



№ 4 (98)
2016

Засновник - Національний
медичний університет імені
О.О. Богомольця

МОЗ України

Періодичність виходу 4 рази на
рік.

Журнал внесено до переліку

фахових видань.

Галузі наук: медичні,
фармацевтичні.

(наказ МОН України

09.03.2016 №241)

Ресстраційне свідоцтво

КВ № 17028-5798ПР.

Рекомендовано Вченою Радою
НМУ імені О.О. Богомольця
(протокол № 6 від 6 грудня
2016 р.)

Усі права стосовно
опублікованих статей
залишено за редакцією.

Відповідальність за добір та
викладення фактів у статтях
несуть автори, а за зміст
рекламних матеріалів -
рекламодавці. Передрук
можливий за згоди редакції та з
посиланням на джерело.

До друку приймаються наукові
матеріали, які відповідають
вимогам до публікацій в даному
виданні.

Адреса для кореспонденції:

Редакція Українського
науково-медичного
молодіжного журналу,
науковий відділ НМУ, бул. Т.
Шевченка, 13, м. Київ, 01601

www.nmj.com.ua

E-mail: usnuj@nmu.ua

© Національний медичний
університет імені О.О.
Богомольця, 2017

www.nmu.ua

Видавець

ТОВ "Видавництво "КІМ"
Свідоцтво ДК № 2888

від 03.07.2007 р.

Підписано до друку

09.12.2016р.

Формат 60x84/8

Друк офсетний.

Папір офсетний

Тираж 500. Зам. №032-17.

ISSN 1996-353X

Міністерство охорони здоров'я України

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ



Видається за наукової підтримки Національної академії наук України та Національної академії медичних наук України

Представлений в Ulrich's International Periodicals Directory

Видання індексується CiteFactor, General Impact Factor, Google Scholar,

Index Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open Academic Journals Index, ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCatOCLC

Номер перевірено StrikePlagiarism

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Голова редакційної колегії: *член-кореспондент НАМН України,*

доктор медичних наук, професор Амосова К.М.

Заступники голови редакційної колегії: *Цехмістер Я.В., Черенько Т.М.*

Члени редколегії: *Антоненко М.Ю., Бардов В.Г., Білянський В.С., Бичкова Н.Г., Благая А.В., Боднар П.М., Божук Б.С., Борисенко А.В., Бур'янов О.А., Бутенко Г.М., Васильєва І.В., Вельчинська О.В., Венціківський Б.М., Вітовська О.П., Волков К. С., Володій М. О., Волосовець О.П., Волох Д.С., Голубовська О.А., Грузєва Т.С., Давтян Л.Л., Дронов О.І., Дубров С.О., Захараш М.П., Іоффе О.Ю., Карвацький І.М., Колеснікова І.П., Короленко В.В., Крамарьов С.О., Кремень В.Г., Косяченко К.Л., Копчак А.В., Курченко А.І., Лазоришинець В.В., Линовицька О.В., Майданник В.Г., Максименко С.Д., Маланчук В.О., Мельник В.С., Медведев В.В., Михайличенко Б.В., Міхньов В.А., Мішалов В.Г., Мороз В.М., Натрус Л.В., Науменко О.М., Неспрядько В.П., Нетяженко В.З., Ніженковська І.В., Омельчук С.Т., Парій В.Д., Петренко В.І., Попович В.П., Редькіна О.А., Романенко О.В., Савчук О.М., Сарафинюк Л.А., Свінцицький А.С., Сергієнко В.П., Скрипник Р.Л., Соколова Л.І., Сокурєнко Л.М., Староста В.І., Степаненко В.І., Стеченко О.В., Стеченко Л.О., Стучинська Н.В., Сулік В.В., Сусь Б.А., Сятиня М.Л., Тарасюк Т.В., Ткаченко М.М., Тяжка О.В., Фомін П.Д., Хайтович М.В., Хоменко Л.О., Цимбалюк В.І., Цуркан О.О., Чазов Є.І., Чайковський Ю.Б., Чалий О.В., Чекман І.С., Шебен В., Черкасов В.Г., Чешук В.Є., Ширококов В.П., Яворовський О.П., Яременко О.Б., Chorostowska-Wynimko Joanna (Польща), Freitas Jr. Robert A. (США), Kowalski Janusz (Польща), Torello Lotti (Італія), Tsankov Nikolai (Болгарія).*

