор каф. фармакологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Ларьяновская Ю. Б., канд. биол. наук, старший научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about authors:

Bondariev Ye. V., PhD, Doctoral Candidate of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Shtyryol S. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Drohovoz S. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. Larianovska Yu. B., PhD, Senior Staff Scientist of Central Research Laboratory, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 18.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 01.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 12.02.2018

Список літератури

- [1] Локальная холодовая травма: вопросы патогенеза, оценки тяжести и лечения (обзор литературы) / Ю.С. Винник, А.Б. Салмина, М.Ю. Юрьева, О.В. Теплякова // Московский хирургический журнал. – 2011. – Т. 17. – №4. – С. 42–48.
- [2] Johnson A.R. Efficacy of intravenous tissue plasminogen activator in frostbite patients and presentation of a treatment protocol for frostbite patients / A.R. Johnson, H.L. Jensen, G. Peltier // *Foot & Ankle Specialist*. – 2011. – Vol. 4. – Issue 6. – P. 344–348.
- [3] Алгоритми лікувальної тактики хворих з холодовою травмою, відмороженням окремих ділянок та сегментів тіла. Методичні рекомендації / С.О. Гур'єв, Г.Г. Рошнін, Я.С. Кукуруз, М.Д. Близнюк; ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2014. – 40 с.
- [4] Трухин Д.В. Методы оценки тяжести локальной холодовой травмы в дореактивном и раннем реактивном периодах / Д.В. Трухин, Н.Г. Третьякова, Е.И. Мичуров // Сборник материалов 76-й итоговой студенческой научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Л.П. Роднянского. – Красноярск: Версо, 2012. – С. 573–574.
- [5] Moffatt S.E. Hypothermia in trauma / S.E. Moffatt // *Emerg. Med J.* – 2013. – Vol. 30. – Issue 12. – P. 989–996.
- [6] Закревский Ю.Н. Особенности холодовой и комбинированной механо-холодовой травмы при морских катастрофах (обзор литературы) / Ю.Н. Закревский, Р.П. Матвеев // Медицина катастроф. – 2014. – №4(88). – С. 46–49.
- [7] Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе локальной холодовой травмы / Ю.С. Винник, О.В. Теплякова, М.Ю. Юрьева, и др. // Российский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22. – №31. – С. 2204–2206.
- [8] Эндотелиальная дисфункция в отдалённом периоде холодовой травмы / Ю.Г. Шапкин, П.К. Гамзатова, Н.Ю. Стекольников и др. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т. 7. – № 4. – С. 359–363.
- [9] Малюк Е.А. Структурные изменения кожи конечностей крыс при местном охлаждении на фоне применения антиоксиданта / Е.А. Малюк, С.С. Целуйко, Н.П. Красавина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – №2. – С. 101–105.
- [10] Бондарев Є.В. Скринінгове дослідження глюкозаміну гідрохлориду в якості засобу фригопротекторної дії / Є.В. Бондарев, С.Ю. Штриголь // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14. – №4. – С. 47–49.
- [11] Агрегация тромбоцитов под влиянием препаратов глюкозамину гидрохлориду та ацетилсалицилової кислоти при гострій холодовій травмі / Є.В. Бондарев, С.Ю. Штриголь, І.А. Зупанець, І.А. Отришко // Клінічна фармація. – 2017. – Т. 21. – №1. – С. 50–56.
- [12] Бондарев Є.В. Вплив глюкозаміну гідрохлориду на стан центральної нервової системи та фізичну витривалість мишей після гострого загального охолодження / Є.В. Бондарев, С.Ю. Штриголь // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – №5(10). – С. 60–65.
- [13] Патент 52370, Україна, А61К 31/726, А61Р 43/00 (2009). Застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу фригопротекторної дії / Є.В. Бондарев, С.Ю. Штриголь, О.Ф. Пімінов, Н.А. Домар; заявлено 19.02.2010 р.; опубл. 25.08.2010 р. // Бюлетень. – №16.
- [14] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с.
- [15] Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники / Г.А. Меркулов. – М.: Медицина, Ленингр. отделение, 1969. – 424 с.
- [16] Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: учебник / А.А. Халафян. – 3-е изд. – М.: Бинум-Пресс, 2007. – 512 с.
- [17] Зорин Н.А. Биохимические и морфологические исследования процесса отмирания в эксперименте / Н.А. Зорин, Л.И. Слуцкий // Научные труды Рижского НИИ травматологии и ортопедии. – Рига, 1977. – С. 129–141.
- [18] Пинсон И.Я. Структурные и функциональные характеристики кожи после влияния низких температур и ПЕО-1500: автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / И.Я. Пинсон. – Х., 1999. – 17 с.
- [19] Судебная медицина / Ю.И. Пиголкин, Е.Х. Баринов, Д.В. Богомолов, И.Н. Богомолова. – М.: ГЭОТАР-МВД, 2002. – 500 с.
- [1] Vinnik, Yu. S., Salmina, A. B., Yur'eva, M. Yu., & Teplyakova, O. V. (2011). Lokal'naya kholodovaya travma: voprosy patogeneza, ocenki tyazhesti i lecheniya (obzor literatury) [The local cold-trauma: the problems of pathogenesis, estimation of heaviness and treatment]. *Moskovskiy khirurgicheskij zhurnal*, 17(4), 42–48. [in Russian].
- [2] Johnson, A. R., Jensen, H. L., Peltier, G., & Delacruz, E. (2011). Efficacy of intravenous tissue plasminogen activator in frostbite patients and presentation of a treatment protocol for frostbite patients. *Foot & Ankle Specialist*, 4(6), 344–348. doi: 10.1177/1938640011422596.
- [3] Huriev, S. O., Roshchin, H. H., Kukuruz, Ya. S., & Blyzniuk, M. D. (2014). Alhorytmy likuvalnoi taktiky khvorykh z kholodovoiu travmoiu, vidmorozhenniam okremykh dilianok ta sehmentiv tila [Algorithms of therapeutic tactics of patients with cold trauma, frostbite of individual sites and segments of the body]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [4] Trukhin, D. V., Tretyakova, N. G., & Michurov, E. I. (2012). Metody ocenki tyazhesti lokal'noy kholodovoy travmy v doreaktivnom i ranнем реактивном periodakh [Methods for assessing the severity of local cold trauma in the pre-reactive and early reactive periods]. Proceedings of the 76th final student Scientific and Practical Conference with international participation. (P. 573–574). Krasnoyarsk: Verso. [in Russian].
- [5] Moffatt, S. E. (2013) Hypothermia in trauma. *Emerg Med J.*, 30(12), 989–996. doi: 10.1136/emered-2012-201883.
- [6] Zakrevsky, Yu. N., & Matveev, R. P. (2014). Osobennosti kholodovoy i kombinirovannoy mekhano-kholodovoy travmy pri morskikh katastrofakh (obzor literatury) [Specifics of Freezing Injury and Combined Mechanic-Freezing Injury in Sea Disasters: Literature Review]. *Medicina katastrof*, 4(88), 46–49. [in Russian].
- [7] Vinnik, Yu. S., Teplyakova, O. V., Yur'eva, M. Yu., Salmina, A. B., & Tretyakova, N. G. (2014). Znachenie e'ndotelial'noy disfunkcii v patogeneze lokal'noy kholodovoy travmy [The importance of endothelial dysfunction in the pathogenesis of local cold trauma]. *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal*, 22(31), 2204–2206. [in Russian].
- [8] Shapkin, Iu. G., Gamzatova, P. K., Stekol'nikov, N. Iu., & Odnokozova, Iu. S. (2014). E'ndotelial'naya disfunkciya v otdalennom periode kholodovoy travmy [Endothelial Dysfunction in the Long Term Cold Injury]. *Vestnik e'ksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*, 7(4), 359–363. [in Russian].
- [9] Maliuk, E. A., Tseluyko, S. S., & Krasavina, N. P. (2015). Strukturnye izmeneniya kozhi konechnostey krysa pri mestnom okhlazhdenii na fone primeneniya antioksidanta [Structural changes in the limbs skin in rats at local cold exposure during treatment with antioxidants]. *Dal'nevostochnyy medicinskiy zhurnal*, 2, 101–105. [in Russian].
- [10] Bondarev, Ye. V., & Shtrygol, S. Yu. (2010). Skrinigove doslidzhennia gliukozaminu hidrokhlorydu v yakosti zasobu frihoprotekornoj dii [Screening study of glucosamine hydrochloride as a means of frigo-protective action]. *Klinichna farmacia*, 14(4), 47–49. [in Ukrainian].
- [11] Bondarev, Ye. V., Shtrygol, S. Yu., Zupanets, I. A., & Otrishko, I. A. (2017). Ahrehatsiia trombotsytiv pid vplyvom preparativ hliukozaminu hidrokhlorydu ta atsetylsaliitsylovoi kysloty pry hostrii kholodovii travmi [Platelet aggregation under the action of drugs of glucosamine hydrochloride and acetylsalicylic acid in acute cold injury]. *Klinichna farmatsiia*, 21(1), 50–56. [in Ukrainian]. doi: 10.24959/cph.17.1411.
- [12] Bondarev, E. V., & Shtrygol, S. Yu. (2010). Vplyv hliukozaminu hidrohloridu na stan tsentralnoi nervovoi systemy ta fizychnu vytrivalist myshej pislia hostroho zahalnoho okholodzhennia [Effect of glucosamine hydrochloride on central nervous system and physical endurance of mice after acute general cooling]. *Ukrainskyi biofarmatsychnyi zhurnal*, 5(10), 60–65. [in Ukrainian].
- [13] Bondarev, Ye. V., Shtryhol, S. Yu., Piminov, O. F., & Domar, N. A. (patentee) (2010). Patent 52370, Ukraine, A61K 31/726, A61R 43/00 (2009). Zastosuvannia hliukozaminu hidrohloridu yak zasobu frihoprotekornoj dii [Patent 52370, Ukraine, A61K 31/726, A61R 43/00 (2009). Application of glucosamine hydrochloride as a means of free-protective action]. *Biuletyn*, 16. [in Ukrainian].
- [14] Mironova, A. N. (Ed) (2012). *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for preclinical drug research]. Part 1. Moscow: Grif i K. [in Russian].
- [15] Merkulov, G. A. (1969). *Kurs patologicheskoy tekhniki* [Course of pathological histology]. Moscow: Medicina, Leningr. otdelenie. [in Russian].
- [16] Khalafyan, A. A. (2007). *STATISTICA 6. Statisticheskij analiz dannykh* [STATISTICA 6. Statistical analysis of the data]. Moscow: Binom-Press. [in Russian].
- [17] Zorin, N. A., & Sluckij, L. I. (1977). Biokhimicheskie i morfologicheskie issledovaniya processa otmorozheniya v e'ksperimente [Biochemical and morphological studies of the frostbite process in the experiment]. *Nauchnye trudy Rzhskogo NII travmatologii i ortopedii*. (P. 129–141). Riga. [in Russian].
- [18] Pinson, I. Ya. (1999). *Strukturnye i funktsional'nye kharakteristiki kozhi posle vliyaniya nizkikh temperatur i PEO-1500* (Avtoref. dis. .kand. med. nauk) [Structural and functional characteristics of the skin after the influence of low temperatures and PEO-1500 (Extended abstract of candidate's thesis). Kharkiv. [in Russian].
- [19] Pigolkina, Yu. I., Barinov, E. Kh., Bogomolov, D. V., & Bogomolova, I. N. (2002). *Sudebnaya medicina* [Forensic Medicine]. Moscow: GE'HO-TAR-MVD. [in Russian].

Поширення яєць гельмінтів в об'єктах довкілля (ґрунті та воді) на території заплав Сіверського Дінця

Н. О. Серих, С. С. Боева, Н. В. Стрижак, О. Ю. Таллер, О. С. Шаршакова

Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна

Ключові слова: яйця гельмінтів, навколишнє середовище, проби, вода, ґрунт.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 574–577

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.4.135349

E-mail: nataliseryh@ukr.net

Мета роботи – визначити таксономічне та екологічне різноманіття яєць гельмінтів та їх просторовий розподіл на урбанізованій території, дослідити рівень контамінації води, ґрунту яйцями гельмінтів на території заплав Сіверського Дінця.

Матеріали та методи. Дослідили зразки ґрунту терас (I – до 3 метрів, II – до 100 метрів, III – до 150 метрів над рівнем заплави) та заплав Сіверського Дінця, присадибних ділянок і дитячих майданчиків. Яйця гельмінтів виявляли за методом Романенка, Падченка. Личинки гельмінтів у ґрунті досліджували за методом Бермана. Наявність яєць гельмінтів у воді реєстрували за методом Василькова. Ідентифікацію яєць і личинок гельмінтів виконали мікроскопічним методом.

Результати. Ідентифікували 11 видів паразитичних гельмінтів. Найчастіше реєстрували яйця *Toxocara canis* та *T. mystax*, *Ascaris lumbricoides*, які виявляли як у воді, так і в ґрунті. Водне середовище також забруднене яйцями *Diphyllobotrium latum*. Яйця *Trichocephalus trichiurus* та *Enterobius vermicularis* визначали досить часто, переважно у водному середовищі, але в незначних кількостях. Також зі збільшенням висоти від русла ріки до III тераси кількість видів паразитів та їхня кількість зменшувалася. На III терасі виявили лише яйця токсокар, але їх дещо більше, ніж на I терасі.

Висновки. Серед виявлених гельмінтів переважають види біогельмінтів (6 з 11), але кількісно більше геогельмінтів, що пов'язано з простішим циклом розвитку і швидшим поширенням. Найбільш забрудненою є вода р. Сіверський Донець, що можна пояснити зливом яєць водою з терас. Найчистішими є зразки ґрунту дитячих майданчиків (наявні лише токсокари, що заносяться тваринами).

Ключевые слова: яйца гельминтов, окружающая среда, пробы, вода, почва.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 574–577

Key words: helminths, environment, biological assay, water, soil.

Запорожье medical journal 2018; 20 (4), 574–577

Распространение яиц гельминтов в объектах окружающей среды (почве и воде) на территории террас Северского Донца

Н. А. Серых, С. С. Боева, Н. В. Стрижак, Е. Ю. Таллер, Е. С. Шаршакова

Цель работы – определить таксономическое и экологическое разнообразие яиц гельминтов и их пространственное распределение на урбанизированной территории, изучить уровень контаминации воды, почвы яйцами гельминтов на территории поймы Северского Донца.

Материалы и методы. Исследованы образцы почвы террас (I – до 3 метров, II – до 100 метров, III – до 150 метров над уровнем поймы) и поймы Северского Донца, приусадебных участков и детских площадок. Определяли яйца гельминтов по методу Романенко, Падченко. Личинки гельминтов в почве исследовали по методу Бермана. Наличие яиц гельминтов в воде регистрировали по методу Василькова. Идентификацию яиц и личинок гельминтов проводили микроскопическим методом.

Результаты. Идентифицированы 11 видов паразитических гельминтов. Чаще всего регистрировали яйца *Toxocara canis* и *T. mystax*, *Ascaris lumbricoides*, которые устанавливали и в воде, и в почве. Водная среда также загрязнена яйцами *Diphyllobotrium latum*. Яйца *Trichocephalus trichiurus* и *Enterobius vermicularis* обнаруживали достаточно часто, преимущественно в водной среде, но в незначительных количествах. Также с увеличением высоты от русла реки к III террасе количество видов паразитов и их число уменьшалось. На III террасе установлены только яйца токсокар, однако их больше, чем на I террасе.

Выводы. Среди обнаруженных гельминтов преобладают виды биогельминтов (6 из 11), но количественно больше геогельминтов, что связано с более простым циклом развития и большей скоростью распространения. Наиболее загрязненной является вода Северского Донца, что можно объяснить смывом яиц водой с террас. Наиболее чистыми были образцы почвы с детских площадок (присутствуют только токсокары, которые разносятся животными).

Dissemination of helminth eggs in the environmental objects (soil and water) in the territory of the Siversky Donets terraces

N. O. Sierykh, S. S. Boieva, N. V. Strizhak, O. Yu. Taller, O. S. Sharshakova

The purpose of the work is to determine the species composition and distribution of helminth eggs in the environment of the Siversky Donets terraces territory.

Materials and methods. The soil samples of the terraces (I – up to 3 meters above the floodplain level, II – up to 100 meters above the floodplain level, III – 150 meters above the floodplain level) and the Siversky Donets floodplains, farmlands and children's playgrounds were examined. Helminth eggs were identified by the method of Romanenko, Padchenko. Helminth larvae in soil were defined according to the Berman method. The presence of helminth eggs in water was detected according to the Vasil'kov method. Helminth eggs and larvae were identified by microscopical method.

Results. 11 species of parasitic helminths have been identified. The eggs of *Toxocara canis*, *Toxocara mystax* and *Ascaris lumbricoides* were most frequently identified and found both in water and soil. The water environment was also contaminated with eggs of *Diphyllobotrium latum*. The eggs of *Trichocephalus trichiurus* and *Enterobius vermicularis* were detected frequently

enough, mainly in the water environment, though in insignificant amounts. The parasite diversity and their number decreased with the height increase from the riverbed to the third terrace. On the third terrace only *Toxocara* eggs were identified, but more than their number on the first terrace.

Conclusions. The types of biohelminths (6 from 11) predominate among the detected helminths, but the quantitative prevalence of geohelminths could be linked to their simpler life cycle and greater speed of transmission. The Siversky Donets water is the most contaminated, that could be explained by washing the eggs away from the terraces. The soil samples of children's playgrounds are the cleanest (there are only *Toksokara* eggs, which are spread by animals).

Актуальність проблеми гельмінтозів пов'язана з їхньою поширеністю, різноманітністю негативних впливів на організм людини та поліморфізмом клінічних проявів, які перешкоджають диференційній діагностиці хвороб, а також відсутністю стерильного імунітету, специфічних методів профілактики.

В Україні щорічно реєструють до 500 тисяч нових хворих на паразитози. У поширенні паразитарних хвороб велике значення мають фактори, що зумовлюють зараження населення, передусім рівень контамінації (забруднення) збудниками паразитозів ґрунту та води. Зараження людини гельмінтами може відбуватися під час вживання інвазованої води для пиття (аскаридоз, трихоцефалоз, ентеробіоз, теніоз). Крім того, вода є середовищем, в якому живуть певний час яйця або личинки деяких біогельмінтів, зараження людей якими відбувається під час вживання в їжу інвазованих гідробіонтів (опісторхоз, дифілоботріоз). У водойми яйця гельмінтів потрапляють зі стічними водами. Поступово яйця осідають на дно й занурюються в мул, звідки під впливом різних гідродинамічних процесів можуть знову потрапляти у воду [1–3].

Найбільш патогенну дію мають гельмінтози в міграційній стадії. Здебільшого для проходження циклів розвитку гельмінтів необхідна зміна середовищ існування (довкілля, організм основного господаря, проміжний господар, переносник). Захворювання, що викликані гельмінтами, називають гельмінтозами. Гельмінти вражають майже всі органи, системи людини. Відповідно до цього, різні шляхи проникнення їх в організм людини, симптоматика захворювань, методи діагностики і профілактики. Незважаючи на успіхи, досягнуті в боротьбі з паразитарними захворюваннями у багатьох країнах світу, вони й досі становлять значну частку в загальній структурі захворюваності населення Землі, оскільки майже кожен житель планети хоча б раз був інвазований одним, двома чи більше видами збудників гельмінтних захворювань. Великі коливання показників інфікованості людей гельмінтами у світі, відсутність офіційної статистики щодо захворюваності українців, висока забрудненість ґрунту й води яйцями паразитів багатьох регіонів України спонукали до вивчення цієї проблеми на території заплів ріки Сіверський Донець [4–6].

Мета роботи

Визначити таксономічне та екологічне різноманіття яєць гельмінтів та їх просторовий розподіл на урбанізованій території, дослідити рівень контамінації води, ґрунту яйцями гельмінтів на території заплів Сіверського Дінця.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили аналіз забрудненості води та ґрунту території заплів Сіверського Дінця збудниками паразитозів.

Яйця гельмінтів виявляли за методом Романенка, Падченка та мікроскопічним методом. Личинки гельмінтів у ґрунті досліджували за методом Бермана. Наявність яєць гельмінтів у воді реєстрували за методом Василькова.

Дослідження ґрунту на яйця гельмінтів здійснили за методом Н. О. Романенка. Проби ґрунту масою 150 г відбирали на глибині 10–60 см поблизу вигребів, смітників, на дитячих майданчиках тощо. Для визначення вертикального розподілу яєць гельмінтів проби ґрунту відбирали в заплаві Сіверського Дінця на першій – 2–3 м над рівнем заплави, другій – до 100 м, третій – до 150 м терасах.

Пробу води відбирали (1 л через кожні 5 хв) у водоймах у кількості 10 л, а з колодязів – від 20 л. Яйця, що містяться у воді, концентрували шляхом фільтрації за допомогою паперових фільтрів. Аналіз води здійснювали за методом Василькова [5–7].

Дані статистично опрацювали з використанням пакета програм для статистичної обробки результатів у медицині. Різницю між даними вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Встановили видовий склад яєць гельмінтів – паразитів людини та тварин, що включає 11 видів із двох типів, трьох класів, шести рядів, дев'яти родин і десяти родів (табл. 1). Серед них 6 видів є біогельмінтами (представники плоских червів), 5 належать до геогельмінтів (представники круглих червів).

З усіх яєць, що виявили в довкіллі, більшу частину становлять яйця круглих червів, з них переважають яйця специфічних аскарид кішок, собак і людської аскариди. Яйця волосоголовця та гострики нечисленні. Серед плоских червів найбільше за кількістю яєць стьожак широкого, менше – печінкового сисуна. Яйця котячого сисуна, карликового цип'яка та тениїд (бичачий і свинячий цип'яки) виявлені в одиничних екземплярах.