Головний редактор: *Ковальчук О.І.*

Заступники гол. редактора: *Дінець А.В., Мороз В.В., Приступюк Л.О.*

Відповідальні секретарі: *Костюк І.А., Сергієнко М.С.*

ISSN 1996-353X

Ministry of Health of Ukraine Bogomolets
National Medical University

THEORETICAL AND PRACTICAL EDITION



№ 4 (98)
2016



UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL YOUTH JOURNAL

Published by scientific support of the National Academy of Sciences and National Academy of
Medical Sciences of Ukraine

*Introduced in Ulrich's International Periodicals Directory Journal's indexing: CiteFactor,
General Impact Factor, Google Scholar, Index Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open
Academic Journals Index, ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCatOCLC*

EDITORIAL BOARD

**Chairman Of The Editorial Board: *Corresponding Member in NAMS of
Ukraine, Doctor of Medicine, Professor K.M. Amosova***

**Vice-Chairmen of the Editorial Board: *Ya. V. Tsekhmister, T.M.
Cherenko***

M.Yu. Antonenko, V.H. Bardov, N.G. Bichkova, V.S. Bilyanskiy, P.M. Bodnar, A.V. Blagaia, A.V. Borysenko, B.S. Bozhuk, O.A. Burianov, G.M. Butenko, Yu.B. Chaikovskiy, O. V Chalyi, Ye.I. Chazov (RF), I.S. Chekman, V.G. Cherkasov, V.Ye. Cheshuk, L.L. Davtian, O.I. Dronov, S.O. Dubrov, P.D. Fomin, Robert A. Freitas Jr. (USA), O.A. Golubovska, T.S. Gruzeva, O. Yu. Ioffe, I.M. Karvatsky, M. V. Khaitovych, L.O. Khomenko, I.P. Kolesnikova, V.Kopchak, V.V. Korolenko, K. L. Kosyachenko, Kowalski Janusz (Poland), S.O. Kramarov, V.H. Kremen, V.V. Lazoryshynets, Lotti Torello (Italy), O.V. Lynovytska, V.H. Maidannyk, S.D. Maksymenko, V.O. Malanchuk, V.V. Miedvediev, VS. Melnyk, V.A. Mikhnov, V.H. Mishalov, V.M. Moroz, V.Mykhailychenko, L.V. Natrus, O.M. Naumenko, V.P. Nespriadko, V.Z. Netiazhenko, I. V. Nizhenkovska, S. T. Omelchuk, V.D. Parij, VI. Petrenko, V.P. Popovych, O.A. Redkina, O.V. Romanenko, L.A. Sarafynyuk, O.M. Savchuk, V.P. Sergienko, V. Sheben, V.P. Shyrobokov, M.L. Siatynia, R.L. Skrypnyk, L.I. Sokolova, L.M. Sokurenko, VI. Starosta, L.O. Stechenko, O.V. Stechenko, V.I. Stepanenko, N.V. Stuchynska, B.A. Sus, V.V. Sulik, A.S. Svintsitsky, TV. Tarasiuk, O.V. Tiazhka, M.M. Tkachenko, Nikolai Tsankov (Bulgaria), V.I. Tsymbaliuk, O.O. Tsyrcan, I.V. Vasyliieva, O.V. Velchynska, B.M. Ventskiivskiy, O.P. Vitovska, K.S. Volkov, M.O. Volodii, D.S. Volokh, O.P. Volosovets, Joanna Chorostowska-Wynimko (Poland), O.B. Yaremenko, O.P. Yavorovskiy, M.P. Zakharash.

Chief Editor: *O.I. Kovalchuk*

Deputy Editor: *A.V. Dinets, V.V. Moroz, LO. Prystupiyuk*

Executive Secretary: *I.A. Kostyuk, M.S. Sergienko*

Founder - Bogomolets National
Medical University Ministry of
Health of Ukraine

Publication frequency –
4 times a year.

The Journal is included in
the list of professional
publications in Medical and
pharmaceutical Sciences
(order MES Ukraine
09.03.2016 №241)

Registration Certificate
KB № 17028-5798nP.

Recommended by the
Academic Council of the
Bogomolets National Medical
University, Kyiv
(protocol №6
of December 6, 2016)

All rights concerning published
articles are reserved to the
editorial board.

Responsibility for selection and
presentation of the facts
in the articles is held by
authors, and of the content
of advertising material - by
advertisers.

Reprint is possible with
consent of the e
ditorial board and reference.
Research materials accepted
for publishing must meet the
publication requirements
of this edition.

Correspondence address:
Editorial board of the
Ukrainian Scientific Medical
Youth Journal
Research Department of NMu,
13, T. Shevchenka blvd.
Kyiv, 01601

www.mmj.com.ua

E-mail: usmyj@nmu.ua

© Bogomolets National
Medical University, 2017
www.nmu.ua

Publisher
"KIM" Publishing house" Ltd.
Certificate ДК № 2888
from 12.09.2007

Signed in print on 09.12.2016
Format 60x84/8 Offset print.
Offset paper.
Circulation: 500.
Order №032-17.

Зміст / Content Сторінки / Pages

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА	THEORETICAL MEDICINE
<p><i>Мокрій В.Я., Зяблицев С.В., Кришталь М.В.</i> ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ PRO12ALA ГЕНУ PPARG В ПОРУШЕНІ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕ КИСНОГО О КИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ЦУ КРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ</p>	<p><i>V. Y. Mokrii, S. V. Ziablytsev, M. V. Cryshtal</i> THE VALUE OF POLYMORPHISM PRO12ALA GENE PPARG IN VIOLATION OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES</p>
5	
<p><i>Недашківська В.В., Дронова М.Л., Вринчану Н.О.</i> БІОПЛІВКИ ТА ЇХ РОЛЬ В ІНФЕ КЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ</p>	<p><i>V.V. Nedashkivska, M.L. Dronova, N.O. Vrynchanu</i> BIOFILMS AND THEIR ROLE IN INFECTIOUS DISEASES</p>
10	
<p><i>Юзьків Я. С.</i> ЗВ'ЯЗОК АКТИВАЦІЇ ПРОТЕОЛІЗУ ТА МАКРОФАГАЛЬНОЇ ІНФІЛЬТРАЦІЇ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗ КОВІЙ ТРАВМІ</p>	<p><i>Ya.S. Yuzkiv</i> CONTACT ACTIVATION PROTEOLYSIS AND MACROPHAGE INFILTRATION IN TRAUMATIC BRAIN INJURY</p>
20	
<p><i>Понятовський В.А., Бобир В.В., Настенко В.Б.</i> ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ЗБЕРЕЖЕННЯ ІНФЕ КЦІЙНОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ШТАМІВ ТА КЛІНІЧНИХ ІЗОЛЯТІВ ВІРУСІВ КОКСАКІ В</p>	<p><i>V.A. Poniatowsky V.V. Bobyr, V.B. Nastenko</i> A COMPARATIVE STUDY OF THE DYNAMICS OF LABORATORY STRAINS INFECTIVITY AND COXSACKIE B VIRAL CLINICAL ISOLATES</p>
24	
КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА	CLINICAL MEDICINE
<p><i>Ганоль І.В., Колосович І.В.</i> HELICOBACTER PYLORI - ПРОВІДНИЙ ЧИННИК ЧИ ОДИН З МІСЦЕВИХ ФАКТОРІВ АГРЕСІЇ ВИНИКНЕННЯ ДУОДЕНАЛЬНИХ ВИРАЗОК?</p>	<p><i>I.V. Hanoi, I.V. Kolosovish</i> HELICOBACTER PYLORI - THE LEADING FACTOR ARE ONE OF THE LOCAL FACTORS OF AGGRESSIONAL ORIGIN DUODENAL ULCERS?</p>
28	
<p><i>Горда І.І.</i> ЗНАЧЕННЯ ДИСФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ ДЕ КОМПЕНСОВАНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ</p>	<p><i>Gorda I.I.</i> THE VALUE OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE</p>
33	
<p><i>Джагіашвілі О. В., Стоєва Т. В., Чумак Н. Ю., Мацюк Н. Б., Стуканова С. Г.</i> ОСОБЛИВОСТІ АБДОМІНАЛЬНОГО СИНДРОМУ ПРИ ПОРУШЕННЯХ ЦЕРЕБРО- ІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ВЗАЄМОДІЇ У ДІТЕЙ</p>	<p><i>O.V. Dzhagiashvili, T.V. Stoieva, N.Y. Chumak, N.B. Matsyuk, S.G. Stukanova</i> THE FEATURES OF ABDOMINAL SYNDROME IN CHILDREN WITH DISORDERS OF GUT-BRAIN INTERACTION</p>
40	