Яйця гельмінтів, що виявили в довкіллі на території

Таблиця 1. Видовий склад паразитичних червів

Біогельмінти	Геогельмінти
Тип Плоскі черви – <i>Plathelminthes</i>	Тип Круглі черви – <i>Nemathelminthes</i>
Клас Сисуни – <i>Trematoda</i>	Клас Власне круглі черви – <i>Nematoda</i>
Родина <i>Fasciolidae</i>	Родина <i>Trichocephalidae</i>
1. Печінковий сисун – <i>Fasciola hepatica</i>	1. Волосоголовець – <i>Trichocephalus trichiurus</i>
Родина <i>Opisthorchidae</i>	Родина <i>Ascaridae</i>
2. Котячий сисун – <i>Opisthorhis felineus</i>	2. Аскарида людська – <i>Ascaris lubricoides</i>
Клас Стьожкові – <i>Cestoda</i>	Родина <i>Oxyuridae</i>
Родина – <i>Diphyllobothriidae</i>	3. Гострик дитячий – <i>Enterobius vermicularis</i>
3. Стьожак широкий – <i>Diphyllobothrium latum</i>	Родина <i>Toxocaridae</i>
Родина <i>Taeniidae</i>	4. Токсокар (аскарида) собача – <i>Toxocara canis</i>
4. Цип'як свинячий – <i>Taenia solium</i>	5. Токсокар (аскарида) котяча – <i>Toxocara mystax</i>
5. Цип'як бичачий – <i>Taeniarrhynchus saginatus</i>	
Родина <i>Dilepididae</i>	
6. Карликовий цип'як – <i>Hymenolepis nana</i>	

Таблиця 2. Поширення паразитичних гельмінтів у довкіллі

Середовище існування	Токсокари	Аскарида людська	Волосо-головець	Гострик	Стъожак широкий	Печінковий сисун	Карликовий ціп'як	Теніди
Протока р. Сіверський Донець	++	++	+		++	++		
Неочищені стічні води			+	+	++			
Очищені стічні води	++		+		++		+	
Осад стічних вод	++	++		+	++			+
Ґрунт присадибних ділянок	++	++	+					
Ігрові майданчики житлових будинків	++							
Ігрові майданчики дитсадків	++							

+: яйця нечисленні, поодинокі; ++: трапляються у великій кількості.

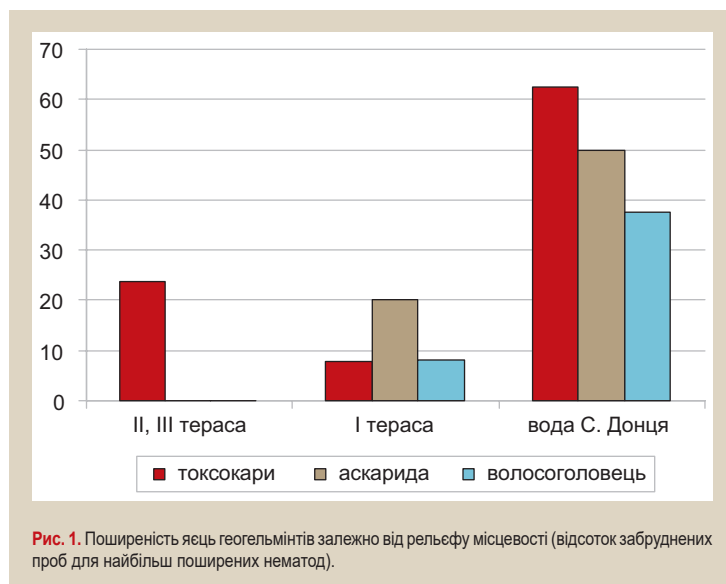


Рис. 1. Поширеність яйць геогельмінтів залежно від рельєфу місцевості (відсоток забруднених проб для найбільш поширених нематод).

заплав Сіверського Дінця, належать до двох екологічних груп: геогельмінти та біогельмінти. Біогельмінти представлені плоскими червами, життєвий цикл яких пов'язаний або не пов'язаний з водним середовищем. Геогельмінти представлені круглими червами, які розвиваються з міграцією і без міграції в організмі людини. Крім цих двох груп геогельмінтів є неспецифічні паразити людини (токсокари), що здійснюють в його організмі тільки міграцію і не досягають статевої зрілості.

Біогельмінти, які в життєвому циклі пов'язані з водним середовищем, включають сисунів і стрічкових червів. Цю групу поділяють на паразитів, що мають одного або двох проміжних господарів. Паразити, що розвиваються з одним проміжним господарем, представлені печінковим сисуном, з двома проміжними господарями – опісторх і стъожак широкий. До біогельмінтів, що не пов'язані з водою, належать стрічкові черви, котрі використовують людину як остаточного господаря. В об'єктах довкілля виявили поодинокі яйця сімейства тенід: бичачого або свинячого ціп'яка (за яйцями вони не відрізняються), карликового ціп'яка, що проходить в організмі людини весь життєвий цикл.

Серед геогельмінтів, дефінітивним господарем яких є людина, виявили яйця аскариди людської, що розвивається з міграцією, і волосоголовця та гостриків, що розвиваються без міграції. Крім того, до геогельмінтів належать токсокари, дефінітивним господарем яких є кішки й собаки. В організмі людини вони здійснюють

тільки міграцію, викликають ларвальний токсокароз. Домінуючим видом із геогельмінтів є яйця токсокар, субдомінуючим – аскариди [8,9].

Дані щодо поширення яйць гельмінтів у довкіллі наведено в таблиці 2. Серед біогельмінтів повсюди визначали яйця токсокари собачої. Їх виявили у протоці р. Сіверський Донець, очищених стічних водах, осаді стічних вод, у ґрунті городів індивідуальних садіб, на дитячих ігрових майданчиках будинків комунальних домоволодінь і дитячих дошкільних установ. Яйця аскариди людської встановили у протоці р. Сіверський Донець, у ґрунті городів індивідуальних садіб та осаді стічних вод. Нечисленні яйця волосоголовця, крім річок і проток ґрунту індивідуальних садіб, виявили в очищених і неочищених стічних водах та їхньому осаді. В об'єктах довкілля на території заплав Сіверського Дінця з групи біогельмінтів найбільшу поширеність визначили для яйць лентеця широкого. Вони трапляються у водотоках і водоймах, очищених і неочищених стічних водах, осаді стічних вод. Яйця печінкового сисуна виявили тільки в річці Сіверського Дінця. Яйця карликового ціп'яка встановили в очищених стічних водах, тенід (свинячий і бичачий ціп'яки) – в осаді стічних вод.

Проаналізували поширення яйць гельмінтів залежно від рельєфу місцевості (рис. 1). Індекс зустрічальності та індекс кількості визначали для геогельмінтів, оскільки саме для них забруднення середовища яйцями є фактором зараження.

Серед аналізованих елементів рельєфу найменш забрудненими є II і III надзаплавні тераси, де виявлені тільки яйця токсокар. Показники забрудненості в 2,5 раза нижче, ніж у заплаві: індекс зустрічальності – $23,75 \pm 3,87 \%$, індекс кількості – $0,75 \pm 0,24$ ($p < 0,05$). На першій надзаплавній терасі у ґрунті присадибних ділянок збільшується видове різноманіття. Тут також виявили яйця токсокар, але індекс зустрічальності втричі менший – $7,87 \pm 0,62 \%$ ($p < 0,05$). Визначили яйця аскариди (індекс зустрічальності – $20,06 \pm 3,15 \%$) і волосоголовця (індекс зустрічальності – $8,01 \pm 0,77 \%$). Найбільш забруднені протоки р. Сіверський Донець, що знаходяться на дні улоговини. У ній із високими показниками трапляються яйця токсокар ($62,51 \pm 5,45 \%$), аскариди людської ($50,02 \pm 5,33 \%$) і волосоголовця ($37,54 \pm 4,88 \%$). Індекс кількості становив $1,52 \pm 0,32$ екз., $3,54 \pm 0,38$ екз. і $0,75 \pm 0,24$ екз. відповідно. Це пов'язано з тим, що у протоку надходять зливові потоки, котрі вимивають із ґрунту високих терас яйця геогельмінтів.

Висновки

1. У ґрунті та водоймах на території заплав Сіверського Дінця виявили 11 видів гельмінтів, які належать до 10 родів, 9 родин, 3 класів із двох типів.

2. За майже однакової кількості реєстрованих видів (геогельмінти – 5, біогельмінти – 6 видів), геогельмінти виявляли значно частіше.

3. Встановлена залежність розподілу яєць за індексами зустрічальності та кількості від рельєфу території міста.

4. У профілактиці гельмінтозів необхідні ефективні комплексні медико-ветеринарні заходи для вирішення цієї проблеми завдяки екологічній просвіті населення про шляхи проникнення паразитів до тіла людини.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи високу контамінацію води, ґрунту яйцями гельмінтів на території заплав річки Сіверський Донець, варто очікувати високу інфікованість людей цими гельмінтами. Отже, надалі цікавим є вивчення статистичних даних щодо реєстрації гельмінтозів на території заплав р. Сіверський Донець. Також ці дані розширюють можливості діагностики, ефективної профілактики, лікування гельмінтозних захворювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Серих Н. О., асистент каф. медичної біології, мікробіології, вірусології та імунології, Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна.

Боева С. С., канд. мед. наук, доцент каф. медичної біології, мікробіології, вірусології та імунології, Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна.

Стрижак Н. В., асистент каф. медичної біології, мікробіології, вірусології та імунології, Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна.

Таллер О. Ю., асистент каф. медичної біології, мікробіології, вірусології та імунології, Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна.

Шаршакова О. С., студентка, Донецький національний медичний університет, м. Краматорськ, Україна.

Сведения об авторах:

Серых Н.А., ассистент каф. медицинской биологии, микробиологии, вирусологии и иммунологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Краматорск, Украина.

Боева С. С., канд. мед. наук, доцент каф. медицинской биологии, микробиологии, вирусологии и иммунологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Краматорск, Украина.

Стрижак Н. В., ассистент каф. медицинской биологии, микробиологии, вирусологии и иммунологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Краматорск, Украина.

Таллер Е. Ю., ассистент каф. медицинской биологии, микробиологии, вирусологии и иммунологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Краматорск, Украина.

Шаршакова Е. С., студентка, Донецкий национальный медицинский университет, г. Краматорск, Украина.

Information about authors:

Seriykh N. O., Assistant, Department of Medical Biology, Microbiology, Virology and Immunology, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine.

Boieva S. S., MD, PhD, Associate Professor, Department of Medical Biology, Microbiology, Virology and Immunology, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine.

Strizhak N. V., Assistant, Department of Medical Biology, Microbiology, Virology and Immunology, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine.

Taller O. Yu., Assistant, Department of Medical Biology, Microbiology, Virology and Immunology, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine.

Sharshakova O. S., Student, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 19.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 15.01.2018

Прийнято до друку / Accepted: 19.01.2018

Список літератури

- [1] Еровеева В.В. Оцінка еколого-епідемічної небезпеки поширення яєць гельмінтів в ґрунтах міських територій / В.В. Еровеева, Г.Н. Дороніна // Медицина і охорона здоров'я. – 2017. – №19. – С. 17–18.
- [2] Станкевич В.В. Санітарно-гігієнічна проблема забруднення гельмінтами об'єктів навколишнього середовища в Україні (огляд) / В.В. Станкевич, С.Б. Тарабарова // Гігієна населених місць. – 2015. – Вип. 66. – С. 85–89.
- [3] Мяндина Г.И. Медицинская паразитология : учебное пособие / Г.И. Мяндина, Е.В. Тарасенко. – М. : Практическая медицина, 2015. – 256 с.
- [4] Корнакова Е.Е. Медицинская паразитология : учебник / Е.Е. Корнакова. – М. : Academia, 2013. – 224 с.
- [5] Романенко Н.А. Санитарная паразитология / Н.А. Романенко, И.К. Падченко, Н.В. Чебышев. – М. : Медицина, 2000. – 320 с.
- [6] Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов : методические указания / В.П. Сергиев, Е.Н. Лебедева, В.Г. Супрыга, и др. – М. : МГМУ им. И. М. Сеченова, 2013. – 114 с.
- [7] Ершова І.Б. Методи діагностики гельмінтозів / І.Б. Ершова, Л.М. Осичнюк, А.А. Мочалова // Медицина і охорона здоров'я. – 2014. – №2(3). – С. 86–87.
- [8] Волошина Н.О. Екологічний моніторинг осередків паразитарного забруднення довкілля / Н.О. Волошина // Науковий часопис НПУ імені М.П. Драгоманова. Серія 20: Біологія. – 2013. – Вип. 5. – С. 224–230.
- [9] Медицинская паразитология и паразитарные болезни : учебное пособие / под ред. А.Б. Ходжяна, С.С. Козлова, М.В. Голубева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 448 с.

References

- [1] Eroveeva, V. V., & Doronina, G. N. (2017). Otsinka ekoloho-epidemichnoy nebezpeky poshyrennia yaiets helmintiv v gruntanah miskyykh terytorii [Assessment of the ecological and epidemic danger of spreading of eggs of helminths in soils of urban areas]. *Medytsyna i okhrona zdorovia*, 19, 17–18 [in Ukrainian].
- [2] Stankevich, V. V., & Tarabarova, S. B. (2015). Sanitarno-higienichna problema zabrudnennia helmintamy ob'ektiv navkolyshnoho sere-dovyscha v Ukraini (ohliad) [Sanitary-and-hygienic problem of contamination the helminths of objects of environment is in Ukraine (review)]. *Hihiena naselenykh mist*, 66, 85–89. [in Ukrainian].
- [3] Myandina, G. I., & Tarasenko, E. V. (2015). *Medicinskaya parazitologiya* [Medical parasitology]. Moscow : Prakticheskaya medicina [in Russian].
- [4] Kornakova, E. E. (2013). *Medicinskaya parazitologiya* [Medical parasitology]. Moscow : Academia [in Russian].
- [5] Romanenko, N. A., Padchenko, I. K., & Chebyshev, N. V. (2000). *Sanitarnaya parazitologiya* [Sanitary parasitology]. Moscow : Medicina. [in Russian].
- [6] Sergiev, V. P., Lebedeva, E. N., Supryaga, V. G., Kovalenko, F. P., & Sechenova, I. M. (2013). Laboratornaya diagnostika gel'mintozov i protozoozov [Laboratory diagnostics of helminthiasis and protozoocall]. Moscow : MGMI im. I. M. Sechenova. [in Russian].
- [7] Yershova, I. B., Osychniuk, L. M., & Mochalova, A. A. (2014). Metody diahnozyky helmintoziv [Methods of diagnosis of helminthiasis]. *Medytsyna i okhrona zdorovia*, 2(3), 86–87 [in Ukrainian].
- [8] Voloshyna, N. O. (2013). Ekolohichniy monitorynh osередkiv parazytarnoho zabrudnennia dovkillia [The ecological monitoring of foci parasitic environmental contamination]. *Naukovyi chasopys NPU imeni M.P. Drahomanova. Seriya 20: Biologiya*, 5, 224–230. [in Ukrainian].
- [9] Khodzhayana, A. B., Kozlov, S. S., & Golubeva, M. V. (Eds) (2014). *Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni* [Medical parasitology and parasitic diseases]. Moscow : GEHOTAR-Media. [in Russian].

Synthesis and antituberculosis activity of *N'*-(2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazides

A. S. Gotsulia¹, V. V. Zazharskyi², P. O. Davydenko²

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, ²Dnipro State Agrarian and Economic University, Ukraine

Key words:

tuberculosis, experimental model, treatment, 1,2,4-triazole, theophylline, isoniazid.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (4), 578–583

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.4.135677

E-mail:
andrey.goculya@gmail.com

The paper shows the results of clinical, pathological and histological studies of tuberculosis inflammation and non-specific changes in guinea pigs organs in the experimental model of tuberculosis during the comparative isoniazid and GKP-305 (*N'*-(2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazide) treatment. The optimum location for the GKP-305 injection is found.

The aim of the study was to study the tuberculostatic activity of GKP-305 *in vivo* experiment and to evaluate its possible application in the treatment of experimental tuberculosis infection caused by *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*).

Materials and methods. We used first time synthesized *N'*-(2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazide. 18 small guinea pigs with an average weight of 250 g were used for the experiment. Six groups of 3 animals were formed in each. The test substances were administered as follows: the 1st group – isoniazid at a dose of 10 mg/kg of animal weight *per os*; the 2nd group is isoniazid at a dose of 10 mg/kg of animal weight *sub cutem*; the 3rd group – GKP-305 at a dose of 10 mg/kg of animal weight *per os*; the 4th group – GKP-305 at a dose of 10 mg/kg of animal weight *sub cutem*; the 5th and 6th groups are control. The duration of treatment was 90 days. Infection of animals was carried out by subcutaneous administration of *M. bovis* 100 passage at a dose of 0.01 mg wet weight in a volume of 0.5 cm³ physiological saline solution of sodium chloride. When performing the autopsy, macroscopic tuberculosis lesions were assessed in conventional units (c. u.) for each individual *Cavia porcellus*. For histological examination, the lymph nodes, pieces of spleen, liver, lungs, as well as the kidney, were taken from each mumps in regional guinea pigs and placed in 10 % formalin solution. Pathoanatomical dissection was performed by the method of complete evisceration according to G. V. Shor. Pathohistological studies were performed by staining with hematoxylin and eosin. The study of blood biochemical parameters was carried out with the help of the photometers.

Results. Positive results were obtained using the agent GKP-305 as only 1 % solution used internally affects tuberculostatically.

Conclusions. It has been established that subcutaneous administration of GKP-305 at a dose of 10 mg/kg of animal weight leads to the absence of specific and nonspecific manifestations of inflammation in the lungs, liver, kidneys and spleen.

Ключові слова:

туберкульоз, експериментальна модель, лікування, 1,2,4-тріазол, теофілін, ізоніазид.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 578–583

Синтез і протитуберкульозна активність *N'*-(2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)ізонікотиногідразидів

А. С. Гоцуля, В. В. Захарський, П. О. Давиденко

Мета роботи – вивчити в експерименті *in vivo* туберкулостатичну активність ГКП-305 та оцінити можливість його застосування в лікуванні експериментальної туберкульозної інфекції, що викликана *M. bovis*.

Матеріали та методи. У дослідженнях використовували вперше синтезований *N'*-(2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)ізонікотиногідразид. Для експерименту взяли 18 морських свинок середньої вагою 250 г. Сформували 6 груп по 3 тварини в кожній. Досліджувані речовини вводили так: 1 група – ізоніазид у дозі 10 мг/кг маси тварини *per os*; 2 – ізоніазид у дозі 10 мг/кг маси тварини *sub cutem*; 3 – ГКП-305 у дозі 10 мг/кг маси тварини *per os*; 4 група – ГКП-305 у дозі 10 мг/кг маси тварини *sub cutem*; 5 та 6 групи – контрольні. Тривалість лікування – 90 діб. Зараження тварин здійснили шляхом підшкірного введення *M. bovis* 100 пасажу в дозі 0,01 мг вологої ваги в об'ємі 0,5 см³ фізіологічного розчину натрій хлориду. Під час проведення розтину тварин оцінювали макроскопічні туберкульозні ураження в умовах одиниць для кожної окремо взятої *Cavia porcellus*. Для гістологічного дослідження в кожній свинки брали регіонарні до місця зараження лімфовузли, шматочки селезінки, печінки, легень, а також нирку та поміщали їх у 10 % розчин формаліну. Патологоанатомічний розтин виконали методом повної евісцерції за Г. В. Шором. Патогістологічні дослідження виконали, використовуючи забарвлення гематоксиліном та еозином. Вивчення біохімічних показників крові здійснили за допомогою фотометрів.

Результати. Позитивні результати отримали після застосування ГКП-305. Навіть використання 1 % розчину внутрішньо впливає туберкулостатично.

Висновки. Встановили, що підшкірне введення ГКП-305 у дозі 10 мг/кг маси тварини призводить до відсутності специфічних і неспецифічних проявів запалення в легенях, печінці, нирках, селезінці.

Ключевые слова:

туберкулез, экспериментальная модель, лечение, 1,2,4-триазол, теофиллин, изониазид.

Синтез и противотуберкулезная активность *N'*-(2-(5-((теофиллин-7'-ил)метил)-4-етил-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетил)изоникотиногидразидов

А. С. Гоцуля, В. В. Захарский, П. А. Давиденко

Цель работы – изучить в эксперименте *in vivo* туберкулостатическую активность ГКП-305 и оценить возможность его применения в лечении экспериментальной туберкулезной инфекции, вызванной *M. bovis*.

Материалы и методы. В исследованиях использовали впервые синтезированный *N'*-(2-(5-((теофиллин-7'-ил)метил)-4-этил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил-тио)ацетил)изоникотиногидразид. Для эксперимента взяли 18 морских свинок средним весом 250 г. Сформировали 6 групп по 3 животных в каждой. Исследуемые вещества вводили следующим образом: 1 группа – изониазид в дозе 10 мг/кг массы животного *per os*; 2 – изониазид в дозе 10 мг/кг массы животного *sub cutem*; 3 – ГКП-305 в дозе 10 мг/кг массы животного *per os*; 4 группа – ГКП-305 в дозе 10 мг/кг массы животного *sub cutem*; 5 и 6 группы – контрольные. Продолжительность лечения составляла 90 суток. Заражение животных проводили путем подкожного введения *M. bovis* 100 пассажа в дозе 0,01 мг влажного веса в объеме 0,5 см³ физиологического раствора натрия хлорида. При проведении вскрытия животных оценивали макроскопические туберкулезные поражения в условных единицах (у. е.) для каждой отдельно взятой свинки. Для гистологического исследования у каждой *Cavia porcellus* принимали регионарные к месту заражения лимфоузлы, кусочки селезенки, печени, легких, а также почку и помещали их в 10 % раствор формалина. Патологоанатомическое вскрытие проводили методом полной эвисцерации по Г. В. Шору. Патогистологические исследования проводили с использованием окраски гематоксилином и эозином. Изучение биохимических показателей крови проводили с помощью фотометров.

Результаты. Положительные результаты получены после использования ГКП-305. Даже использование 1 % раствора внутренне действует туберкулостатически.

Выводы. Установлено, что подкожное введение ГКП-305 в дозе 10 мг/кг массы животного приводит к отсутствию специфических и неспецифических проявлений воспаления в легких, печени, почках и селезенке.

Primary resistance appears when a person gets infected with a drug-resistant strain of tuberculosis. The man who has no drug resistance during the treatment may develop secondary (acquired) resistance. It may occur because of improper treatment or failure to maintain prescribed regime accurately or taking substandard medicine. Resistant tuberculosis is a serious public health problem in many developing countries [1,2]. The treatment of the tuberculosis takes longer and requires more expensive drugs. Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) is TB, which does not affected by the two most effective drugs: rifampicin and isoniazid.

The problem of side effects of xenobiotics and countering its toxic manifestation is extremely important. The problem of treatment of tuberculosis patients has significant scientific and social importance in the global epidemic of this disease in the world, including Ukraine [4,7,8]. Antibacterial drugs, paints, acids and other chemicals are factors of *Mycobacterium tuberculosis* variability, inducing pigment in cultures of microorganisms, the reduction of sticks with the bacterial wall defect (L-shaped), the accelerated formation of granular forms, acid resistance loss [5,6].

The work presents the urgent issues of comparative effectiveness of isoniazid and GKP-305 treatment of TB patients in a laboratory model (guinea pigs infected with pathogenic strains of *Mycobacterium tuberculosis*).

Purpose of the work

To study the modelling process and the features of tuberculosis in guinea pigs for the use of its results in further medical experiments and research practice.