Зміст / Content

Сторінки / Pages

<i>Місюра О.М., Хайтович М.В.</i> АНАЛІЗ ОСНОВНИХ ПОВЕДІНКОВИХ ФАКТОРІВ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНОГО РИЗИКУ У ПІДЛІТКІВ	46	<i>O.M. Misyura, M.V.Khaitovych</i> ANALYSIS OF KEY BEHAVIORAL FACTORS OF CARDIO METABOLIC RISK IN ADOLESCENTS	
<i>Молнар І.М., Іоффе О.Ю., Цюра Ю.П., Криворук О.М., Кривопустов М.С.</i> ВИБІР ОПТИМАЛЬНИХ СТРОКІВ ВИКОНАННЯ РАДИКАЛЬНИХ БАРИАТРИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ ПІСЛЯ ПОСТАНОВКИ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОГО БАЛОНУ ШЛЯХОМ ВИВЧЕННЯ ЗМІНИ ТОВЩИНИ СТІНКИ ШЛУНКА У ХВОРИХ З МОРБІДНИМ ОЖИРІННЯМ	51	<i>I.M.Molnar, O.Y. Yoffe, Y.P. Tsiura, O.M.Kryvoruk, M. S. Kryvopustov</i> DETERMINATION OF OPTIMAL TERMS FOR EXECUTION OF RADICAL BARIATRIC INVASIONS AFTER INTRAGASTRIC BALLOONING OF STOMACH THROUGH RESEARCH OF CHANGES IN THICKNESS OF GASTRIC WALL AMONG PATIENTS WITH MORBID OBESITY	
<i>Синиця Ю.П.</i> ОЦІНКА ВПЛИВУ КВЕРЦЕТИНУ НА ПЕРЕБІГ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ	54	<i>Synytsia I.P.</i> EVALUATION OF USING QUERCETIN IN PATIENTS WITH GOUT AND HYPERTENSION	
<i>Сиченко Ю.О.</i> ВІДДАЛЕННІ ПРОГНОЗИ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФАР КТОМ МІО КАРДА ПІСЛЯ РЕПЕРФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ	59	<i>Sychenko YU.O.</i> LONG-TERM OUTCOME IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AFTER REPERFUSION THERAPY	
<i>Хомяк А.І., Дронов О.І.</i> ЗАСТОСУВАННЯ КРІОАБЛЯЦІЇ В ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ПУХЛИН ПІДШЛУН КОВОЇ ЗАЛОЗИ З ІНВАЗІЄЮ В МАГІСТРАЛЬНІ СУДИНИ	65	<i>A. Khomiak, O. Dronov</i> CRYOABLATION USAGE IN SURGICAL TREATMENT OF PANCREATIC TUMORS WITH INVASION OF MAJOR VESSELS	
<i>Хамаде Луай Мустафа</i> РОЛЬ СПІВВІДНОШЕННЯ КЛІТИННИХ МАР КЕРІВ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ CD8 +: CD3 +В ЛІМФОЦИТАРНИХ ІНФІЛЬТРАТАХ ШКІРИ ПРИ ГРИБОПОДІБНОМУ МІКОЗИ	72	<i>Hamade Luay Mustafa</i> THE ROLE OF THE CD8+:CD3+ RATIO OF CELL DIFFERENTIATION MARKERS IN LYMPHOCYTIC INFILTRATES OF THE SKIN WITH MYCOSIS FUNGOIDES	
ФАРМАКОЛОГІЯ		PHARMACOLOGY	
<i>Фіцнер О. А., Хайтович М.В.</i> ФАРМАКОЛОГІЧНА НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ І ТИПУ	75	<i>O.Fitsner, M. Khaitovych</i> PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS	