Material and research methods

The strategy of the synthesis of all target products of the reaction was based on the use of theophylline as starting material. To obtain the intermediate thiol we used the esterification reaction of nucleophilic substitution, hydrazinolysis and intermolecular alkaline heterocyclization [3]. The esters of 2-[5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid (1-3) were obtained by two methods [3]. *N'*-(2-(5-((theophyllin-7-yl)methyl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetyl)-isonicotinohydrazide (4–6) is obtained by

interaction of methyl ester (2-(5-((theophyllin-7-yl)methyl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid (*R* = CH₃, C₂H₅, C₆H₅) with hydrazide isonicotinic acid in environment of propan-1-ol. The study of physical-chemical properties of the obtained compounds was carried out using methods listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine. The melting point was determined using capillary method on Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100 (SRS, USA). The structure of the compounds was confirmed with elemental analysis on Elemental Vario EL cube (Elementar Analysensysteme, Germany), IR spectra (4000–400 cm⁻¹) were taken off the module ALPHA-T of Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker optics, Germany). Chromatographic studies were carried out on the instrument Agilent 1260 Series LC/MSD System, method of ionization – electrospray (ESI).

Research is performed in the laboratory of Histology, Immunocytochemistry and Pathomorphology of Scientific Research Center of Biosafety and Environmental Resources Control in agro-industrial complex of Dnipro State Agrarian and Economic University (DSAEU), in educational and scientific laboratory of epizootology and infection process research of tuberculosis and mycobacterioses on DSAEU animals. For the experiment, 18 guinea pigs with an average weight of 250 g were taken to form six groups of three animals each.

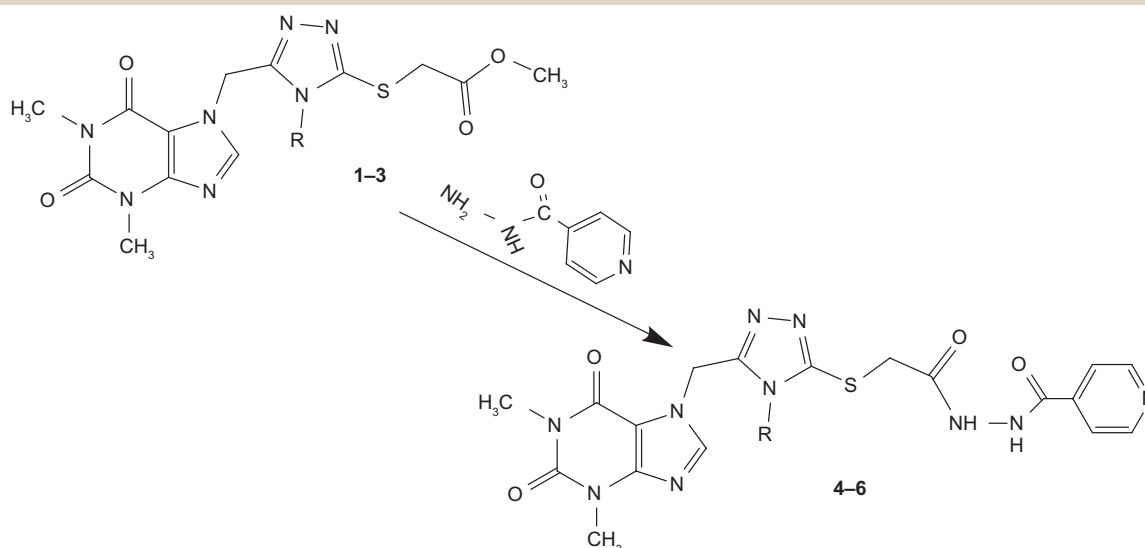
According to the guidelines for the diagnosis of tuberculosis of animals and poultry two guinea pigs were used for bioprocessing.

The drug was injected as follows:

- group 1: isoniazid 10 mg/kg of animal mass – a common treatment dose per orally;
- group 2: isoniazid 10 mg/kg of animal mass subcutaneously;
- group 3: GKP-305 10 mg/kg of animal mass per orally;
- group 4: GKP-305 10 mg/kg of animal mass subcutaneously.

Duration of treatment was 90 days. The control group: guinea pigs without treatment (survival test) and clinically healthy animals. The procedure of infecting animals was carried out with subcutaneous injection of *M. bovis* passage 100, wet weight 0,01 mg, in 0,5 cm³ volume of saline sodium chloride.

During the dissection of animals, TB macroscopic



R = CH₃ (compound 1, 4), C₂H₅ (compound 2, 5), C₆H₅ (compound 3, 6)

Fig. 1. The scheme of synthesis of *N*-(2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazides.

Table 1. Characterization data of synthesized compounds

Compound	Melting point, °C	Yield, %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆), δ ppm	Elemental analysis: calculated, % [found], %			
				C	H	N	S
4	121-123	69	1.65 (t, 3H, CH ₃ CH ₂), 3.15 (s, 3H, CH ₃), 3.35 (s, 3H, CH ₃), 3.85 (s, 2H, CH ₂ CH ₂), 5.75 (s, 2H, CH ₂), 7.50 (dd, 2H, Py), 8.32 (s, 1H, CH), 8.65 (dd, 2H, Py), 9.20 (s, 1H, NH), 9.65 (s, 1H, NH)	48.08 [48.19]	4.46 [4.45]	28.15 [28.10]	6.42 [6.43]
5	103-105	78	2.88 (s, 3H, CH ₃), 3.05 (s, 3H, CH ₃), 3.65 (s, 3H, CH ₃), 3.78 (s, 2H, CH ₂), 5.75 (s, 2H, CH ₂), 7.65 (dd, 2H, Py), 7.93 (s, 1H, CH), 8.33 (s, 1H, NH), 8.65 (dd, 2H, Py), 9.05 (s, 1H, NH)	47.10 [47.02]	4.16 [4.17]	28.91 [28.86]	6.62 [6.63]
6	113-115	73	2.95 (s, 3H, CH ₃), 3.12 (s, 3H, CH ₃), 3.73 (s, 2H, CH ₂), 5.00 (s, 2H, CH ₂), 7.37-7.60 (m, 3H, Ph), 7.85 (dd, 2H, Py), 8.32-8.40 (m, 2H, Ph, 1H, NH), 9.03 (s, 1H, NH), 9.15 (dd, 2H, Py)	52.74 [52.66]	4.06 [4.07]	25.63 [25.59]	5.87 [5.86]

lesions in USD for each individual pig were estimated. Regional infected lymph nodes, pieces of spleen, liver, lung, and kidney were placed in 10 % formalin solution for histological examination of each pig.

The autopsy was performed by total evisceration method initiated by G. Shore. The material was taken immediately after examination for histopathological research carried out by hematoxylin and eosin coloration. Obtained histoagent was studied using Leica DM 1000 microscope. The histoagent photofixation was processed with digital camera Leica DFC 295.

In carrying out researches we used cryogenic epizootic strain *M. bovis* 100 passage, isolated from responding to PPD-tuberculin for mammal's cow. For infecting animals we used suspension of mycobacteria 8–10 mg bacterial mass, which was removed a spatula from the surface of a dense nutrient medium and transferred to a sterile penicillin bottle with rubber stopper, which was previously weighed. Then the flacon was weight again on an analytical scale and the number of selected cultures of mycobacteria determined the difference in weight. In flask with 1 cm³ of bacterial mass an equal amount of isotonic solution was added.

Each animal was inject with a suspension of 1 cm³ – 1 million international units.

The study of blood chemistry values was performed using "Microlab-200" and "Vitalab Eclipse" photometers

(Merck, Germany) and the software after setting reaction using "Lachema", (Czech Republic) and "Olveks" (Russia) diagnostic test kits (Menshikov, 1982; Alekseev, 1992; Nazarenko, 1997; Tits, 1997; Kolgarov, 1999; Marshall, 2000; Danilova, 2003).

Experimental data was processed by the software package for statistical analysis of Excel 2003 (Microsoft corp.) with integrated data analysis software add-in AtteStat. Data with continuous distribution represented as average and error average, and discretely distributed data-in the form of median and interquartile scale. The reliability of the differences between the experimental groups was assessed by the Student's t-test (for continuously distributed data and data with a normal distribution) and Wilcoxon signed-rank test (for discretely distributed data), considering the differences reliable at P < 0.05.

Results

For analysis, we used *N*-(2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazides (4-6), which were synthesized at the department of toxicological and inorganic chemistry of Zaporizhzhia State Medical University. The structure of the labeled compounds is shown in figure 1. In the IR-spectrum of these compounds there are characteristic absorption bands of valence

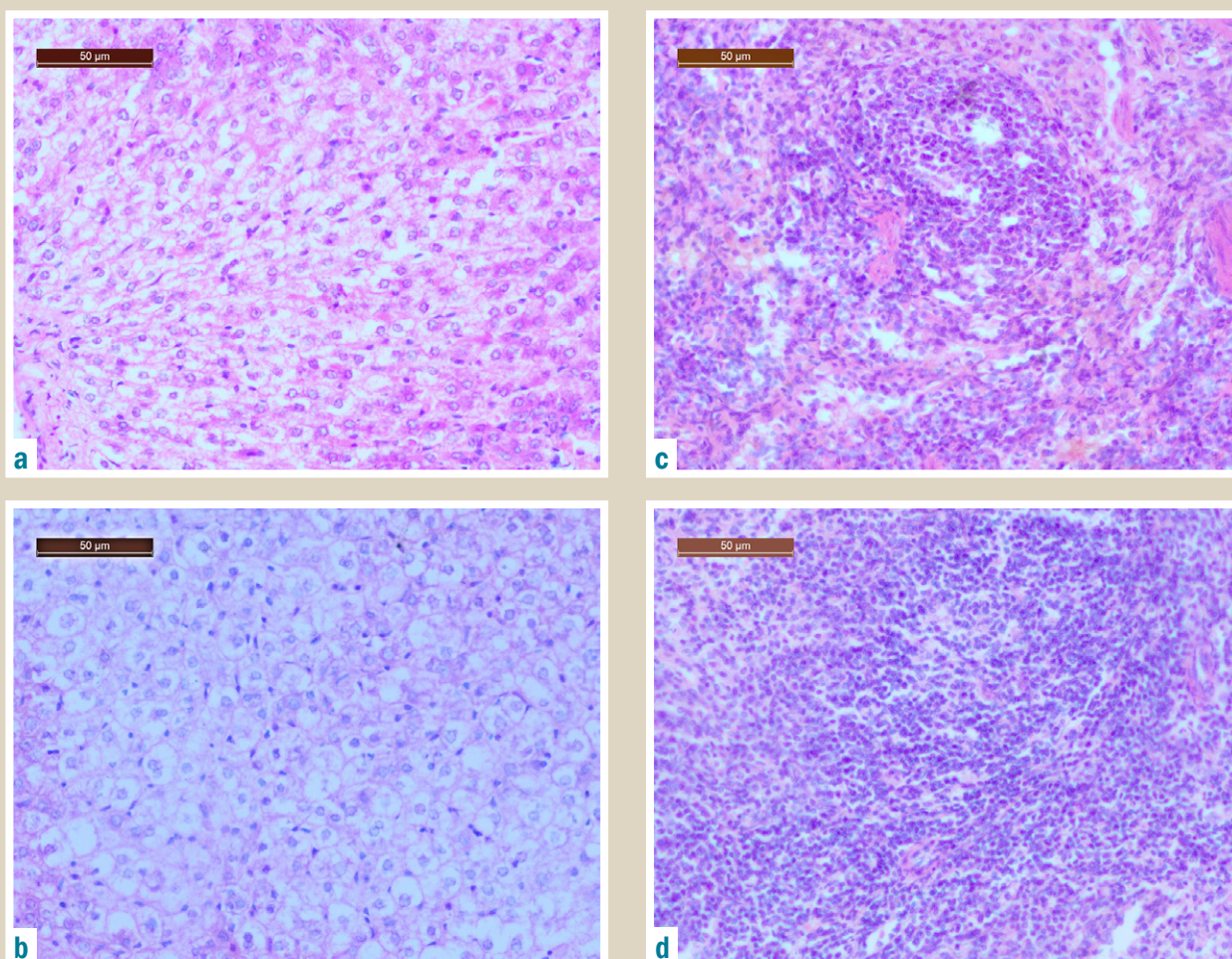


Fig. 2. **a:** dysplastic hepatocyte changes specific inflammation regions with caseous (control – infected animal); histological sections; hematoxylin-eosin, $\times 200$; **b:** protein degeneration of hepatocytes (GKP-305 agent, internal use); histological sections; hematoxylin-eosin, $\times 200$; **c:** zone of caseous necrosis of spleen tissue (control – infected animal); histological sections; hematoxylin-eosin, $\times 200$; **d:** spleen of an animal (GKP-305 agent, subcutaneous use); histological sections; hematoxylin-eosin, $\times 200$.

fluctuations of the NH-group of medium intensity at $3410\text{--}3335\text{ cm}^{-1}$, carbonyl NHC=O -group at $1690\text{--}1675\text{ cm}^{-1}$ and at $1655\text{--}1635\text{ cm}^{-1}$, C=N-bond in the cycle at $1640\text{--}1610\text{ cm}^{-1}$ and the C-C and C-N bonds of the pyridine ring at $1540\text{--}1435\text{ cm}^{-1}$.

In the ^1H NMR spectra of compounds 4–6, the signaling of methyl groups appears in the form of singlets at $2.88\text{--}3.15$ and at $3.65\text{--}3.85$ ppm, in the form of a triplet at 1.65 ppm, signals of methylene groups – in the form of singlet at $3.77\text{--}3.85$ and at $5.00\text{--}5.75$ ppm, protons of the pyridine ring in the form of two doublets at $7.50\text{--}9.15$ ppm. The NH signal is within the range of $8.32\text{--}9.65$ ppm in the form of a singlet (Table 1).

As a result of infecting laboratory animals with *Mycobacterium* pathogenic strains guinea pigs of a control group visually demonstrated ulcer at the site of *M. bovis* culture injection.

Lungs, liver, kidneys and spleen were marked with significant specific inflammatory process and the evolving of Besnier-Boeck-Schaumann syndrome with granulomas in polynuclear cells. Caseous-necrotic and degenerative changes were observed.

There were no pathological changes in clinically healthy animals.

The specific inflammation centers consist mostly of epithelioid and lymphoid cells, including single giant polynuclear Langhans–Pirogov cells. In addition to this, there can be seen histiocytes and plasma cells with eccentrically placed nuclei, single mononuclear macrophages.

In liver specimen there were degenerative changes of hepatocytes, specific inflammation centers with caseous necrosis. Lymphoid and epithelioid infiltrates and giant multinuclear macrophages were found at the periphery of them. Severe degenerative changes of epithelial direct tubules. A significant TB progression in kidneys is indicated by giant multinuclear Langhans–Pirogov cells. Spleen tissue contains numerous inflammation lesions in the form of caseous necrosis.

At the periphery of lesions there are large multinuclear macrophages in Langhans–Pirogov cells, indicating severe specific inflammation. Pathological changes in animal organs infected with 100 passage *M. bovis* are put in the Table 2.

The data shows that animal organisms infected with *M. bovis* passage 100 (control group) underwent featured pathological changes – lungs demonstrated primary symptoms of pneumonia with granuloma necrosis in the center, perifocal inflammation and tubercles. Liver

Table 2. Pathological changes in organs of the animals infected with *M. bovis* passage 100

Tests of taken animal organ samples	Animal group					Control (apparently healthy animals)
	Isoniazid (per os)	Isoniazid (subcutem)	GKP-305 (per os)	GKP-305 (sub cutem)	Control (infected animals)	
Lungs	Primary pneumonia cells – necrosis in the centers of granulomas, perifocal inflammation and tubercle in the area	no pathological changes	no pathological changes	no pathological changes	primary pneumonia cells – necrosis in the centers of granulomas, perifocal inflammation and tubercle in the area	no pathological changes
Liver	Fatty degeneration of hepatocytes	fatty degeneration of hepatocytes	protein degeneration of hepatocytes	no pathological changes	fatty infiltration and fatty degeneration diffuse and nodule histo-lymphocytic infiltrates, unspecific vasculitides	no pathological changes
Spleen	Minor caseous necrosis, splenomegaly	no pathological changes	no pathological changes	no pathological changes	tubercle (miliary) tuberculosis, macrofocal changes, splenomegaly tuberculosis, amyloidosis	no pathological changes
Lymphatic nodes	Inflammation foci with giant Langhans-Pirogov cells	no pathological changes	no pathological changes	no pathological changes	inflammation foci with giant cells of Pirogov-Langhans type and elongated form and epithelial cells, typical for infectious granulomas	no pathological changes
Kidneys	Fatty degeneration of convoluted tubules	protein degeneration of convoluted tubules	fatty degeneration of convoluted tubules	no pathological changes	globocellular infiltration lesions, connective tissue capsule growth zone, vascular kidney sclerosis hyalinos, grainy and fatty tubule rebirth; changes featured with nodular histo-lymphocytic infiltrates, a sharp stagnation in kidneys and glomerular infiltration and epithelial capillar necrosis	no pathological changes

modification revealed fatty degeneration, diffuse and nodule histolymphocytic infiltrates, unspecific vasculitides. Spleen tissue contained numerous foci of tuberculosis inflammation and caseous necrosis. At the periphery of lesions large multimacrophage Pirogov–Langhans cells are found, indicating specific inflammation. Spleen was featured with tubercle (miliary tuberculosis) large foci changes, splenomegaly tuberculosis, amyloidosis, lesions in lymph nodes and kidneys. Thus, the lymph nodes are rich with the giant elongated cells of Pirogov–Langhans type and epithelial cells, typical for infectious granulomas. Kidneys showed globocellular cell infiltration, connective tissue growth zone capsules, vascular sclerosis, hyalinos, granular and fatty degeneration tubules. Changes are characterized with nodular histolymphocyte infiltrates, glomerular infiltration and capillar epithelial necrosis.

We conducted a comparative analysis of the impact of a 1 % solution of isoniazid and GKP-305 on the body of guinea pigs infected with *M. bovis* passage 100 by different methods of administration (subcutaneous and intra). As a result of observation for 90 days we found that for the internal use of isoniazid in lung cells of primary pneumonia – in the granulomas of necrosis phenomena, and around there perifokalne inflammation and tubercles; liver fatty degeneration of hepatocytes; small cells in the spleen caseous necrosis, splenomegaly. In the lymph nodes showed the presence of inflammatory foci of giant cells Pirogov–Langhans; kidney fatty convoluted tubules.

Discussion

In our opinion, this method results in the use of isoniazid intoxication sick animals, although discovered tuberculostatic effect in relation to the control group (infected animals). So isoniazid treatment significantly reduced the intensity of tuberculous lesions, but not completely eliminated, which was confirmed by the presence of small foci of tuberculous lesions in the lungs, lymph nodes and spleen. The use of

isoniazid subcutaneously on animals infected *M. bovis* 100 passage led to permanent tuberculostatic exposure: lung, spleen, lymph nodes were found as pathologic changes characteristic to tuberculosis lesions, although found in liver fatty degeneration of hepatocytes and kidney dystrophy protein winding tubules. Positive results were obtained using the agent GKP-305 as only 1 % solution used internally affects tuberculostatically, except for liver and kidneys with imperceptible fatty hepatocyte and convoluted tubules degeneration.

When GKP-305 agent was used subcutaneously, it showed greater tuberculostatic effect compared with isoniazid, featured with the absence of pathological changes in lungs, liver, spleen, lymph nodes and kidneys (Fig. 2).

Conclusion

The examples illustrate the results of a comparative analysis of isoniazid and GKP-305 treatment based on clinical, pathological and histological studies of tuberculosis inflammations symptoms and nonspecific changes in the organs of guinea pigs with the usage of experimental model of tuberculosis. It is found that subcutaneous injection of GKP-305 at a dose of 10 mg/kg of animal mass causes the absence of specific and non-specific symptoms of inflammation in lungs, liver, kidneys and spleen.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Синтез нових біологічно активних речовин – похідних 5-(алкіл-, арил-, гетерил-) похідних 4-*R*-(аміно)-1,2,4-тріазолі-3-тіонів для створення оригінальних лікарських засобів з анагетичною, актопротекторною, антимікробною, діуретичною та протизапальною дією» № держреєстрації 0115U003470 (2015–2017).

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Gotsulia A. S., PhD, Associate Professor, Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Zazharskyi V. V., PhD, Associate Professor, Department of Epizotology and Infectious Diseases, Dnipro State Agrarian and Economic University, Ukraine.

Davydenko P. O., PhD, Associate Professor, Department of Epizotology and Infectious Diseases, Dnipro State Agrarian and Economic University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Зажарський В. В., канд. ветерин. наук, доцент каф. епізотології та інфекційних хвороб, Дніпровський державний аграрно-економічний університет, Україна.

Давиденко П. О., канд. ветерин. наук, доцент каф. епізотології та інфекційних хвороб, Дніпровський державний аграрно-економічний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Зажарский В. В., канд. ветерин. наук, доцент каф. эпизоотологии и инфекционных болезней, Днепропетровский государственный аграрно-экономический университет, Украина.

Давиденко П. А., канд. ветерин. наук, доцент каф. эпизоотологии и инфекционных болезней, Днепропетровский государственный аграрно-экономический университет, Украина.

Надійшла до редакції / Received: 25.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 13.03.2018

Прийнято до друку / Accepted: 16.03.2018

References

- [1] Oludina, Yu. N., Bukharov, S. V., Tagasheva, R. G., Nugumanova, G. N., Voloshina, A. D., Kulik, M. V., et al. (2014) Sintez, toksichnost' i protivo-tuberkuleznaya aktivnost' proizvodnykh izoniazida, sodержashchikh prostranstvenno zatrudnennyye fenol'nye fragmenty [Synthesis, toxicity, and antituberculosis activity of isoniazid derivatives containing sterically hindered phenols]. *Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 48(1), 8–10. [in Russian].
- [2] Beena, T., Deepa, G., & Jyoti, H. (2014) Novel 1,2,4-triazole incorporated azetidin-2-one analogues as anti-tubercular agents. *Research and Reviews. Journal Chemistry*, 3(4), 52–54.
- [3] Gotsulya, A. S. (2017) Synthesis and physical properties of esters of 2-[5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10(2), 124–128. doi: 10.14739/2409-2932.2017.2.103277.
- [4] Farzana, A., Raja, C., & Abhimanyu, T. (2015) Synthesis of a triazole derivative and evaluation of their antitubercular activity. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry*, 5(10), 343–344.
- [5] Mohammad, A. A. (2014) Brief review on antitubercular activity of pharmacological active some triazole analogues. *Global Journal of Research and Review*, 1(3), 51–58.
- [6] Namrata, A., Kapil, U., & Rama, T. (2015) Drug development pipeline for the treatment of tuberculosis : Needs, challenges, success and opportunities for the future. *Chemistry & Biology Interface*, 5(2), 84–127.
- [7] Rina, D., & Dinesh, M. (2015) New insights anti-tubercular potential of triazole scaffold. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 4(1), 1536–1570.
- [8] Vijayaraghavan, S., & Shirodkar, P. Y. (2015) Synthesis of some 1,2,4-triazoles as potential anti-tubercular agents. *Indian Journal of Chemistry*, 54B, 1149–1153.

Сучасні технології лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози – огляд інноваційних лазерних систем

С. В. Головка¹, О. Ф. Савицький²

¹Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь» МО України, м. Київ, Україна,

²Українська військово-медична академія МО України, м. Київ, Україна

Ключові слова:

доброякісна гіперплазія передміхурової залози, фотоселективна вапоризація простати, лазер.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 584–592

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.4.137140

E-mail:

sasha101@bigmir.net

Ключевые слова:

доброкачественная гиперплазия предстательной железы, фотоселективная вапоризация простаты, лазер.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 584–592

Key words:

prostatic hyperplasia, vaporization, laser therapy.

Zaporozhye medical journal

2018; 20 (4), 584–592

Зі збільшенням відсоткової частки чоловіків похилого віку доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) набуде поширення та становитиме одну з першорядних проблем для системи охорони здоров'я. Лазерні технології є альтернативою трансуретральної резекції в хірургічному лікуванні ДГПЗ. Недостатня кількість досліджень і відмінності результатів не дають можливості зробити висновки щодо оптимального методу лазерної технології.

Мета роботи – на підставі даних сучасних джерел наукової інформації проаналізувати результати застосування лазерних технологій у лікуванні хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози.

Лазерні системи для лікування ДГПЗ дають можливість урологам досягнути клінічних результатів, які можна порівняти з трансуретральною резекцією простати, а кількість ускладнень є значно меншою. Це малоінвазивні операції, що сприяють значному поліпшенню сечовипускання, швидкому та стійкому усуненню симптомів. Результати порівняльного дослідження свідчать про безпечність, ефективність лікування за допомогою фотоселективної вапоризації простати (ФВП) пацієнтів, які страждають на симптоми нижніх сечових шляхів (НСШ) внаслідок ДГПЗ. Катетеризація не є обов'язковою, але можлива на короткий термін. Зменшення тривалості госпіталізації при виконанні фотоселективної вапоризації з потужністю 120 Вт пов'язане з рідшою іригацією сечового міхура та зменшенням гематурії. Після ФВП 120 Вт рівень сумарних периопераційних ускладнень був нижчим, але для підтвердження клінічної доцільності застосування літій-триборатного лазера в хірургічному лікуванні НСШ, що зумовлені ДГПЗ, необхідні тривалі дослідження.

Современные технологии лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы – обзор инновационных лазерных систем

С. В. Головка, А. Ф. Савицкий

С ростом процентной части мужчин пожилого возраста доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) получит широкое распространение и будет одной из первостепенных проблем для системы здравоохранения. Лазерные технологии являются альтернативой трансуретральной резекции в хирургическом лечении ДГПЖ. Недостаточное количество исследований и различия в результатах не позволяют сделать выводы относительно оптимального метода лазерной технологии.

Цель работы – на основании данных современных источников научной информации проанализировать результаты применения лазерных технологий в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Лазерные системы для лечения ДГПЖ предоставляют возможность урологам достичь клинических результатов, сравнимых с трансуретральной резекцией простаты, а количество осложнений значительно меньше. Это малоинвазивные операции, способствующие значительному улучшению мочеиспускания, быстрому и устойчивому устранению симптомов. Результаты сравнительного исследования свидетельствуют о безопасности, эффективности лечения с помощью фотоселективной вапоризации простаты (ФВП) пациентов, страдающих симптомами нижних мочевых путей (СНМП) вследствие ДГПЖ. Катетеризация не является обязательной, но возможна на короткий срок. Уменьшение продолжительности госпитализации при проведении фотоселективной вапоризации с мощностью 120 Вт связано с менее частой иригацией мочевого пузыря, уменьшением гематурии. После ФВП 120 Вт уровень суммарных периоперационных осложнений был ниже, но для подтверждения клинической целесообразности применения литий-триборатного лазера в хирургическом лечении СНМП, обусловленных ДГПЖ, необходимы длительные исследования.

Modern technologies for treatment of patients with benign prostatic hyperplasia – an overview of innovative laser systems

S. V. Golovko, O. F. Savytskyi

Introduction. With the growing percentage of elderly men benign prostatic hyperplasia (BPH) will become widespread and will be one of the primary challenges for health systems. Laser technology is an alternative to transurethral resection in the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. Insufficient amount and differences between study results do not suggest conclusions regarding the optimal method of laser technology.

Objective. Based on current sources of scientific information to analyze the results of the laser technology application in the treatment of benign prostatic hyperplasia.

We concluded that laser systems for treating BPH have been shown to allow clinicians to achieve clinical results comparable to transurethral resection of the prostate. The number of complications is much lower. This is a non-invasive operation that

contributes to a significant improvement in urination and rapid and steady symptoms reduction. The results of this comparative study indicate the safety and efficacy of photoselective vaporization of the prostate (PVP) procedure in patients suffering from lower urinary tract symptoms due to BPH. Catheterization is not obligatory, but it is possible only for a short time. Hospital length of stay decrease during vaporization with a laser output power of 120 watts associated with less frequent bladder irrigation and decrease in hematuria. After PVP 120 W total perioperative complication rate was lower, but to prove the clinical usefulness of lithium laser surgical treatment the long-term studies are required.

Зі збільшенням відсоткової частки чоловіків похилого віку доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) набуде поширення та становитиме одну з першорядних проблем для систем охорони здоров'я [3,11,12].

У разі помірно виражених симптомів нижніх сечових шляхів (НСШ) ефективним є призначення медикаментозного лікування. Хірургічне втручання, що має на меті усунення обструктивних, іритативних розладів, показане у випадках безуспішної консервативної терапії або розвитку ускладнень гіперплазії простати [6]. Лазерні технології – альтернатива трансуретральній резекції в хірургічному лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози [55–57]. Недостатня кількість досліджень і відмінності результатів не дають можливості зробити висновки щодо оптимального методу лазерної технології. Фотоселективна вапоризація простати (ФВП) показала переваги над монополярною трансуретральною резекцією: зменшення інтраопераційної кровотечі та тривалості госпіталізації [1,5,7,8–10]. Дослідження показали, що PV-ФВП операція пов'язана з доволі низькою частотою післяопераційних ускладнень, швидким вилученням простатичних тканин і значним поліпшенням показників сечовипускання, включаючи максимальну швидкість сечовипускання. Однак ФВП не може бути рекомендована як операція першої лінії, бо нині відбувається обмежена кількість клінічних досліджень, що порівнюють методику «зеленого лазера» з традиційною трансуретральною резекцією простати (ТУРП) [4]. З часом була впроваджена високопотужна лазерна система HPS (120 Вт). Здійснили тільки два моноцентричних рандомізованих контрольованих дослідження застосування GreenLight HPS (120 Вт) із повноцінним аналізом параметрів сечовипускання [1,2].

Мета роботи

На підставі даних сучасних джерел наукової інформації проаналізувати результати застосування лазерних технологій у лікуванні хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози II стадії.

Здійснили систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень, що оцінювали ефективність і безпечність лазерної простатектомії порівняно з трансуретральною резекцією простати при доброякісній гіперплазії передміхурової залози II стадії.

Усього проаналізували 16 досліджень, котрі включали 1488 пацієнтів, враховуючи 8 порівнянь трансуретральної резекції з контактним лазером, 7 – з безконтактним лазером, а також 4 змішані технології. Тривалість досліджень – від 6 до 36 місяців. Середній вік пацієнтів – 67,4 року, середній рівень симптомів (20,2) і максимальна швидкість сечовипускання (9,5 мл/с) не відрізнялась у групах пацієнтів. Трансуретральна резекція передміхурової залози забезпечувала значно виражене поліпшення сечових симптомів. Середній

процент покращення сечових симптомів коливався від 59 % до 68 % при лазерних технологіях, від 63 % до 77 % при трансуретральній резекції. Поліпшення максимальної швидкості сечовипускання варіювало від 56 % до 119 % при лазерних операціях, від 96 % до 127 % при трансуретральній резекції простати. Лазерні операції менше призводили до лихоманки (менше ніж 1 % проти 7 %) і стриктур (0–7 % проти 8 %) і потребували коротшої госпіталізації. Реоперації виконували частіше (5,7 %) після лазерних методик.

Попередні дані наводять на думку, що лазерні технології є ефективними та безпечними в лікуванні обструктивної форми доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Але різні лазерні методики не можуть порівнюватися за ефективністю, для цього потрібні результати тривалого спостереження. Сучасні систематичні огляди лазерних технологій включали нерандомізовані дослідження (гольмівий і гібридний лазер), а оглядові статті почали публікувати тільки з 1999 р. [52]. Виконали систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень для оцінювання ефективності і безпечності методики лазерної простатектомії порівняно з трансуретральною резекцією при симптоматичній обструктивній формі ДГПЗ.

Критерії відбору: лазерні технології включали візуальну лазерну абляцію простати, контактну лазерну абляцію, інтерстиціальний лазер, трансуретральну вапоризацію, трансуретральну ультразвукову лазерну інцизію.

Отримали дані щодо характеристик досліджень, демографії хворих, критеріїв залучення, призначення лікування, тривалості спостереження, завершеності дослідження, клінічних результатів і побічних ефектів. Визначили методологічну якість, що базувалась на адекватності сліпого рандомізованого методу лікування (адекватне, неадекватне, невиправдане) [44], сліпого дослідження пацієнтів і завершеності спостереження.

Первинним клінічним результатом вважали ефективність лазерної простатектомії в покращенні симптомів сечового тракту, що базувалось на шкалі симптомів Американської урологічної асоціації (AUA) та шкалі IPSS. Вторинні результати передбачали зміни максимальної та середньої швидкості сечовипускання. Ці дані реєстрували через 6 і 12 місяців спостереження. Вторинні результати також включали тривалість госпіталізації, катетеризації, побічні ефекти та периопераційні ускладнення, а також повторні операції за період обстеження.

Суб'єкти дослідження та характеристики. Комбінована дослідницька стратегія ідентифікувала 42 повідомлення про дослідження, серед них 16 мали об'єктивні критерії до включення [14,17–20,27,28,30,31,37,39,45,47,48,50,51,54]. Проаналізували 19 порівнянь між лазерними технологіями та трансуретральною резекцією простати, оскільки 2 дослідження оцінювали численні лазерні технології [48,54]. Виявили

8 порівнянь трансуретральної резекції простати з безконтактним лазером [15,18–20,28,30,45,48], 7 – з контактним лазером [27,31,36,47,48,50,54], 4 – з гібридними технологіями [17,48,51,54]. У 2 дослідженнях виконували контактну гольміву лазерну резекцію простати [27,39], а в усіх інших дослідженнях застосовували неодимовий: ітрію-алюміній-гарнетний лазер (Nd:YAG). Не виявили жодного рандомізованого контрольованого дослідження, яке порівнює трансуретральну резекцію з інтерстиціальною лазерною коагуляцією, трансуретральною ультразвуковою лазерною інцизією або трансуретральною електровапоризацією.

Прихована локалізація лікування була адекватною в 6 дослідженнях [15,17,19,20,28,31]. У 9 дослідженнях у хворих не аналізували залишкову сечу (або її було неможливо визначити), тому їх виключили з аналізу. Десять досліджень передбачали 12 або більше місяців спостереження.

Усього 1 488 пацієнтів рандомізовані в 16 дослідженнях, що включали 733 трансуретральні резекції простати, 374 безконтактні лазерні технології, 244 контактні лазерні методики та 137 гібридних лазерних технологій. Середній вік пацієнтів – 67,4 року (від 61,0 до 70,6 року). Середній початковий рахунок симптомів був 20,2 (від 15,7 до 24,7). Середня максимальна швидкість сечовипускання становила 9,5 мл/с (від 6,2 до 12,2). Усі ці показники не відрізнялись у групах дослідження. Ліжко-день, як повідомляється в 10 дослідженнях, був меншим після лазерного лікування з відмінностями, які коливались в межах 1–2 дні. Не було жодного повідомлення про коротшу госпіталізацію після трансуретральної резекції простати. Тривалість катетеризації сечового міхура була коротшою після трансуретральної резекції у 4 безконтактних дослідженнях [15,20,28,54], 1 контактному дослідженні [50] та 1 гібридному дослідженні [51] з відмінностями, що коливались від 10 годин до 22,5 дня. Однак тривалість катетеризації сечового міхура була значно коротшою після лазерної технології в 1 безконтактному дослідженні [48], 4 контактних дослідженнях [27,31,48,54] та 1 гібридному дослідженні [54]. Неадекватність лікування, яка призводила до повторної операції, була найбільш вірогідною після лазерних операцій (28 із 528 випадків), ніж після трансуретральної резекції простати (5 із 537). Усі дослідження виявили чимале зменшення сечових симптомів та істотне збільшення максимальної швидкості сечовипускання від початкового періоду до контрольованого спостереження після трансуретральної резекції та лазерних технологій.

Безконтактні лазери порівняно з трансуретральною резекцією простати

Безконтактні лазери забезпечують схоже поліпшення симптомів нижніх сечових шляхів порівняно з трансуретральною резекцією простати. Об'єднаний середній рахунок симптомів чоловіків за шкалою IPSS, яким виконана безконтактна лазерна методика, зменшився на 59 % за 12 місяців (з 19,0 до 7,7) порівняно з 63 % (з 19,3 до 7,1) у хворих, яким виконана трансуретральна резекція. Середні зміни рахунку сечових симптомів повідомлені у 3 дослідженнях. Середня різниця для безконтактного лазера порівняно з трансуретральною резекцією була 2,5 пункту на користь ТУРП (95 % CI -4,24; -0,70) [19,20,28]. У 4 інших дослідженнях рахунок

сечових симптомів при спостереженні становив в аспекті вірогідності 0,21 (95 % CI -2,28; 2,70) [15,30,45,48].

Трансуретральна резекція простати призводила до більшого покращення максимальної швидкості сечовипускання порівняно з безконтактним лазером. Загальна середня швидкість сечовипускання у хворих, які перенесли лікування безконтактним лазером, збільшилась на 56 % (з 10,1 мл/с до 15,8 мл/с) порівняно з 96 % (з 9,8 мл/с до 19,2 мл/с) у хворих, які перенесли трансуретральну резекцію. Три дослідження показали зміни максимальної швидкості сечовипускання та пророчовану середню різницю для безконтактного лазера порівняно з ТУРП. Ці дані становили 3,18 мл/с на користь трансуретральної резекції простати [19,20]. У 4 інших дослідженнях середня різниця щодо максимальної швидкості сечовипускання при спостереженні була 2,64 зі сприятливою тенденцією для ТУРП [15,30,48].

Контактні лазери в порівнянні з трансуретральною резекцією простати

Оцінювали Nd:YAG і гольміву лазерну резекцію простати окремо в зв'язку з їхнім різним впливом на тканини. У 3 порівняннях Nd:YAG лазера з трансуретральною резекцією простати відбулося значно виражене поліпшення симптомів, що коливались від 2,9 до 4,0 пункту на користь ТУРП протягом дослідження [31,47,54]. Узагальнений середній рахунок симптомів для хворих, які перенесли Nd:YAG контактну лазерну методику, зменшився на 66 % за 12 місяців (від 22,4 до 7,7) порівняно з 78 % (від 20,5 до 4,5) у хворих, які перенесли ТУРП [31,47,48,50,54]. У 2 дослідженнях розрахована середня різниця за кількістю сечових симптомів під час спостереження за Nd:YAG контактним лазером порівняно з трансуретральною резекцією простати становила -2,08 пунктів на користь трансуретральної резекції [31,48]. Не було вірогідних відмінностей за рахунком сечових симптомів між хворими за шкалою IPSS, які перенесли гольміву лазерну резекцію, порівняно з трансуретральною резекцією простати. Сумарний середній рахунок сечових симптомів у хворих, яким виконана гольміву лазерну резекцію простати, зменшився на 79 % (з 21,4 до 4,5) проти 81 % (від 23,1 до 4,4) для хворих, яким виконана трансуретральна резекція [27,39]. Середня відмінність сечових симптомів під час спостереження за гольміву лазерною резекцією проти трансуретральної резекції простати була 0,10 пункту [27].

Жодне із Nd:YAG-досліджень не показало статистично значущих відмінностей між видами лікування в поліпшенні швидкості сечовипускання. Сумарна середня швидкість сечовипускання для хворих, які перенесли Nd:YAG лазерну операцію, збільшилась на 77 % (від 9,7 мл/с до 17,2 мл/с) проти 127 % (від 9,2 мл/с до 20,9 мл/с) для тих пацієнтів, які перенесли ТУРП [31,47,48,50,54].

У 4 дослідженнях розрахована середня різниця для максимальної швидкості сечовипускання протягом дослідження для лазерів порівняно з трансуретральною резекцією простати була 1,9 мл/с на користь резекції [31,47,48,50]. Для хворих, які перенесли гольміву лазерну резекцію простати, максимальна швидкість сечовипускання збільшилась на 175 % (від 8,8 мл/с до 24,2 мл/с) проти 128 % (від 8,8 мл/с до 20,1 мл/с) для тих, які перенесли трансуретральну резекцію [27,39]. В

1 дослідженні розрахована середня диференціація для максимальної швидкості сечовипускання при спостереженні між гольмієвим лазером і ТУРП була на користь лазера (-4,80 мл/с) [27].

Гібридний лазер проти трансуретральної резекції ДГПЗ

Трансуретральна резекція простати призводила до суттєвішого поліпшення симптомів, ніж гібридний лазер у 1 дослідженні [54]. Сумарний середній рахунок симптомів для хворих, які перенесли лікування гібридним лазером, зменшився до 67 % (від 20,5 до 6,8) проти 71 % (від 20,3 до 5,8) для хворих, які перенесли трансуретральну резекцію. Надано недостатньо даних для того, щоб розрахувати виважену середню різницю для рахунку сечових симптомів. Загальна середня швидкість сечовипускання для хворих, які перенесли гібридну лазерну хірургію, збільшилась на 109 % (від 9,3 мл/с до 19,1 мл/с) проти 107 % (від 9,9 мл/с до 20,5 мл/с) у хворих, які перенесли трансуретральну резекцію простати. У 3 дослідженнях показано, що максимальна швидкість сечовипускання та виважена середня диференціація для гібридного лазера проти трансуретральної резекції була 1,53 на користь трансуретральної резекції [17,48,51].

Побічні дії. Більшість досліджень не дають вичерпної інформації щодо побічних ефектів. Пацієнти, які перенесли лазерні операції, мали менше післяопераційних ускладнень. Хворі після трансуретральної резекції простати частіше потребували трансфузії та страждали на стриктури, ніж хворі після лазерних операцій. Не виявлено значущої різниці між трансуретральною резекцією та лазерними групами щодо еректильної дисфункції, ретроградної еякуляції, ТУР-синдрому, епідидимітів, обтурації сечового міхура кров'яними звертками або нетримання сечі. Однак гостру затримку сечі частіше відзначали після лазерних технологій. Також безконтактний лазер частіше ставав причиною дизурії, інфекції сечовивідних шляхів. Не знайшли повідомлень про летальні випадки після операцій, хоча 1 пацієнт помер від інфаркту міокарда на 8 добу після неускладненої гольмієвої лазерної операції [27].

Основні дослідження показали: лазерні технології були ефективні у зменшенні симптомів нижніх сечових шляхів, що пов'язані з доброякісною аденоматозною обструкцією та поліпшували максимальну швидкість сечовипускання протягом 1 року після операції. Дані IPSS зменшились приблизно на 70 %; швидкість сечовипускання подвоювалась.

Однак трансуретральна резекція простати забезпечувала незначно більше покращення сечових симптомів і швидкості сечовипускання. Тільки 1 дослідження виявило, що безконтактна лазерна технологія ефективніша в поліпшенні сечових симптомів, ніж трансуретральна резекція простати. Тільки в 1 дослідженні показано, що лазерна технологія (гольмієва лазерна резекція простати) ефективніша в поліпшенні максимальної швидкості сечовипускання [27].

Ліжко-день був коротшим після лазерних технологій порівняно з трансуретральною резекцією простати. Контактна лазерна резекція мала меншу тривалість катетеризації сечового міхура. Побічні ефекти взагалі траплялись рідше під час застосування лазерних

технологій, зокрема трансфузії та стриктури. Дизурія частіше траплялась при безконтактних процедурах. Частота реоперацій була вищою протягом 12 місяців після лазерних технологій, ніж після трансуретральної резекції простати. Початкові характеристики, включаючи вік, сечові симптоми, швидкість сечовипускання, були подібні у хворих, яким виконали названі хірургічні втручання з приводу доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Це підтверджує, що наведені результати є загально визначеними. Хворі з дуже великою гіперплазією простати або гострою затримкою сечі взагалі виключені з цього дослідження.

Хоча ми обмежували аналіз рандомізованими контрольованими дослідженнями, більшість досліджень мали потенційні методологічні недоліки. Дослідження непослідовно повідомляли інформацію про ефективність втручань і побічні дії, особливо щодо дизурії та еректильної дисфункції. Тому ми були часто не в змозі зібрати повноцінні дані, обмежуючи можливості оцінювання кінцевої порівнювальної ефективності лазерних технологій проти трансуретральної резекції простати. Деякі дослідження забезпечують спостереження понад 1 рік, але дані щодо результатів були невірогідні, бо розміри вибірки були малі, а частота невірогідності високою. Опубліковані дослідження, що визначали, чи впливають зміни лазерної енергії, потужності, довжини хвилі на тривалість лікування або зменшення незадовільних результатів.

Оцінили також деякі сучасні лазерні технології в лікуванні ДГПЗ [24,25,33]. Зупинимось на тих методах, що ретельніше досліджені та показали найбільш сприятливий ефект у лікуванні ДГПЗ, а саме HoLEP і фотоселективній вапоризації простати (PVP).

HoLEP використовує резектоскоп так само, як хірург виконує відкриту аденомектомію (хірург використовує дигітальну енуклеацію для виділення аденоми від хірургічної капсули) та досягає дійсно анатомічної енуклеації, як описали Gilling et al. [26]. Після HoLEP аденому виштовхують у сечовий міхур резектоскопом і вилучають за допомогою тканинного морцелятора. Для іригації використовують фізіологічний розчин для зменшення ризику ТУР-синдрому. HoLEP є найбільш широко вивченою лазерною технікою для лікування ДГПЗ [21,53].

HoLEP проти монополярного ТУРП. Принаймні 6 рандомізованих досліджень від різних авторських груп порівняли HoLEP із монополярною ТУРП [13,16,29,34,38,43]. При цьому одна група використовувала mushroom-техніку (резекція деваскуляризованих долей електрокаутером, використовуючи гіпотонічні іриганти, коли доля все ще прикріплена до капсули за допомогою ніжки) замість тканинного морцелятора [13,34]. Середній розмір простати в обох дослідженнях коливався від 53,5 г до 77,8 г. Пацієнти в HoLEP-групі мали значно більші залози, ніж пацієнти у групі монополярної ТУРП [16,38]. У всіх дослідженнях тривалість операції була коротшою в ТУРП-групі. Вага вилучених тканин після HoLEP була значно більшою, ніж після ТУРП у двох дослідженнях [38,49], і була більшою після ТУРП в іншому дослідженні [29]. У ще одному дослідженні тривалість операції порівнювали для двох методик [34]. Gupta et al. [29] пояснювали малу вагу вилучених

Таблиця 1. Передопераційні характеристики пацієнтів

Пацієнти, n	250
Середній вік, років $\pm$ СВ	68,5 $\pm$ 7,6
Середній об'єм простати, мл $\pm$ СВ	75,1 $\pm$ 28,0
Середнє значення ПСА, нг/мл $\pm$ СВ	3,1 $\pm$ 0,8
Середній показник IPSS, бал $\pm$ СВ	25,3 $\pm$ 3,4
Середній показник Qmax, мл/с $\pm$ СВ	7,1 $\pm$ 2,8
Середній показник ОЗС, мл $\pm$ СВ	65,3 $\pm$ 25,4

СВ: стандартне відхилення; ПСА: простатоспецифічний антиген; IPSS: Міжнародна система розрахунку симптомів простати; Qmax: максимальна швидкість сечовипускання; ОЗС: об'єм залишкової сечі.

Таблиця 2. Ранні післяопераційні дані

Пацієнти, n	250
Тривалість операції, хвилин	84 $\pm$ 9
Середній час катетеризації, діб $\pm$ СВ	1,4 $\pm$ 0,8
Середній ліжко-день, діб $\pm$ СВ	2,4 $\pm$ 1,8

тканин у групах HoLEP і ТУВП значущим вапоризуючим ефектом і відносно малими розмірами простати в цих дослідженнях. В іншому дослідженні А. Tan et al. (2003) [49] порівнювали ефективність двох технологій шляхом зіставлення маси зразків, що вилучаються за хвилину при використанні відповідного джерела енергії. HoLEP була ефективнішою, ніж ТУРП, незважаючи на тривалішу операцію при HoLEP. Хоча крововтрата була значно нижчою при проведенні HoLEP, ніж при ТУРП у двох дослідженнях, клінічне значення цих результатів залишається сумнівним [29,34]. Зменшення рівня сироваткового натрію було подібним при обох методиках [29,34]. Рання післяопераційна дизурія була частішою в пацієнтів після HoLEP у двох дослідженнях [29,34]. Повідомляють про деякі інші відмінності за частотою ускладнень двох методик. Час катетеризації та ліжко-день були постійно коротшими в групі HoLEP [29,34,38,49]. Відмінності у значеннях IPSS, QoL, Qmax і зміни сексуальної функції були приблизно зіставними при обох методиках [13,16, 28,29,34,49].

HoLEP проти відкритої аденомектомії. Два рандомізовані дослідження порівняли HoLEP із відкритою аденомектомією в пацієнтів із середніми розмірами простати в межах 113–124 мл [35,40]. Хоча вага вилучених тканин була значно більшою при відкритій аденомектомії в обох дослідженнях, ці відмінності зникали при врахуванні втрати частини тканини під час вапоризації [40]. Тривалість операції була коротшою при відкритій аденомектомії порівняно з HoLEP. Крім того, HoLEP була пов'язана з меншою крововтратою та необхідністю гемотрансфузії, а також з меншою тривалістю катетеризації та часом госпіталізації [35,40]. Транзиторна дизурія, як повідомлялось, протягом раннього післяопераційного періоду була частішою в пацієнтів, які перенесли HoLEP, ніж у тих, котрим виконали відкриту простатектомію [40]. Ці дві операції були зіставними за значеннями IPSS, Qmax й об'єму залишкової сечі (PVR), а також частотою віддалених ускладнень (після 5 років) [44]. HoLEP, як з'ясувалось, забезпечує економію «чистих» коштів порівняно з відкритою аденомектомією для пацієнтів із простатою великих розмірів (>70 г) [44]. HoLEP, за даними дослід-

ників, є більш безпечним та ефективним для лікування пацієнтів із гострою затримкою сечі [22,42], для важких хворих [41] і для тих, хто страждає на коагулопатичні порушення або приймає антикоагулянти [23]. HoLEP може бути використана для симультанного лікування ДГПЗ із каменями сечового міхура або верхніх сечових шляхів [32,46]. Проаналізовано 250 випадків лікування ДГПЗ із використанням фотоселективної вапоризації простати HPS-лазером потужністю 120 Вт у пацієнтів у клініці урології Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ».

Хворим здійснили передопераційне обстеження, що включало вивчення анамнезу захворювання, клінічне обстеження з проведенням ректального пальцевого дослідження, аналізу сечі, біохімічного аналізу крові з визначенням простат-специфічного антигена (ПСА). Пацієнтів, в яких передбачали рак простати, в дослідження не включали. Трансректальне ультразвукове дослідження виконували для визначення об'єму простати, трансабдомінальне УЗД – об'єму залишкової сечі (за винятком пацієнтів із постійним катетером). Урофлоуметрію виконували для визначення Qmax. Показник IPSS розраховував сам пацієнт. Усі операції виконував один хірург. Кожному хворому виконували периопераційну антимікробну профілактику. Всі операції здійснювали під спинномозковою анестезією. ФВП виконували з використанням 120 Вт «зеленого лазера» HPS, що використовує кристали триборату літію (LBO), на відміну від КТР-кристалів, які використовували у попередній 80 Вт системі. HPS-лазер виробляє 532 нм лазерний промінь, що має більшу проникаючу можливість і більшу потужність, ніж 80 Вт лазер. Це трансформується у швидшу вапоризацію та підвищує ймовірність пенетрації гіперплазованої простатичної тканини зі значно більшою відстані від фایбера. Використовували гнучкий 600 μ m світловід із боковим виходом променя.

В основі дії апарата Green Light HPS лежить випромінювання літій-триборатного (LTB) лазера з довжиною хвилі 532 нм, що знаходиться в зоні теоретичного максимуму поглинання оксигемоглобіну та в зоні теоретичного мінімуму відносно поглинання енергії для води (цим пояснюється фотоселективність лазера), забезпечуючи ефективну вапоризацію тканини простати, а також хороший гемостаз.

Передопераційні параметри визначали разом з інтраопераційними даними, включаючи тривалість операції, зміни гемоглобіну і натрію сироватки крові, а також частоту трансфузій. Визначали також післяопераційні параметри, що включали час катетеризації, ліжко-день, інтра- і післяопераційні ускладнення.

Основні початкові характеристики наведені в таблиці 1.

Основними первинними результатами після виконання ФВП ми вважали показники СНСШ за шкалою IPSS і тривалість госпіталізації. Вторинні результати включали визначення інших параметрів сечовипускання (Qmax, об'єму залишкової сечі (PVR)), а також даних PSA, ускладнень, показників сексуальної функції та якості життя (QoL).

Інтраопераційні та ранні післяопераційні результати наведені в таблиці 2.

Показник IPSS становив 12,1 $\pm$ 1,7 бала. Виявили

виражене поліпшення цих параметрів порівняно з передопераційними даними. Показники QoL також мали тенденцію до поліпшення – $1,8 \pm 0,8$ бала. Середня тривалість операції – 84 ± 9 хвилин.

Середня тривалість катетеризації – $1,4 \pm 0,8$ доби. Середня тривалість госпіталізації була коротшою – $2,4 \pm 1,8$ доби. Середня кількість використаної енергії під час виконання ФВП дорівнювала $372,5 \pm 28,0$ кДж. ТУР-гемостаз під час ФВП використовували в 5 хворих (2 %), які мали розміри гіперплазії простати >100 см³. Не зареєстрували жодного суттєвого інтраопераційного ускладнення, жоден із пацієнтів не потребував трансфузії (табл. 3).

Порівняно з передопераційними даними спостерігали значуще зменшення рівня ПСА та об'єму простати після ФВП.

Дослідження, яке здійснили, є аналізом виконаних 250 операцій в Україні, що ґрунтується на сучасних даних і на досвіді нашої клініки застосування лазера «GREENLIGHT» потужністю 120 Вт у лікуванні хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози методом фотоселективної вапоризації. Під час цього дослідження проаналізували ефективність та периопераційні ускладнення ФВП 120 Вт у хірургічному лікуванні СНСШ, що зумовлені ДГПЗ. На відміну від попередніх досліджень, за показниками IPSS протягом 12 місяців спостереження наш аналіз підкреслює переваги щодо зменшення тривалості госпіталізації.

Bachmann A. et al. [1] фіксували відсутність великої крововтрати, і жоден пацієнт не мав потреби в переливанні крові. Гемостатичні якості лазерного методу залежать від постійної та ретельної коагуляції тканин, що досягається фотоселективною вапоризацією тканини з максимальною абсорбцією енергії кровоносними судинами з еритроцитами, котрі містять гемоглобін. Два пацієнти мали рецидивне затримання сечі протягом спостереження. В одного пацієнта операцію виконали повторно, оскільки в нього виникла гостра масивна гематурія та затримка сечі, можливо, внаслідок тканного некрозу після коагуляції. Вважають, що необхідно виконувати детальне передопераційне оцінювання кровотечі та можливості формування кров'яних згустків. Жоден пацієнт не повідомляв про розвиток еректильної дисфункції після PVP. Отже, PVP можна вважати ідеальною операцією для сексуально активних пацієнтів, навіть якщо вони мають випадки гострого затримання сечі.

Переваги використання лазерної системи GreenLight PVP:

1. Результати зіставні з результатами ТУРП при мінімальних ускладненнях.
2. Суттєві покращення за суб'єктивним та об'єктивним оцінюванням результатів лікування.
3. Численні клінічні дослідження показують стійкий позитивний ефект.
4. Гемостатичні властивості довжини хвилі забезпечують майже безкровне лікування.
5. Широке охоплення різних груп пацієнтів (малі й великі залози; пацієнти, які приймають антикоагулянти; хворі з гострим затриманням сечі).
6. Швидке відновлення нормального сечовипускання (біль, як правило, є незначним і нетривалим; у 9 % пацієнтів зберігається незначна дизурія (майже 10

Таблиця 3. Інтраопераційні та ранні післяопераційні ускладнення

Показник	ФВП
Пацієнти	250
Гемотрансфузії, n (%)	0
Перфорація капсули, n (%)	0
ТУР-синдром, n (%)	0
Тампонада сечового міхура, n (%)	0
Імперативні поклики, n (%)	50 (20 %)

днів); у 9 % пацієнтів зберігається незначна (помірна) гематурія – майже 10 днів).

7. Низький рівень порушення статевої функції (майже не порушується ерекція, 41 % ретроградної еякуляції).

Висновки

1. Лазерні системи для лікування ДГПЗ дають можливість урологам досягнути клінічних результатів, які можна порівняти з трансуретральною резекцією простати. При цьому кількість ускладнень є значно меншою. Це малоінвазивні операції, які сприяють поліпшенню сечовипускання та швидкому, стійкому усуненню симптомів.

2. Результати порівняльного дослідження свідчать про безпечність та ефективність лікування ФВП пацієнтів, які страждають на симптоми нижніх сечових шляхів унаслідок ДГПЗ. Катетеризація не є обов'язковою, але є можливою тільки на короткий термін.

3. Зменшення тривалості госпіталізації під час фотоселективної вапоризації з потужністю 120 Вт пов'язана рідшою іригацією сечового міхура та зменшенням гематурії.

4. Після ФВП 120 Вт рівень сумарних периопераційних ускладнень був нижчим, але для підтвердження клінічної доцільності застосування літій-триборатного лазера в хірургічному лікуванні СНСШ, що зумовлені ДГПЗ, необхідні тривалі дослідження.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи доведені переваги та проаналізувавши деякі недоліки застосування ФВП 120 Вт, необхідно продовжити рандомізовані дослідження з тривалими термінами спостереження та більшою кількістю пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Головко С. В., д-р мед. наук, доцент, начальник клініки урології, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь» МО України, м. Київ, Україна. ORCID: 0000-0001-9479-2675

Савицький О. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. військової хірургії, Українська військово-медична академія МО України, м. Київ, Україна. ORCID: 0000-0003-4754-2096

Сведения об авторах:

Головко С. В., д-р мед. наук, доцент, начальник клиники урологии, Национальный военный военно-медицинский клинический центр «Главный военный клинический госпиталь» МО Украины, г. Киев, Украина.

Савицкий А. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. военной хирургии, Украинская военно-медицинская академия МО Украины, г. Киев, Украина.

Information about authors:

Golovko S. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Urology Clinic of the National Military Medical Clinical Center of the Ministry of Defense of Ukraine, Kyiv, Ukraine
 Savitskiy O. F., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Military Surgery of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 04.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 18.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 12.06.2018

Список літератури

- [1] Photoselective vaporization of the prostate: the Basel experience after 108 procedures / A. Bachmann, R. Ruszat, S. Wyler, et al. // *Eur Urol.* – 2005. – Vol. 47. – Issue 6. – P. 798–804.
- [2] GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up / C. Capitan, C. Blazquez, M.D. Martin, et al. // *Eur Urol.* – 2011. – Vol. 60. – Issue 4. – P. 734–9.
- [3] A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: a n update / J.-N. Cornu, S. Ahyai, A. Bachmann, et al. // *Eur Urol.* – 2015. – Vol. 67(6). – P. 1066–1096.
- [4] Jones C. Guideline Development Group. Management of lower urinary tract symptoms in men: summary of NICE guidelines / C. Jones, J. Hill, C. Chapple // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. c2354.
- [5] Functional outcome following photoselective vaporization of the prostate (PVP): urodynamic findings within 12 months follow-up / M.F. Hamann, C.M. Naumann, C. Seif, et al. // *Eur Urol.* – 2008. – Vol. 54. – Issue 4. – P. 902–10.
- [6] Guidelines on the treatment of non-neurigenic male LUTS / M. Oelke, A. Bachmann, A. Descazeaud, et al. // *European Association of Urology.* – Retrieved from http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_LUTS.pdf. Accessed October 16, 2011.
- [7] GreenLight laser vaporization of the prostate: single-center experience and long-term results after 500 procedures / R. Ruszat, M. Seitz, S.F. Wyler, et al. // *Eur Urol.* – 2008. – Vol. 54. – Issue 4. – P. 893–90.
- [8] Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation / R. Ruszat, S. Wyler, T. Forster, et al. // *Eur Urol.* – 2007. – Vol. 51. – Issue 4. – P. 1031–41.
- [9] Photoselective vaporization of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012 / I.A. Thandassamy, V. Chalasani, A. Bachmann, H.H. Woo // *Eur Urol.* – 2012. – Vol. 62. – Issue 2. – P. 315–23.
- [10] Photoselective vaporization of the prostate with the green light laser vs transurethral resection of the prostate for treating benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis / J. Teng, D. Zhang, Y. Li, et al. // *BJU Int.* – 2013. – Vol. 111. – Issue 2. – P. 312–23.
- [11] Vuichoud C. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation / C. Vuichoud, K.R. Loughlin // *Can J Urol.* – 2015. – Vol. 22(1). – P. 1–6.
- [12] Outcomes of GreenLight HPS 120-W laser therapy in specific patient populations: those in retention, on anticoagulants, and with larger prostates (≥ 80 ml) / H. Woo, O. Reich, A. Bachmann, et al. // *Eur Urol Suppl.* – 2008. – Vol. 7. – P. 378–383.
- [13] Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: 3-year followup results of a randomized clinical trial / S.A. Ahyai, K. Lehrich, R.M. Kuntz // *Eur. Urol.* – 2007. – Vol. 52. – P. 1456–1463.
- [14] Transurethral resection for benign prostatic hyperplasia. Current developments / M. Alschibaja, F. May, U. Treiber, et al. // *Urologe A.* – 2005. – Vol. 44. – Issue 5. – P. 499–504.
- [15] A multicenter, randomized, prospective study of endoscopic laser ablation versus transurethral resection of the prostate / K. Anson, J. Nawrocki, J. Buckley, C. Fowler, et al. // *Urology.* – 1995. – Vol. 46. – Issue 3. – P. 305.
- [16] Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial / A. Briganti, R. Naspro, A. Gallina, et al. // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 175. – Issue 5. – P. 1817–1821.
- [17] A prospective randomized controlled trial of hybrid laser treatment or transurethral resection of the prostate, with a 1-year follow-up / A. Carter, H. Sells, M. Speakman, et al. // *BJU Int.* – 1999. – Vol. 83. – Issue 3. – P. 254.
- [18] A randomized single institution study comparing laser prostatectomy and transurethral resection of the prostate / A.J. Costello, H.R. Crowe, T. Jackson, A. Street // *Ann Acad Med Singapore.* – 1995. – Vol. 24. – Issue 5. – P. 700.
- [19] A prospective randomized comparison of transurethral resection to visual laser ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia / R.S. Cowlers, J.N. 3rd Kabalin, S. Childs, et al. // *Urology.* – 1995. – Vol. 46. – Issue 2. – P. 155.
- [20] Mortality, morbidity and complications following transurethral resection of the prostate for benign prostatic hypertrophy / H.A. Doll, N.A. Black, K. McPherson, et al. // *J. Urol.* – 1992. – Vol. 147. – Issue 6. – P. 1566–1573.
- [21] El-Hakim A. Holmium laser enucleation of the prostate can be taught: the first learning experience / A. El-Hakim, M.M. Elhilali // *BJU Int.* – 2002. – Vol. 90. – Issue 9. – P. 863–869.
- [22] Elzayat E. A. Holmium laser enucleation of prostate for patients in urinary retention / E.A. Elzayat, E.I. Habib, M.M. Elhilali // *Urology.* – 2005. – Vol. 66. – Issue 4. – P. 789–793.
- [23] Elzayat E. Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or with bladder disorders / E. Elzayat, E. Habib, M. Elhilali // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 175. – Issue 4. – P. 1428–1432.
- [24] Elzayat E.A. Laser treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia / E.A. Elzayat, M.M. Elhilali // *World J. Urol.* – 2006. – Vol. 24. – Issue 4. – P. 410–417.
- [25] Elzayat E.A. Minimally invasive treatment of benign prostatic hyperplasia: laser / E.A. Elzayat, M.M. Elhilali // *AUA Update Series.* – 2007. – Vol. 26. – lesson 27.
- [26] Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) combined with transurethral tissue morcellation: an update on the early clinical experience / P.J. Gilling, K. Kennett, A.K. Das, et al. // *J. Endourol.* – 1989. – Vol. 12. – Issue 5. – P. 457–459.
- [27] Holmium laser versus transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial with 1-year followup / P.J. Gilling, M. Mackey, M. Cresswell, et al. // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 162. – Issue 5. – P. 1640–4.
- [28] A prospective randomized trial comparing transurethral resection of prostate and laser therapy in men with chronic urinary retention: the CLasP study / S. Gujral, P. Abrams, J.L. Donovan, et al. // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 164. – Issue 1. – P. 65–70.
- [29] Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of > 40 g / N. Gupta, Sivaramakrishna, R. Kumar, et al. // *BJU Int.* – 2006. – Vol. 97. – Issue 1. – P. 85–89.
- [30] Comparative study of laser versus electrocautery prostatic resection: 18-month follow-up with complex urodynamic assessment / J.N. Kabalin, H.S. Gill, G. Bite, V. Wolfe // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153. – Issue 1. – P. 94–7, discussion 97–8.
- [31] A double-blind randomized controlled trial and economic evaluation of transurethral resection vs contact laser vaporization for benign prostatic enlargement: a 3-year follow-up / S.R. Keoghane, K.C. Lawrence, A.M. Gray, et al. // *BJU Int.* – 2000. – Vol. 85. – Issue 1. – P. 74–78.
- [32] Simultaneous holmium laser enucleation of prostate and upper-tract endourologic stone procedures / S.C. Kim, W.W. Timm, R.L. Kuo, et al. // *J. Endourol.* – 2004. – Vol. 18. – Issue 10. – P. 971–975.
- [33] Kuntz R.M. Laser treatment of benign prostatic hyperplasia / R.M. Kuntz // *World J. Urol.* – 2007. – Vol. 25. – Issue 3. – P. 241–247.
- [34] Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients / R.M. Kuntz, S. Ahyai, K. Lehrich, A. Fayad // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 172. – Issue 3. – P. 1012–1016.
- [35] Kuntz R.M. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm: a randomized prospective trial of 120 patients / R.M. Kuntz, K. Lehrich // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168. – Issue 4. – Pt 1. – P. 1465–1469.
- [36] Madersbacher S. Is transurethral resection of the prostate still justified? / S. Madersbacher, M. Marberger // *BJU Int.* – 1999. – Vol. 83. – Issue 3. – P. 227–237.
- [37] Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3 885 patients / W.K. Mebust, H.L. Holtgrewe, A.T. Cockett, P.C. Peters // *J. Urol.* – 1989. – Vol. 141. – Issue 2. – P. 243–247.
- [38] Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia / F. Montorsi, R. Naspro, A. Salonia, et al. // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 172. – Issue 5. – Pt 1. – P. 1926–1929.
- [39] Randomized comparison of transurethral resection and holmium: YAG laser vaporization for symptomatic benign prostatic hyperplasia / N. Mottet, M. Anidjar, O. Bourdon, et al. // *J. Endourol.* – 1999. – Vol. 13. – P. 127.
- [40] Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates > 70 g: 24-month follow-up / R. Naspro, N. Suardi, A. Salonia, et al. // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 50. – Issue 3. – P. 563–568.

- [41] Pedrasa R. Holmium laser enucleation of the prostate in critically ill patients with technique modification / R. Pedrasa, A. Samadi, M. Eshghi // *J. Endourol.* – 2004. – Vol. 18. – Issue 8. – P. 795–798.
- [42] Holmium laser enucleation of the prostate for men with urinary retention / M.D. Peterson, B.R. Matlaga, S.C. Kim, et al. // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 174. – Issue 3. – P. 998–1001.
- [43] Urodynamics after TURP and HoLEP in urodynamically obstructed patients: are there any differences at 1 year of follow-up? / L. Rigatti, R. Naspro, A. Salonia, et al. // *Urology.* – 2006. – Vol. 67. – Issue 6. – P. 1193–1198.
- [44] Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: an inpatient cost analysis / A. Salonia, N. Suardi, R. Naspro, et al. // *Urology.* – 2006. – Vol. 68. – Issue 2. – P. 302–306.
- [45] A comparative study of laser ablation of prostate and transurethral electroresection for benign prostatic hyperplasia: results of a 6-months follow-up / F. Sengor, O. Kose, E. Yucebas, et al. // *Br. J. Urol.* – 1996. – Vol. 78(3). – P. 398–400.
- [46] Simultaneous transurethral cystolithotripsy with holmium laser enucleation of the prostate: a prospective feasibility study and review of literature / H.N. Shah, S.S. Hegde, J.N. Shah, et al. // *BJU Int.* – 2007. – Vol. 99. – Issue 3. – P. 595–600.
- [47] A randomized prospective study of laser ablation of the prostate versus transurethral resection of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia / W.B. Shingleton, F. Terrel, D.L. Renfro, et al. // *Urology.* – 1999. – Vol. 54. – Issue 6. – P. 1017–21.
- [48] Suvakovic N. A step towards day case prostatectomy / N. Suvakovic, J.R. Hindmarsh // *Br. J. Urol.* – 1996. – Vol. 77. – Issue 2. – P. 212–14.
- [49] A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams) / A.H. Tan, P.J. Gilling, K.M. Kennett, et al. // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170. – Issue 4. – Pt 1. – P. 1270–1274.
- [50] Contact laser prostatectomy compared to TURP in prostatic hyperplasia smaller than 40 ml. Six-month follow-up with complex urodynamic assessment / K. Tuhkanen, A. Heino, M. and Ala-Opas // *Scand J. Urol. Nephrol.* – 1999. – Vol. 33. – Issue 1. – P. 31–4.
- [51] Tuhkanen K. Hybrid laser treatment compared with transurethral resection of the prostate for symptomatic bladder outlet obstruction caused by a large benign prostate: a prospective, randomized trial with a 6-month follow-up / K. Tuhkanen, A. Heino, M. Alaopas // *BJU Int.* – 1999. – Vol. 84. – Issue 7. – P. 805–9.
- [52] Minimally invasive laser techniques for prostatectomy: a systematic review. The ASERNIP-S review group. Australian Safety and Efficacy Register of New International Procedures-Surgical / J. Wheelahan, N.A. Scott, R. Cartmill, et al. // *BJU Int.* – 2000. – Vol. 86. – P. 805–815.
- [53] A randomised trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: result at 2 years / L.C. Wilson, P.J. Gilling, A. Williams, et al. // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 50. – Issue 3. – P. 569–573.
- [54] Randomized trial of safety and efficacy of transurethral resection of the prostate using contact laser versus electrocautery / B.H. Zorn, J.J. Bauer, H.E. Ruiz, J.B. Thrasher // *Tech. Urol.* – 1999. – Vol. 5. – Issue 4. – P. 198–201.
- [55] Photoselective Vaporization of the Prostate: Long-Term Outcomes and Safety During 10 Years of Follow-Up / Journal of Endourology / Y. Yamada, J. Furusawa, Y. Sugimura, I. Kuromatsu // *Journal of Endourology.* – 2016. – Vol. 30. – №12.
- [56] Comparison of Safety, Efficacy and Cost Effectiveness of Photoselective Vaporization with Bipolar Vaporization of Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia / P. Rai, A. Srivastav, I.R. Dhayal, S. Singh // *Curr Urol.* – 2017. – Vol. 11. – Issue 2. – P. 103–109.
- [57] A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update / J.N. Cornu, S. Ahyai, A. Bachmann, et al. // *Eur Urol.* – 2015. – Vol. 67. – Issue 6. – P. 1066–1096.
- [4] Jones, C., Hill, J., & Chapple, C. (2010) Guideline Development Group. Management of lower urinary tract symptoms in men: summary of NICE guidelines. *BMJ*, 340, c2354. doi: 10.1136/bmj.c2354.
- [5] Hamann, M., Naumann, C. M., Seif, C., van der Horst, C., Junemann, K-P., & Braun, P. M. (2008) Functional outcome following photoselective vaporization of the prostate (PVP): urodynamic findings within 12 months follow-up. *Eur Urol.*, 54(4), 902–10. doi: 10.1016/j.eururo.2008.05.003.
- [6] Oelke, M., Bachmann, A., Descaseaud, A., et al. (2011) Guidelines on the treatment of non-neurugenic male LUTS. European Association of Urology. Retrieved from http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_LUTS.pdf. Accessed October 16.
- [7] Ruszat, R., Seitz, M., Wyler, S. F., Abe, C., Rieken, M., Reich, O., et al. (2008) GreenLight laser vaporization of the prostate: single-center experience and long-term results after 500 procedures. *Eur Urol.*, 54(4), 893–901. doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.053.
- [8] Ruszat, R., Wyler, S., Forster, T., Reich, O., Stief, C. G., Gasser, T. C., et al. (2007) Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation. *Eur Urol.*, 51(4), 1031–8; discussion 1038–41. doi: 10.1016/j.eururo.2006.08.006.
- [9] Thandassamy, I. A., Chalasani, V., Bachmann, A., & Woo, H. H. (2012) Photoselective vaporization of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012. *Eur Urol.* 62(2), 315–23. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.051.
- [10] Teng, J., Zhang, D., Li, Y., Yin, L., Wang, K., Cui, X., & Xu, D. (2013) Photoselective vaporization of the prostate with the green light laser vs transurethral resection of the prostate for treating benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis. *BJU Int.*, 111(2), 312–23. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11395.x.
- [11] Vuichoud, C., & Loughlin, K. R. (2015) Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. *Can J Urol.*, 22(1), 1–6.
- [12] Woo, H., Reich, O., Bachmann, A., et al. (2008) Outcomes of GreenLight HPS 120-W laser therapy in specific patient populations: those in retention, on anticoagulants, and with larger prostates (≥80ml). *Eur Urol Suppl.*, 7, 378–383.
- [13] Ahyai, S. A., Lehrich, K., & Kuntz, R. M. (2007) Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: 3-year followup results of a randomized clinical trial. *Eur. Urol.*, 52, 1456–1463. doi: 10.1016/j.eururo.2007.04.053.
- [14] Alschibaja, M., May, F., Treiber, U., Paul, R., & Hartung, R. (2005) Transurethral resection for benign prostatic hyperplasia. Current developments. *Urologe A*, 44(5), 499–504. doi: 10.1007/s00120-005-0802-z.
- [15] Anson, K., Nawrocki, J., Buckley, J., Fowler, C., Kirby, R., Lawrence, W., et al. (1995) A multicenter, randomized, prospective study of endoscopic laser ablation versus transurethral resection of the prostate. *Urology*, 46(3), 305–10. doi: 10.1016/S0090-4295(99)80211-8.
- [16] Briganti, A., Naspro, R., Gallina, A., Salonia, A., Vavassori, I., Hurler, R., et al. (2006) Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. *J. Urol.*, 175(5), 1817–21. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00983-3.
- [17] Carter, A., Sells, H., Speakman, M., Ewings, P., MacDonagh, R., & O'Boyle, P. (1999) A prospective randomized controlled trial of hybrid laser treatment or transurethral resection of the prostate, with a 1-year follow-up. *BJU Int.*, 83(3), 254–9. doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00936.x.
- [18] Costello, A. J., Crowe, H. R., Jackson, T. & Street, A. (1995) A randomized single institution study comparing laser prostatectomy and transurethral resection of the prostate. *Ann Acad Med Singapore*, 24(5), 700–4.
- [19] Cowlers, R. S., 3rd Kabalin, J. N., Childs, S., Lepor, H., Dixon, C., Stein, B., & Zabbo, A. (1995) A prospective randomized comparison of transurethral resection to visual laser ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 46(2), 155–60.
- [20] Doll, H. A., Black, N. A., McPherson, K., Flood, A. B., Williams, G. B., & Smith, J. C. (1992) Mortality, morbidity and complications following transurethral resection of the prostate for benign prostatic hypertrophy. *J. Urol.*, 147(6), 1566–1573. doi: 10.1016/S0022-5347(17)37628-0.
- [21] El-Hakim, A., & Elhilali, M. M. (2002) Holmium laser enucleation of the prostate can be taught: the first learning experience. *BJU Int.*, 90(9), 863–869. doi: 10.1046/j.1464-410X.2002.03071.x.
- [22] Elzayat, E. A., Habib, E. I., & Elhilali, M. M. (2005) Holmium laser enucleation of prostate for patients in urinary retention. *Urology*, 66(4), 789–793. doi: 10.1016/j.urology.2005.04.049.
- [23] Elzayat, E. A., Habib, E., & Elhilali, M. (2006) Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or with bladder disorders. *J. Urol.*, 175(4), 1428–32. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00645-2.
- [24] Elzayat, E. A., & Elhilali, M. M. (2006) Laser treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *World J. Urol.*, 24(4), 410–417. doi: 10.1007/s00345-006-0063-5.

References

- [1] Bachmann, A., Ruszat, R., Wyler, S., Reich, O., Seifert, H. H., Müller, A., & Sulser, T. (2005) Photoselective vaporization of the prostate: the Basel experience after 108 procedures. *Eur Urol.*, 47(6), 798–804. doi: 10.1016/j.eururo.2005.02.003.
- [2] Capitan, C., Blazquez, C., Martin, M. D., Hernandez, V., dela Pena, E., & Liorente, C. (2011) GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Eur Urol.*, 60(4), 734–9. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.043.
- [3] Cornu, J.-N., Ahyai, S., Bachmann, A., de la Rosette, J., Gilling, P., Gratzke, C., et al. (2015) A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral proce-

- [25] Elzayat, E. A., & Elhilali, M. M. (2007) Minimally invasive treatment of benign prostatic hyperplasia: laser. *AUA Update Series.*, 26(27).
- [26] Gilling, P. J., Kennett, K., Das, A. K., Thompson, D., & Fraundorfer, M. R. (1989) Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) combined with transurethral tissue morcellation: an update on the early clinical experience. *J. Endourol.*, 12(5), 457–459. doi: 10.1089/end.1998.12.457.
- [27] Gilling, P. J., Mackey, M., Cresswell, M., Kennett, K., Kabalin, J. N., & Fraundorfer, M. R. (1999) Holmium laser versus transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial with 1-year followup. *J. Urol.*, 162(5), 1640–4.
- [28] Gujral, S. A., Abrams, P., Donovan, J. L., Neal, D. E., Brookes, S. T., Chacko, K. N., et al. (2000) prospective randomized trial comparing transurethral resection of prostate and laser therapy in men with chronic urinary retention: the CLaSP study. *J. Urol.*, 164(1), 65–70. doi: 10.1016/S0022-5347(05)67449-6.
- [29] Gupta, N., Sivaramakrishna, Kumar, R., Dogra, P. N., & Seth, A. (2006) Comparison of standart transurethral resection, transurethral vapour resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of > 40g. *BJU Int.*, 97(1), 85–9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.05862.x.
- [30] Kabalin, J. N., Gill, H. S., Bite, G., & Wolfe, V. (1995) Comparative study of laser versus electrocautery prostatic resection: 18-month follow-up with complex urodynamic assessment. *J. Urol.*, 153(1), 94–7, discussion 97–8.
- [31] Keoghane, S. R., Lawrence, K. C., Gray, A. M., Doll, H. A., Hancock, A. M., Turner, K., et al. (2000) A double-blind randomized controlled trial and economic evaluation of transurethral resection vs contact laser vaporization for benign prostatic enlargement: a 3-year follow-up. *BJU Int.*, 85(1), 74–78. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00407.x.
- [32] Kim, S. C., Timmuth, W. W., Kuo, R. L., Paterson, R. F., & Lingeman, J. E. (2004) Simultaneous holmium laser enucleation of prostate and upper-tract endourologic stone procedures. *J. Endourol.*, 18(10), 971–975. doi: 10.1089/end.2004.18.971.
- [33] Kuntz, R. M. (2007) Laser treatment of benign prostatic hyperplasia. *World J. Urol.*, 25(3), 241–247. doi: 10.1007/s00345-007-0170-y.
- [34] Kuntz, R. M., Ahayi, S., Lehigh, K., & Fayad, A. (2004) Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients. *J. Urol.*, 172(3), 1012–1016. doi: 10.1097/01.ju.0000136218.11998.9e.
- [35] Kuntz, R. M., & Lehigh, K. (2002) Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm: a randomized prospective trial of 120 patients. *J. Urol.*, 168(4 Pt 1), 1465–9. doi: 10.1097/01.ju.0000027901.47718.fc.
- [36] Madersbacher, S., & Marberger, M. (1999) Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int.*, 83(3), 227–30.
- [37] Mebust, W. K., Holtgrewe, H. L., Cockett, A. T., & Peters, P. C. (1989) Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3 885 patients. *J. Urol.*, 141(2), 243–7. doi: 10.1016/S0022-5347(17)40732-4.
- [38] Montorsi, F., Naspro, R., Salonia, A., Suardi, N., Briganti, A., Zanon, M., et al. (2004) Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, 172(5 Pt 1), 1926–9. doi: 10.1097/01.ju.0000140501.68841.a1.
- [39] Mottet, N., Anidjar, M., Bourdon, O., Louis, J. F., Teillac, P., Costa, P., & Le, D. (1999) Randomized comparison of transurethral resection and holmium: YAG laser vaporization for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J. Endourol.*, 13(2), 127–30. doi: 10.1089/end.1999.13.127.
- [40] Naspro, R., Suardi, N., Salonia, A., Scattoni, V., Guazzoni, G., Colombo, R., et al. (2006) Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates > 70g: 24-month follow-up. *Eur. Urol.*, 50(3), 563–8. doi: 10.1016/j.eururo.2006.04.003.
- [41] Pedrasa, R., Samadi, A., & Eshghi, M. (2004) Holmium laser enucleation of the prostate in critically ill patients with technique modification. *J. Endourol.*, 18(8), 795–798. doi: 10.1089/end.2004.18.795.
- [42] Peterson, M. D., Matlaga, B. R., Kim, S. C., Kuo, R. L., Soergel, T. M., Watkins, S. L., & Lingeman, J. E. (2005) Holmium laser enucleation of the prostate for men with urinary retention. *J. Urol.*, 174(3), 998–1001. doi: 10.1097/01.ju.0000170230.26743.e4.
- [43] Rigatti, L., Naspro, R., Salonia, A., Centemero, A., Ghezzi, M., Guazzoni, G., et al. (2006) Urodynamics after TURP and HoLEP in urodynamically obstructed patients: are there any differences at 1 year of follow-up. *Urology*, 67(6), 1193–8. doi: 10.1016/j.urology.2005.12.036.
- [44] Salonia, A., Suardi, N., Naspro, R., Mazzocchi, B., Zanni, G., Gallina, A., et al. (2006) Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: an inpatient cost analysis. *Urology*, 68(2), 302–306. doi: 10.1016/j.urology.2006.02.007.
- [45] Sengor, F., Kose, O., Yucebas, E., Beysel, M., Erdogan, K., & Narter, F. (1996) A comparative study of laser ablation of prostate and transurethral electroresection for benign prostatic hyperplasia: results of a 6-months follow-up. *Br. J. Urol.*, 78(3), 398–400.
- [46] Shah, H. N., Hegde, S. S., Shah, J. N., Mahajan, A. P., & Bansal, M. B. (2007) Simultaneous transurethral cystolithotripsy with holmium laser enucleation of the prostate: a prospective feasibility study and review of literature. *BJU Int.*, 99(3), 595–600. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06570.x.
- [47] Shingleton, W. B., Terrel, F., Renfro, D. L., Kolski, J. M., & Fowler, J. E. (1999) A randomized prospective study of laser ablation of the prostate versus transurethral resection of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 54(6), 1017–21. doi: 10.1016/S0090-4295(99)00319-2.
- [48] Suvakovic, N., & Hindmarsh, J. R. (1996) A step towards day case prostatectomy. *Br. J. Urol.*, 77(2), 212–4. doi: 10.1046/j.1464-410X.1996.08859.x.
- [49] Tan, A. H., Gilling, P. J., Kennett, K. M., Frampton, C., Westenberg, A. M., & Fraundorfer, M. R. (2003) A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *J. Urol.*, 170(4 Pt 1), 1270–4. doi: 10.1097/01.ju.0000086948.55973.00.
- [50] Tuhkanen, K., Heino, A., & Ala-Opas, M. (1999) Contact laser prostatectomy compared to TURP in prostatic hyperplasia smaller than 40 ml. Six-month follow-up with complex urodynamic assessment. *Scand J. Urol. Nephrol.*, 33(1), 31–4.
- [51] Tuhkanen, K., Heino, A., & Alaopas, M. (1999) Hybrid laser treatment compared with transurethral resection of the prostate for symptomatic bladder outlet obstruction caused by a large benign prostate: a prospective, randomized trial with a 6-month follow-up. *BJU Int.*, 84(7), 805–9.
- [52] Wheelahan, J., Scott, N. A., Cartmill, R., Marshall, V., Morton, R. P., Nacey, J., et al. (2000) Minimally invasive laser techniques for prostatectomy: a systematic review. The ASERNIP-S review group. Australian Safety and Efficacy Register of New International Procedures-Surgical. *BJU Int.*, 86, 805–815.
- [53] Wilson, L. C., Gilling, P. J., Williams, A., Kennett, K. M., Frampton, C. M., Westenberg, A. M., & Fraundorfer, M. R. (2006) A randomised trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: result at 2 years. *Eur. Urol.*, 50(3), 569–573. doi: 10.1016/j.eururo.2006.04.002.
- [54] Zorn, B. H., Bauer, J. J., Ruiz, H. E., & Thrasher, J. B. (1999) Randomized trial of safety and efficacy of transurethral resection of the prostate using contact laser versus electrocautery. *Tech. Urol.*, 5(4), 198–201.
- [55] Yamada, Y., Furusawa, J., Sugimura, Y., & Kuromatsu, I. (2016) Photoselective Vaporization of the Prostate: Long-Term Outcomes and Safety During 10 Years of Follow-Up. *Journal of Endourology*, 30(12), doi: 10.1089/end.2016.0522.
- [56] Rai, P., Srivastava, A., Dhayal, I. R., & Singh, S. (2017) Priyanka Raia. Comparison of Safety, Efficacy and Cost Effectiveness of Photoselective Vaporization with Bipolar Vaporization of Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia. *Curr Urol.*, 11(2), 103–109. doi: 10.1159/000447202.
- [57] Cornu, J. N., Ahayi, S., Bachmann, A., de la Rosette, J., Gilling, P., Gratzke, C., et al. (2015) A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *Eur Urol.*, 67(6), 1066–1096. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.017.

Особливості перебігу туберкульозу в дітей, які не щеплені вакциною БЦЖ

О. М. Разнатовська¹, Ю. В. Мирончук¹, О. А. Пушнова², Л. І. Чернишова²,
Т. І. Шелестіна², В. В. Безденежний²

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради, Україна

Як свідчать дані ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», в Запорізькій області з 2014 р. визначається зростання показника захворюваності на туберкульоз серед дітей віком 0–17 років включно: 2014 р. – 12,1 на 100 тис., 2015 р. – 16,4 на 100 тис., 2016 р. – 24,9 на 100 тис. населення такого віку. У 2016 р. цей показник перевищив національний у 2,3 раза (10,5 проти 24,9). За даними В. П. Косторміної, профілактична активність вакцини БЦЖ становить 70–85 %, проведення якісної вакцинації БЦЖ зменшує захворюваність на туберкульоз до 10 разів, а інфікованість – у 1,5–3,0 раза.

Мета роботи – привернути увагу не тільки лікарів-педіатрів, але і батьків до проблеми розвитку тяжких форм туберкульозу в дітей, які не щеплені вакциною БЦЖ.

Наведено власне спостереження клінічного випадку розвитку тяжкої форми туберкульозу в дитини, яка не щеплена вакциною БЦЖ і періодично перебуває на стаціонарному лікуванні в дитячому відділенні клінічної бази кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ в КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР. В дитини, яка не щеплена вакциною БЦЖ, із сімейного контакту з хворим на мультирезистентний туберкульоз легень через 2,5 року від народження також розвинувся мультирезистентний туберкульоз легень, поєднаний зі специфічним деструктивним спондилітом. Відсутність у дитини протитуберкульозного імунітету спричинила швидкий прогресуючий розвиток ураження хребта та легень, що швидко ускладнюється неспецифічною патологією.

Висновки. Рання своєчасна діагностика, призначення правильного лікування та наполегливість лікарів дали змогу досягти позитивних результатів, а реабілітація ще триває. Необхідно акцентувати увагу на важливості щеплення вакциною БЦЖ.

Ключові слова:
туберкульоз, діти,
вакцина БЦЖ.

Запорізький
медичний
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 4(109). –
С. 593–602

DOI:
10.14739/2310-1210.
2018.4.135754

E-mail:
raznatovskaya@
gmail.com

Особенности течения туберкулеза у детей, не привитых вакциной БЦЖ

Е. Н. Разнатовская, Ю. В. Мирончук, О. А. Пушнова, Л. И. Чернышева, Т. И. Шелестина, В. В. Безденежный

Как свидетельствуют данные ГУ «Центр общественного здоровья Министерства здравоохранения Украины», в Запорожской области с 2014 г. отмечен рост показателя заболеваемости туберкулезом среди детей 0–17 лет включительно: 2014 г. – 12,1 на 100 тыс., 2015 г. – 16,4 на 100 тыс., 2016 г. – 24,9 на 100 тыс. населения данного возраста. В 2016 г. этот показатель превысил национальный в 2,3 раза (10,5 против 24,9). По данным В. П. Косторминой, профилактическая активность вакцины составляет 70–85 %, проведение качественной вакцинации БЦЖ уменьшает заболеваемость туберкулезом в 10 раз, а инфицированность – в 1,5–3,0 раза.

Цель работы – привлечь внимание не только врачей-педиатров, но и родителей к проблеме развития тяжелых форм туберкулеза у детей, не привитых вакциной БЦЖ.

Представлено собственное наблюдение клинического случая развития тяжелой формы туберкулеза у ребенка, не привитого вакциной БЦЖ, который периодически находится на стационарном лечении в детском отделении клинической базы кафедры фтизиатрии и пульмонологии ЗГМУ в КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер» ЗОС. У ребенка, не привитого вакциной БЦЖ, из семейного контакта с больным мультирезистентным туберкулезом легких через 2,5 года от рождения также развился мультирезистентный туберкулез легких в сочетании со специфическим деструктивным спондилитом. Отсутствие у ребенка противотуберкулезного иммунитета привело к быстрому прогрессирующему развитию поражения позвоночника и легких, которое быстро осложняется неспецифической патологией.

Выводы. Ранняя своевременная диагностика, назначение правильного лечения и настойчивость врачей позволили достичь положительных результатов, а реабилитация продолжается. Необходимо акцентировать внимание на важности прививки вакциной БЦЖ.

Ключевые слова:
туберкулез, дети,
вакцина БЦЖ.

Запорожский
медицинский
журнал. – 2018. –
Т. 20, № 4(109). –
С. 593–602

Features of tuberculosis course in BCG unvaccinated children

O. M. Raznatovska, Yu. V. Myronchuk, O. O. Pushnova, L. I. Chernyshova, T. I. Shelestina, V. V. Bezdenezhnyi

According to the data from the State Institution "Public Health Center" of the Ministry of Healthcare of Ukraine in Zaporizhzhia region the incidence of tuberculosis among children aged 0–17 years has been on the rise since 2014, in particular: in 2014 – 12.1 per 100 thousand of the population, in 2015 – 16.4 per 100 thousand of the population and in 2016 – 24.9 per 100 thousand of the population. At the same time, in 2016 this rate exceeded the national level by 2.3 times (10.5 compared to 24.9). According to the Professor V. P. Kostorminova, the prophylactic activity of the BCG vaccine is 70–85 %; the quality BCG vaccination reduces the tuberculosis incidence by 10 times and infection by 1.5–3 times.

The purpose of the paper is to focus attention of pediatricians and parents on the problem of tuberculosis severe forms development in BCG unvaccinated children.

Key words:
tuberculosis,
children, BCG
vaccine.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (4), 593–602

The article covers the clinical case of tuberculosis severe form development in a BCG unvaccinated child who is periodically treated at the Pediatric Department of the Clinical Base of the Phthisiology and Pulmonology Department of ZSMU at the Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Clinical Antituberculosis Dispensary". The features of tuberculosis course in a BCG unvaccinated child has been found, namely that due to family contact with a patient suffering from multidrug-resistant tuberculosis child also developed a multidrug-resistant tuberculosis combined with a specific destructive spondylitis in 2.5 years after birth. Child's lack of antituberculosis immunity caused a rapid progressive lesion of the spine and lungs which was rapidly complicated by a nonspecific pathology.

Conclusions. Early diagnosis of this pathology, adequate treatment and sustained efforts of doctors have contributed to positive results, and rehabilitation is still ongoing. At the same time, we would like to emphasize the importance of BCG vaccination.

Як свідчать дані ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», у Запорізькій області з 2014 р. визначається зростання показника захворюваності на туберкульоз серед дітей віком 0–17 років включно: 2014 р. – 12,1 на 100 тис., 2015 р. – 16,4 на 100 тис., 2016 р. – 24,9 на 100 тис. населення такого віку [1]. В 2016 р. цей показник перевищив національний у 2,3 раза (10,5 проти 24,9). У такій несприятливій ситуації нині, на жаль, є достатня кількість як медиків, такі батьків, які є противниками щеплення вакцинами, зокрема і БЦЖ. За даними В. П. Косторміної (2015) [2], профілактична активність вакцини БЦЖ становить 70–85 %, проведення якісної вакцинації БЦЖ зменшує захворюваність на туберкульоз до 10 разів, а інфікованість – у 1,5–3,0 раза.

Мета роботи

Привернути увагу не тільки лікарів-педіатрів, але і батьків до проблеми розвитку тяжких форм туберкульозу в дітей, які не щеплені вакциною БЦЖ.

Матеріали і методи дослідження

Наведено клінічний випадок розвитку тяжкої форми туберкульозу в дитини, яка не щеплена вакциною БЦЖ і періодично перебуває на стаціонарному лікуванні в дитячому відділенні клінічної бази кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ в КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР (ЗОПТКД).

Результати власних спостережень

Дитина І., 2,5 року. З анамнезу: дитина народилася від третіх пологів матері в термін 8 місяців із масою тіла 1500 г. Від народження протягом 3,5 тижня дитина пе-

ребувала у відділенні анестезії та інтенсивної терапії з діагнозом: внутрішньоутробна інфекція неясної етіології; пневмонія; перинатальне ураження центральної нервової системи, гострий період, тяжкий перебіг, синдром пригнічення; недоношеність II ступеня; алкогольна фетопатія; рання анемія недоношених I ступеня.

Дитина перебувала на штучному вигодовуванні. Враховуючи протипоказання, щеплення вакциною БЦЖ не проводили. До 2,5 року дитина розвивалася, не відстаючи від однолітків. У 2,5 року перестала ходити та сидіти, лише повзала за допомогою рук. У ділянці нижньо-грудного відділу хребта з'явилося утворення схоже на «нарост». Паралельно цьому в дитини була діагностована двобічна пневмонія з вираженим бронхообструктивним синдромом, під час лікування якої в діагностичному відділенні КУ «Запорізька обласна дитяча клінічна лікарня» ЗОР хлопчик був дообстежений і направлений на консультацію до фтизіатра.

У ЗОПТКД дитина дообстежена: реакція Манту позитивна (папула 12 мм), рентгенологічно визначили зміни в легенях (рис. 1) і хребті (рис. 2).

Консультований фтизіоортопедом. Стан дитини важкий. Положення в ліжку вимушене – тільки на спині. Шкірні покриви бліді, акроціаноз. Дитина адинамічна, зниженого харчування. Під час огляду спини привертає увагу наявність тупокутового кіфозу на верхньо-грудному рівні та гострокутового кіфозу великих розмірів на рівні грудо-поперекового переходу хребта. Обстеження гібусів помірно болісне. Нижні кінцівки нерухомі, еквінусне положення стоп. Зі слів матері, періодично виникають судомні скорочення м'язів нижніх кінцівок.

Консультований невропатологом. Діагностовано нижній парапарез, затримку психо-мовленнєвого розвитку.

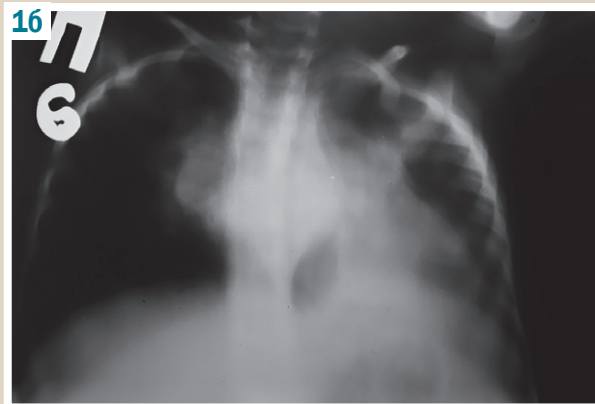
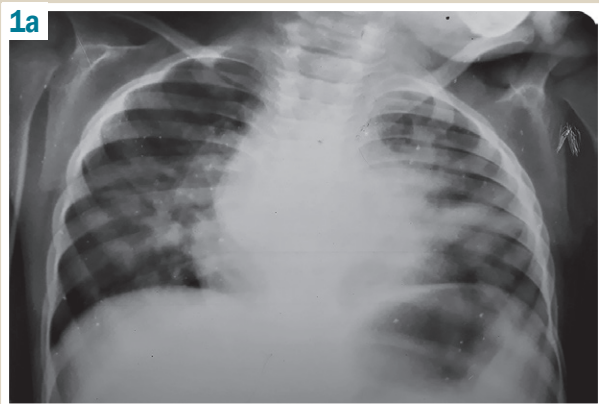


Рис. 1. Рентгенологічне обстеження легень при надходженні в стаціонар: а – оглядова рентгенограма; б – томограма: в обох легенях вогнищево-фокусна інфільтрація однорідної структури, корені розширені, не структурні з нечітким зовнішнім контуром унаслідок гіперплазованих лімфатичних вузлів.

Мікобактерії туберкульозу (МБТ) в аспіраті з бронхів молекулярно-генетичним (МГ) і бактеріоскопічними методами не виявили. Пізніше культурально (К) отримали негативний результат.

На електрокардіограмі (ЕКГ) визначили синусову тахікардію, ознаки перевантаження правого передсердя та лівого шлуночка, дифузні порушення процесів реполяризації.

Тести на ВІЛ, гепатит негативні.

Консультований окулістом. Діагностовано часткову атрофію зорових нервів, рекомендовано в антимікобактеріальну терапію (АМБТ) не включати етамбутол (Е).

З анамнезу життя встановили, що біологічний батько дитини прибув із місць позбавлення волі, але дані про його обстеження відсутні. У матері дитини не було даних про туберкульоз. Дитина госпіталізована в дитяче відділення ЗОПТКД із діагнозом: уперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ), позалегеновий туберкульоз (ПЗТБ) поширений спондиліт, деструкція +,

МБТ 0, К 0; первинний туберкульозний комплекс лівої легені, деструкція -, МБТ -, МГ -, К 0, категорія 1; нижній парапарез, затримка психо-мовленнєвого розвитку; післяінфекційна кардіопатія. Лікування призначили згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз» [3], гіпсове ліжечко, патогенетична та симптоматична терапії.

Через 2 місяці лікування стан дитини різко погіршився, з'явився інтоксикаційний синдром. Виконали рентгенологічне обстеження (рис. 3). Діагностували негативну рентгенологічну динаміку внаслідок наростання інфільтрації та появи деструкції.

На цей час стало відомо, що в дитини є сімейний туберкульозний контакт: батько дитини перебуває на стаціонарному лікуванні в протитуберкульозному диспансері в Запорізькій області з бактеріовиділенням та наявністю резистентності МБТ до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) І ряду: ізоніазиду (Н), рифампіцину (R), стрептоміцину (S) та піразинаміду (Z).

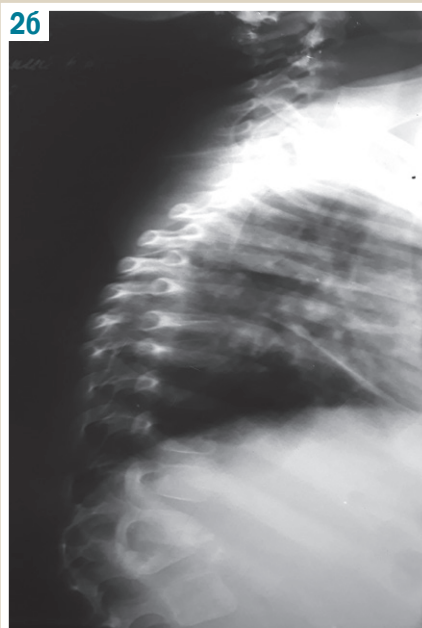
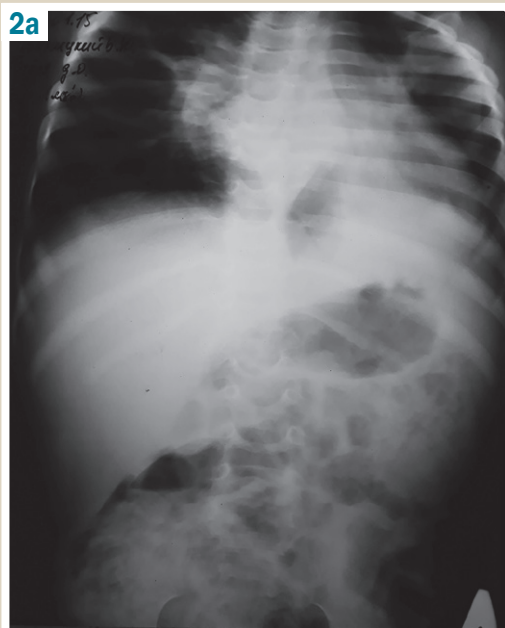


Рис. 2. Рентгенологічне обстеження грудо-поперекового відділу хребта при надходженні в стаціонар:

а – пряма оглядова рентгенограма;

б – бокова рентгенограма: на рівні Th5-Th7 і Th12-L1 – значне руйнування тіл Th5, Th7, L1 з клиноподібною деформацією, руйнуванням міжхребцевих дисків і замикальних пластинок суміжних хребців, деформація хребетного стовпа з формуванням грудного кіфозу та посиленням поперекового лордозу.

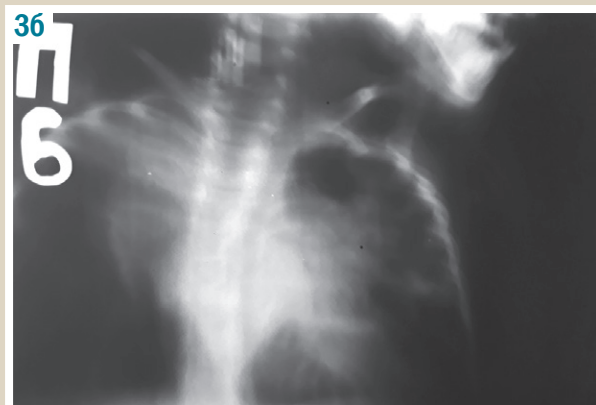
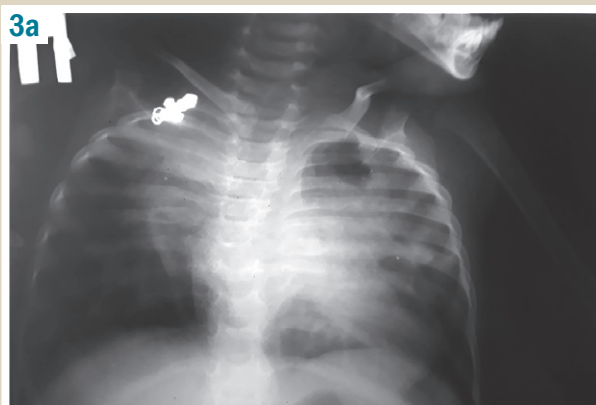


Рис. 3. Рентгенологічне обстеження легень через 2 місяці лікування: **а** – оглядова рентгенограма; **б** – томограма: на всіх легенових полях, більше зліва, вогнищево-фокусна інфільтрація з деструкцією до $0,8 \times 0,5$ см у S6 лівої легені, корені розширені, неструктурні внаслідок гіперплазованих внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.



Рис. 4. Паравертебральный наплевный абсцес.

На підставі цих даних дитині встановили діагноз: ризик мультирезистентного туберкульозу (РМРТБ) ПЗТБ поширений спондиліт, деструкція +, МБТ 0, К 0; первинний туберкульозний комплекс лівої легені, деструкція +, МБТ -, МГ -, К -, категорія 4; нижній парапарез, затримка психо-мовленнєвого розвитку. Лікування призначили згідно з даними тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) батька та УКПМД «Туберкульоз» [3].

Через три місяці лікування, враховуючи припухлість м'яких тканин на спині на рівні 11 ребра зліва, консультований фтизіоортопедом. Під час огляду спини виявили припухлість м'яких тканин м'якоеластичної консистенції в ділянці 11 ребра зліва, розміром 3 × 3 см з ознаками флюктуації, шкірні покриви не змінені. Пальпація утворення болісна. Діагностували паравертебральний

наплевний абсцес як ускладнення спондиліту (рис. 4). Призначена пункція з лабораторним дослідженням пунктату. Під час пункції отримали 5 мл рідкого вершковоподібного гною.

Через 5 місяців лікування отримали позитивний результат культурального дослідження пунктату наплевного абсцесу на наявність МБТ. Визначили резистентність МБТ до антимікобактеріальних препаратів (АМБТ) I ряду: HRES. Рентгенологічно в хребті (рис. 5) і легенях спостерігали слабку позитивну динаміку (рис. 6).

Консультований фтизіоортопедом. Дитина активна, шкірні покриви звичайного кольору. Під час огляду спини привертають увагу посилення грудного кіфозу на рівні грудо-поперекового відділу хребта й наявність пролежня розміром 0,5 × 0,5 см. Нижні кінцівки активні, м'язовий тонус дещо знижений. Фізіологічні випорожнення відновились. У D5-D7 хребта деструктивний процес зупинений, прогресування не відзначається, а на рівні грудо-поперекового переходу відбувається часткове відновлення L2. Частково відновилася функція спинного мозку. Рентгенологічно патологічний кіфоз на середньо-грудному рівні майже ліквідований, на грудо-поперековому рівні значущо зменшився. Прогресування деструктивних процесів у тілах хребців зупинене. Рекомендовано продовжити іммобілізацію за допомогою гіпсового ліжечка.

На підставі даних дитині встановили діагноз: мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) ПЗТБ поширений спондиліт, деструкція +, МБТ +, К + резистентність I (HRES), резистентність II (-); первинний туберкульозний комплекс лівої легені, деструкція +, МБТ -, МГ -, К -, категорія 4. Проведена відповідна корекція режиму АМБТ згідно з даними ТМЧ та УКПМД «Туберкульоз» [3].

Протягом 4 місяців дитині періодично виконували пункцію наплевного абсцесу з видаленням від 3 мл до 5 мл рідкого вершковоподібного гною.

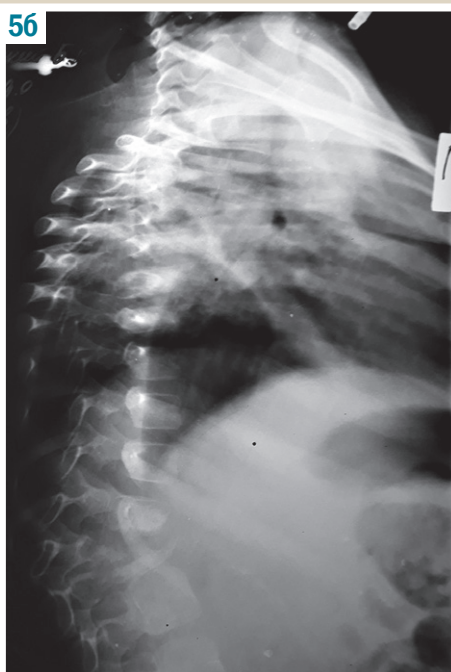


Рис. 5. Рентгенологічне обстеження грудо-поперекового відділу хребта через 5 місяців лікування:

а – пряма рентгенограма;

б – бокова рентгенограма: повне руйнування тіла L1, руйнування замикаючої пластини D12 із формуванням у цьому сегменті кіфозу, часткове руйнування тіл D5-D7 зі зменшенням кіфозу в цих сегментах, на цьому рівні тінь паравертебрального наплевного абсцесу.

Через 5 місяців від його появи здійснена абсцесотомія параспінального абсцесу зліва. Над пухлиноподібним утворенням по ходу 12 ребра зліва зробили розріз шкіри, підшкірної клітковини завдовжки 5 см до капсули абсцесу, яку розкрили по ходу післяопераційного рубця. В рану виділилося під тиском до 200 мл густого казеозного гною. Порожнину абсцесу промили розчином фурациліну, в порожнину ввели марлевий випускник. Наклали асептичну пов'язку.

Через 7 місяців лікування рентгенологічно в легенях не було динаміки (рис. 7).

Через 9 місяців лікування рентгенологічно як у легенях, так і в хребті визначили позитивну динаміку (рис. 8).

Консультований фтизіоортопедом. Дитина продовжує дотримуватися спокою в гіпсовому ліжечку. Під час огляду спини визначено зменшення кіфозу на нижньогрудному рівні, який став тупокутовим. Пролежень на вершині кіфозу загоївся. Післяопераційний рубець в ділянці 12 ребра зліва спокійний, без ознак запалення та інфільтрату. Рекомендовано продовжити комплексне лікування та консультація невропатолога.

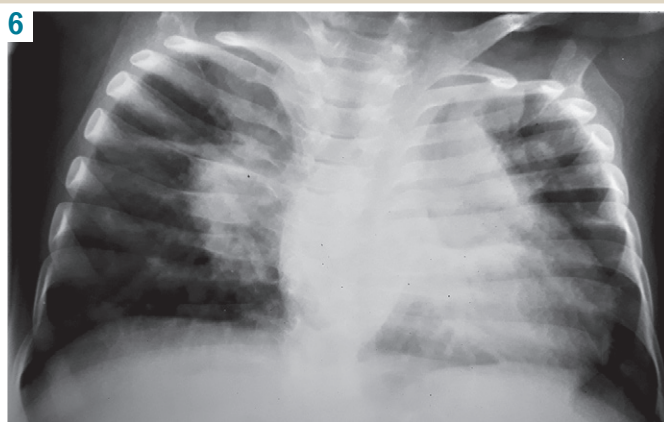


Рис. 6. Рентгенологічне обстеження легень через 5 місяців лікування (пряма рентгенограма): зліва у верхній частці зберігається інфільтрація, в одному з дрібних фокусів у S6 лівої легені зберігається деструкція 0,8 x 0,5 см. Праворуч – покращення повітряності верхівкового сегмента верхньої частки. Корені легень (більше справа) різко розширені, малоструктурні внаслідок збільшених лімфатичних вузлів.



Рис. 7. Рентгенологічне обстеження легень через 7 місяців лікування: **а** – пряма рентгенограма; **б** – томограма: зліва у верхній частці – інфільтрація з дрібним фокусом деструкції, що зливається з голівкою кореня; корені легень розширені, неструктурні внаслідок збільшених лімфатичних вузлів.

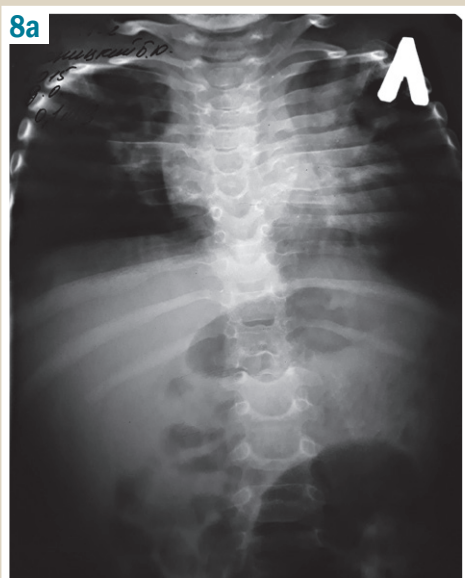


Рис. 8. Рентгенологічне обстеження через 9 місяців лікування:

а – пряма рентгенограма легень – часткове розсмоктування інфільтрації у верхній частці зліва, дрібні ділянки деструкції зберігаються, внутрішньогрудні лімфатичні вузли зменшуються;

б – бокова рентгенограма хребта – майже повне руйнування тіла L1 і часткове D12 із руйнуванням міжхребцевих дисків, у динаміці тіла хребців зближуються, кісткова структура їх ущільнюється, на рівні D5-D7 тіла хребців ущільнюються, кіфоз частково зменшився.



Рис. 9. Рентгенологічне обстеження грудо-поперекового відділу хребта через 1 рік лікування (бокова рентгенограма): часткове руйнування тіла D12 і повне руйнування тіла L1 з їх зближенням, часткове руйнування тіл D5-D7 зі зменшенням грудного кифозу.



Рис. 10. Рентгенологічне обстеження легень: посилення та збагачення легеневого малюнка, у верхній частині зліва зберігається інфільтрація, на цьому тлі в середньому легеневому полі з'явилися «свіжі» ділянки інфільтрації.

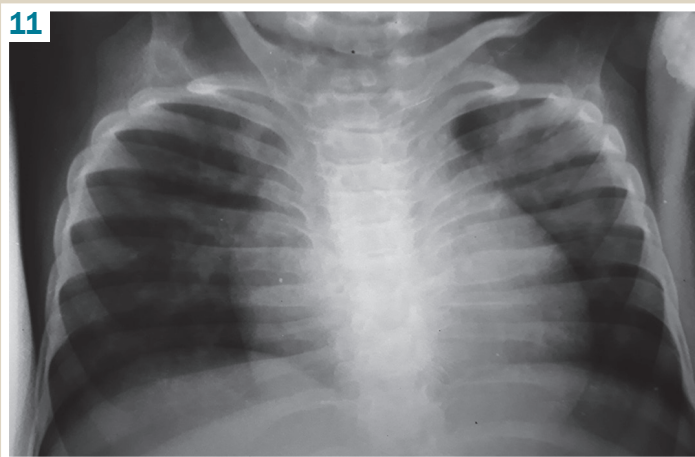


Рис. 11. Рентгенологічне обстеження легень через 2 тижні після призначення НАБТ: інфільтрація в лівій легені частково розсмоктується, поліпшилась пневмотизація справа.



Рис. 12. Рентгенологічне обстеження хребта: часткове руйнування тіла D12 і повне руйнування тіла L1 з їх зближенням, формуванням патологічного кифозу. Рентгенологічна картина без суттєвої динаміки.

Консультація невропатолога: туберкульозний спондиліт, нижній парепарез, гідроцефалія у стадії компенсації, затримка мовленнєвого розвитку.

Протягом усього курсу АМБТ (9 місяців) дитина перебувала під постійним наглядом не тільки дитячих фтизіатрів, але й фтизіоортопеда, невропатолога, окуліста та консультантів кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ. За необхідності на тлі АМБТ проводили корекцію лікування патогенетичними та симптоматичними засобами.

З позитивною динамікою дитина виписана зі стаціонара через 10 місяців, отримавши інтенсивну фазу АМБТ за категорією 4, з рекомендацією переведення в

підтримувальну фазу (ПФ) АМБТ.

У 3,5 року (через 2 місяці ПФ АМБТ) дитина знову направлена у стаціонар ЗОПТКД, де оглянута фтизіоортопедом. Скарги відсутні, самопочуття задовільне. Дотримується стану спокою в гіпсовому ліжечку. Під час огляду спини: наявність рубців в ділянці гібсу грудо-поперекового переходу хребта (після пролежня) і в ділянці абсцесомії зліва на рівні вільного кінця 12 ребра. На верхньогрудному рівні, в ділянці остистих відростків (верхня локалізація спондиліту) – гіперемія шкіри. Нижні кінцівки активні. Рекомендовано рентгенологічний контроль хребта (рис. 9).

Консультація фтизіоортопеда. За результатами контрольного рентгенологічного обстеження визначили позитивну динаміку: зменшення остеопору в D5-D7 і D12-L2, наростання остеосклерозу, особливо добре видно на рівні грудо-поперекового переходу із загоєнням дрібних вогнищ деструкції в тілах хребців і блокуванням залишків тіл D12-L2, зменшення кута кіфозу. Рекомендовано продовжити комплексне лікування.

Через 3 місяці ПФ АМБТ у дитини з'явилося дихання зі свистом, підвищення температури не було, в аналізі крові – виражені запальні зміни. Тому для виключення діагнозу «пневмонія» виконали рентгенологічне обстеження легень, виявлена негативна динаміка (рис. 10).

Хлопчик консультований пульмонологом. У дитини в анамнезі рецидиви бронхообструктивного синдрому (5 епізодів). Встановили діагноз: гострий обструктивний бронхіт, дихальна недостатність II ступеня. Рекомендовано дослідити IgE, ревмопроби. Призначено лікування: неспецифічна антибактеріальна терапія (НАБТ), бронходилататор.

Дослідження рівня IgE відхилення від норми не показали.

Через 2 тижні після призначення НАБТ здійснили рентгенологічний контроль і встановили позитивну динаміку (рис. 11).

У цей час дитина консультована невропатологом. Стан із позитивною динамікою. Дитина намагається сидати, повзає. У неврологічному статусі гострої вогнищової симптоматики немає. Діагноз: туберкульозний спондиліт, нижній легкий парепарез, гідроцефалія у стадії компенсації.

Консультація фтизіоортопеда через 4 місяці ПФ АМБТ. Скарги відсутні. Дотримується стану спокою в гіпсовому ліжечку. Післяопераційні рубці та рубці після пролежнів спокійні. Гіпсове ліжечко ціле. Дитина активна. АМБТ отримує за схемою 4 категорії, переносить задовільно. Рекомендовано стежити за фіксацією дитини в ліжечку та провести рентгенологічний контроль (рис. 12).

Консультація фтизіоортопеда. На спондилограмі – позитивна динаміка зруйнованих тіл хребців D2-L2 з тенденцією до блокування. Тіла хребців ущільнилися, склерозуються. Кіфотична деформація зменшилася.

Консультація фтизіоортопеда через 5 місяців ПФ АМБТ. Скарги відсутні. Локально: дотримується спокій у гіпсовому ліжечку. Під час огляду спини привертає увагу кіфотична деформація нижніх відділів хребта з рубцем на висоті кіфозу (слід пролежня). Післяопераційний рубець у ділянці лівого підребер'я по середньопатковій лінії (після абсцесотомії) спокійний. Нижні кінцівки активні, м'язовий тонус знижений. Рекомендовано продовжити на тлі АМБТ спокій у гіпсовому ліжечку із застосуванням реклинації гібусу, масаж м'язів ніг із розробкою суглобів.

Консультація фтизіоортопеда через 6 місяців ПФ АМБТ. У дитини під час огляду спини привертає увагу кіфотична деформація (тупокутовий кіфоз) грудного відділу хребта. На вершині кіфозу рубець після перенесеного пролежня. В ділянці 12 ребра зліва рубець після абсцесотомії завдовжки 5 см. Обстеження хребта безболісне. Нижні кінцівки активні, тазових порушень немає. Рекомендовано продовжити на тлі АМБТ перебування в гіпсовому ліжечку. Провести реклинацію кіфозу

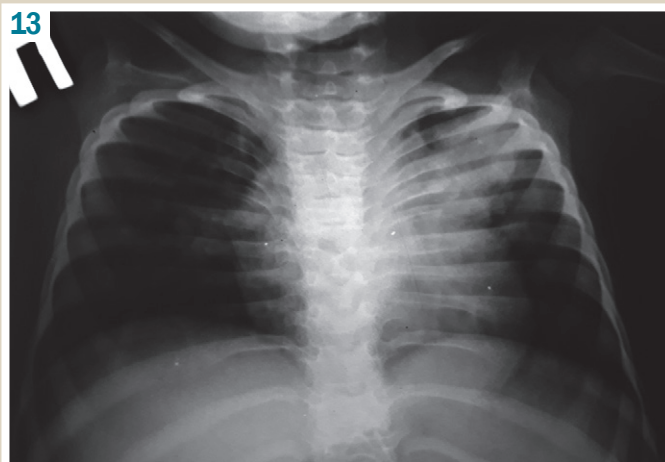


Рис. 13. Рентгенологічне обстеження легень через 7 місяців ПФ АМБТ: збільшення зони масивного затемнення у верхній частці лівої легені.

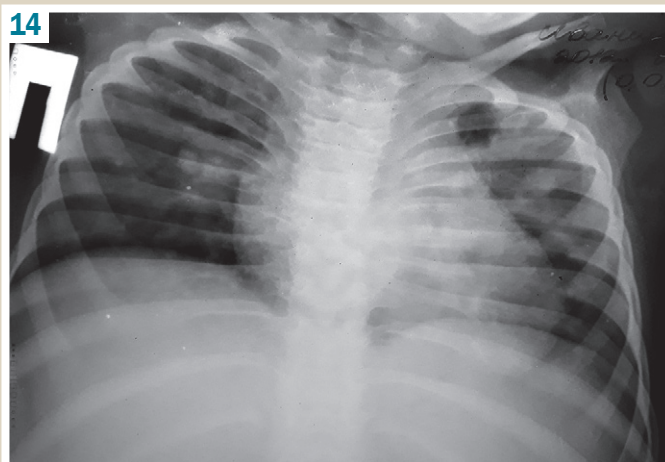


Рис. 14. Рентгенологічне обстеження легень через 2 тижні курсу НАБТ: у верхній частині лівої легені інфільтрація частково розсмокталась, структура лівого кореня покращилась, у правому корені – звапнені внутрішньогрудинні лімфатичні вузли.

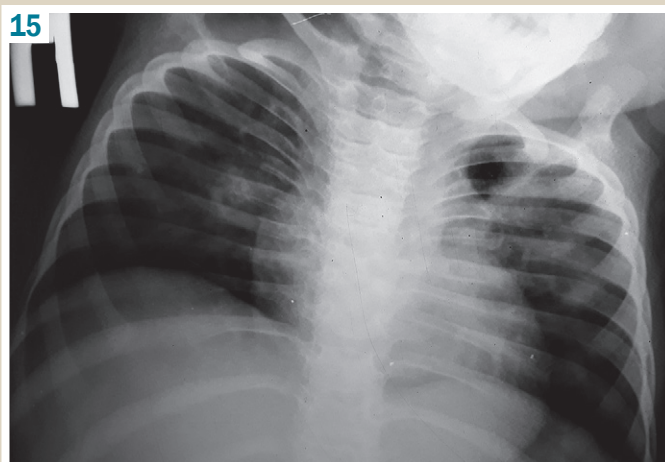


Рис. 15. Рентгенологічне обстеження легень через 8 місяців ПФ АМБТ: зліва у верхній частці легень – зменшення розмірів зони зниження пневматизації, поліпшення структурності лівого кореня.

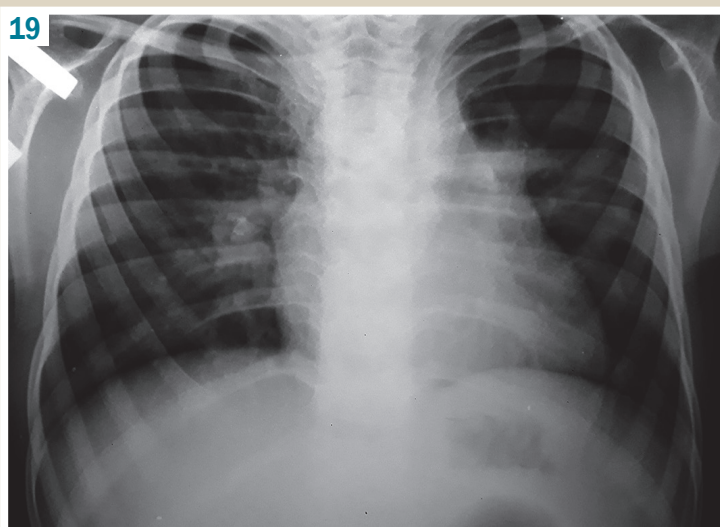
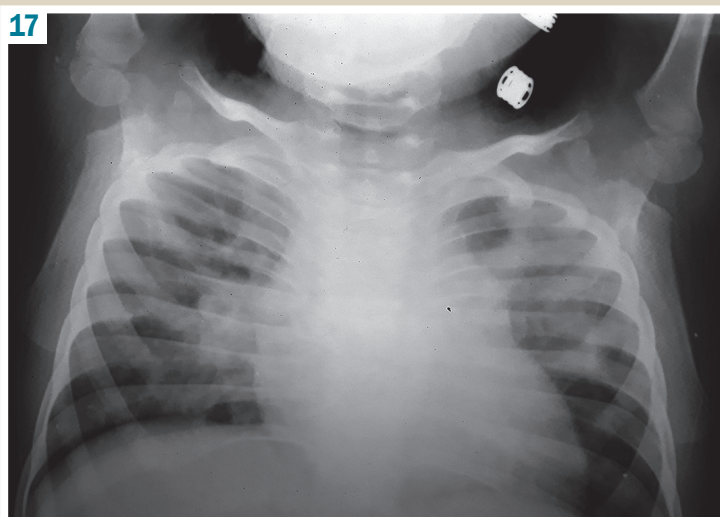


Рис. 16. Рентгенологічне обстеження хребта через 8 місяців ПФ АМБТ: зберігається блок різного ступеня руйнації тіл D12-L1 зі сформованим локальним кіфозом.

Рис. 17. Рентгенологічне обстеження легень через 10 місяців ПФ АМБТ: зліва у верхній частці легень – зменшення розмірів зони зниження пневмотизації, поліпшення структурності лівого кореня, деструкції не визначаються.

Рис. 18. Зовнішній вигляд дитини.

Рис. 19. Рентгенологічне обстеження легень через 2,5 року.

за допомогою ватно-марлевих хрестиків з обов'язковим акцентом для стоп, масаж нижніх кінцівок із розробкою тазостегнових, колінних, гомілковостопних суглобів.

Консультація фтизіоортопеда через 7 місяців ПФ АМБТ. Дитина стає на ноги, сидить у гіпсовому ліжечку, намагається покинути ліжко з високими бильцями. На тлі позитивної ортопедо-рентгенологічної динаміки визначається переведення за допомогою гіпсового ліжечка гострокутового кіфозу в тупокутовий. Рубці після операції (абсцесотомії) та після пролежнів на вершині кіфозу спокійні, без ознак запалення, безболісні при пальпації. Ноги мають хороший м'язовий тонус, визначається повний обсяг рухів у суглобах, еквінусна деформація стоп усунена. Функція тазових органів звичайна. З огляду на

поширений спондиліт (руйнування тіл 7 хребців), спинномозкові порушення, що були в дебюті захворювання, рекомендовано продовжити ортопедо-медикаментозне лікування (спокій у ліжечку, АМБТ).

На цьому тлі загальний стан дитини погіршився до середнього ступеня тяжкості. З'явився кашель і задишка у стані спокою. Відзначено параорбітальний і акроціаноз. Аускультативно над легень прослуховується жорстке дихання, розсіяні сухі свистячі хрипи над усією поверхнею легень. Здійснено рентгенологічне обстеження легень (рис. 13), виявлена негативна рентгенологічна динаміка.

Враховуючи дані рентгенологічного обстеження, дитині знову призначено курс НАБТ із бронходилатато-

ром. Через 2 тижні здійснили рентгенологічний контроль (рис. 14), визначили позитивну динаміку.

Через 8 місяців ПФ АМБТ здійснили рентгенологічне обстеження легень (рис. 15) і хребта (рис. 16). Встановлена позитивна рентгенологічна динаміка.

Консультація фтизіоортопеда. Надалі визначається розвиток репаративно-регенеративних процесів уражених хребців із тенденцією до їх консолідації, особливо на грудо-поперековому рівні. Тіла хребців D12-L2 блокувались в один конгломерат. На верхньо-грудному рівні залишки зруйнованих тіл стали чіткими, формується «кругла» спина. Рекомендовано продовжити на тлі АМБТ перебування в гіпсовому ліжечку, масаж, лікувальна фізкультура.

Через 10 місяців ПФ АМБТ консультація фтизіоортопеда. Скарг у дитини немає. Продовжує спокій у гіпсовому ліжечку. Під час огляду спини визначили, що кіфотична деформація зменшилась. Післяопераційний і рубець після пролежання спокійні. Спінномозкові розлади відсутні. З'явилася деформація грудної клітки за рахитичним типом. Рекомендовано виготовлення корсета для підйому на милиці.

Через 10 місяців ПФ АМБТ під час виписування зі стаціонара виконали рентгенологічне обстеження легень (рис. 17), встановили позитивну динаміку.

Через 2,5 року від часу встановлення діагнозу (дитині 5 років) хлопчик проходить другий етап реабілітації.

Консультація фтизіоортопеда. Діагноз: ПЗТБ поширений спондиліт з ураженням тіл хребців Th5-Th9, Th12-L3 з формуванням часткового блоку із залишків зруйнованих тіл, тупокутового кіфозу. Дитина ходить у знімному напівжорсткому корсеті, в ортопедичному взутті (рис. 18).

Рентгенологічно в легенях визначаються залишкові зміни після перенесеного первинного туберкульозного комплексу зліва у верхній частці легені у вигляді фіброзу (рис. 19).

Цей клінічний випадок показує розвиток ускладненої тяжкої мультирезистентної форми туберкульозу в дитини, яка не щеплена вакциною БЦЖ, із сімейного контакту, а це вказує на важливість проведення щеплення вакциною БЦЖ.

Обговорення

Вивчивши клініко-епідеміологічні характеристики туберкульозу в дітей у сучасних умовах, Ж. У. Таханова і співавт. (2015) [4] встановили: в половини дітей, які не щеплені вакциною БЦЖ, розвиваються ускладнені форми туберкульозу. Результати метааналізу В. Г. Безшейко (2014) [5] підтвердили ефективність вакцини БЦЖ проти туберкульозу. Група дослідників Р. Mangtani et al. (2014) [6] довели роль вакцини БЦЖ щодо запобігання розвитку таких тяжких форм туберкульозу, як менінгіт, міліарний туберкульоз. За даними А. Roy et al. (2014) [7], щеплення вакциною БЦЖ у дітей дає можливість у 58 % випадків запобігти прогресуванню туберкульозного процесу. Як бачимо, дослідники дитячої фтизіатрії вказують на важливість щеплення вакциною БЦЖ дітей, яка сприяє запобіганню розвитку ускладнених, тяжких форм туберкульозу та його прогресування.

Висновки

1. В дитини, яка не щеплена вакциною БЦЖ, із сімейного контакту з хворим на мультирезистентний туберкульоз легень через 2,5 року від народження також розвинувся мультирезистентний туберкульоз легень, поєднаний зі специфічним деструктивним спондилітом.

2. Відсутність у дитини протитуберкульозного імунітету спричинила швидкий прогресуючий розвиток ураження хребта та легень, що швидко ускладнюється неспецифічною патологією.

3. Рання своєчасна діагностика, призначення правильного лікування та наполегливість лікарів дали змогу досягти позитивних результатів, а реабілітація ще триває. Необхідно акцентувати увагу на важливості щеплення вакциною БЦЖ.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення та аналіз тяжких клінічних випадків захворювання на туберкульоз у дітей і підлітків.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Дослідження патогенетичних механізмів прогресування специфічного процесу, встановлення критеріїв неефективного лікування та розробка своєчасної їх корекції у хворих на туберкульоз легень» № держреєстрації 0116U005830 (2016–2021).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, доцент, професор каф. фтизіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Мирончук Ю. В., асистент каф. фтизіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пушнова О. О., дитячий лікар-фтизіатр, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР, Україна.

Чернишова Л. І., зав. дитячого відділення, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР, Україна.

Шелестіна Т. І., дитячий лікар-фтизіатр, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР, Україна.

Бездєнєжний В. В., канд. мед. наук, зав. відділення позалегенового туберкульозу, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР, Україна.

Сведения об авторах:

Разнатовская Е. Н., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. фтизиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Мирончук Ю. В., ассистент каф. фтизиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пушнова О. А., детский врач-фтизиатр, КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер» ЗОС, Украина.

Чернышова Л. И., зав. детским отделением, КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер» ЗОС, Украина.

Шелестина Т. И., детский врач-фтизиатр, КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер» ЗОС, Украина.

Бездєнєжний В. В., канд. мед. наук, зав. отделением внелегочного туберкулеза, КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер» ЗОС, Украина.

Information about authors:

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Mironchuk Yu. V., MD, Assistant of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Pushnova O. O., MD, Pediatric Phthisiatrician of the Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Clinical Antituberculosis Dispensary", Ukraine.
 Chernishova L. I., MD, Head of the Pediatric Department of the Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Clinical Antituberculosis Dispensary", Ukraine.
 Shelestina T. I., MD, Pediatric Phthisiatrician of the Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Clinical Antituberculosis Dispensary", Ukraine.
 Bezdenzhnyi V. V., MD, PhD, Head of the Department of Extrapulmonary Tuberculosis of the Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Clinical Antituberculosis Dispensary", Ukraine.

- [7] Roy, A., Eisenhut, M., Harris, R. J., Rodrigues, L. C., Sridhar, S., Habermann, S., et al. (2014) Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ.*, 349, g4643. doi: 10.1136/bmj.g4643.

Надійшла до редакції / Received: 17.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 23.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 11.05.2018

Список літератури

- [1] Нізова Н.М. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник / відповід. ред. Н.М. Нізова, В.М. Заболотько. – К.: ДУ Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, ТОВ «Агенство «Україна», 2017. – С. 116.
- [2] Костроміна В.П. БЦЖ-вакцинація у дітей та її можливі ускладнення [Електронний ресурс] / В.П. Костроміна // Здоров'я України. – 2015. – №4/1. – Режим доступу: <http://health-ua.com/article/16857-btczhvaktinatcyu-u-dtej-ta-mozhliv-uskladnennya>.
- [3] Україна. МОЗ. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз: затверджено наказом МОЗ України від 31.12.2014 р. №620. –171 с.
- [4] Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей в современных условиях / Ж.У. Таханова, А.Т. Оразалиева, А.Е. Досжанов и др. // Хабаршысы. – 2012. – №2(59). – С. 67–69.
- [5] Безшейко В.Г. Эффективность БЦЖ-вакцинации против туберкулезной инфекции у детей / В.Г. Безшейко // Український медичний часопис. – 2014. – №4(102). – С. 112.
- [6] Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials / P. Mangtani, I. Abubakar, C. Ariti et al. // Clin. Infect. Dis. – 2014. – №58(4). – P. 470–480.
- [7] Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis / A. Roy, M. Eisenhut, R.J. Harris et al. // BMJ. – 2014. – Vol. 349. – g4643.

References

- [1] Nizova, N. M., & Zabolotko, V. M. (Eds) (2017). Tuberkuloz v Ukraini. Analitichno-statystychnyi dovidnyk [Tuberculosis in Ukraine. Analytical and statistical guide]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Kostromina, V. P. (2015). BTsZh-vaktsynatsiya u ditei ta yii mozhlyvi uskladnennia [BCG vaccination in children and its possible complications]. *Zdorovia Ukrainy*, 4/1 Retrieved from <http://health-ua.com/article/16857-btczhvaktinatcyu-u-dtej-ta-mozhliv-uskladnennya> [in Ukrainian].
- [3] Ministerstvo okhorony zdorovia (2014). Ukraina. MOZ. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy doroslym. Tuberkuloz [Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for adults. Tuberculosis]. [in Ukrainian].
- [4] Takhanova, Zh. U., Orazalieva, A. T., Doszhanov, A. E., Eszhanova, G. A., Musirova, Je. B. (2012). Kliniko-e'pidemiologicheskaya kharakteristika tuberkuleza u detej v sovremennyh usloviyakh [Clinical and epidemiological characteristics of tuberculosis in children in modern conditions]. *Habarshysy*, 2(59), 67–69. [in Russian].
- [5] Bezshejko, V. G. (2014). E'fektivnost' BCZh-vakcinacii protiv tuberkuleznoj infekcii u detej [Effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis infection in children]. *Ukrainskyj medychnyj chasopys*, 4(102), 112. [in Ukrainian].
- [6] Mangtani, P., Abubakar, I., Ariti, C., Beynon, R., Pimpin, L., Fine, P. E., et al. (2014). Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Infect. Dis.*, 58(4), 470–480. doi: 10.1093/cid/cit790.