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.379-008.64:577.352.38:575.11

ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ PRO12ALA ГЕНУ PPARG В ПОРУШЕНІ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Мокрій В.Я., Зяблицев С.В., Кришталь М.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Захворюваність на ЦД 2 типу невідносно зростає як в Україні, так і в світовому масштабі. Важкість даної патології визначається кількістю ускладнень, в основі яких лежать процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). На сьогоднішній день, вплив поліморфізму Pro12Ala rs1801282 гену PPARG на окисні та антиоксидантні процеси не викликає жодного сумніву. Нами була вивчена асоціація між цим поліморфізмом та інтенсифікацією ПОЛ і активністю антиоксидантних систем (АОС) у 88 хворих на ЦД 2 типу, з використанням дисперсійного аналізу. У носіїв алелі 12Pro чоловічої статі виявлено вірогідно більшу інтенсифікацію ПОЛ, ніж у жінок, із збільшенням рівня ДК ($p=0,034$) та МДА ($p=0,001$). Зниження ферментативної каталазної ланки АОС у хворих на ЦД 2 типу спостерігалось у випадку генотипу Pro12Pro гену PPARG на 21,7% в порівнянні з гетерозиготами ($F=8,17$; $p=0,005$) та при наявності алелі 12Pro ($F=6,28$; $p=0,013$). Виявлено вірогідно вищу активність АОС у вигляді збільшення рівня б-ТФ ($p=0,016$) та активності каталази ($p=0,034$) серед пацієнтів чоловічої статі, з поліморфізмом Pro12Ala гену PPARG, ніж у гомозигот за алелю 12Pro.

Ключові слова: перекисне окислення ліпідів; антиоксидантна система; цукровий діабет 2 типу; поліморфізм Pro12Ala rs1801282 гена PPARG.

Вступ. В 2014 році рівень захворюваності на цукровий діабет (ЦД) по всьому світі складав 9% серед дорослого населення, а ЦД 2 типу відмічався у 90% хворих на ЦД [1]. Аналогічна тенденція характерна також для України, де на сьогодні нараховується понад 1,3 млн. хворих на ЦД 2 типу, а істинна поширеність захворювання принаймні втричі вища, що підтверджують контрольні епідеміологічні дослідження [2,3].

Однією з найважливіших ланок в патогенезі ЦД 2 типу та його ускладнень вважається окисний стрес, та його прямий наслідок – перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) [4-6].

Доведено, що ЦД 2 типу – це вільно радикальна патологія [7-14]. Актуальність та необхідність прогнозування порушень в системі антиоксидантного захисту обумовлена також тим, що каскад вільно радикальних реакцій запускається ще до клінічної маніфестації ЦД 2 типу та спостерігається недостатність механізмів антиоксидантного захисту [15, 16]. Різка інтенсифікація вільно-радикальних процесів призводить до збільшеного утворення активних форм кисню, результатом чого є розвиток окисного стресу [17-19]. Підвищення рівня вторинного продукту ПОЛ (МДА) при ЦД 2 типу доказане багатьма науковими дослідженнями, навіть було запропоновано використовувати показники МДА, як маркер для ранньої діагностики даної патології [17, 19, 20]. Більше того, результати наукових праць Lamichhane A. демонструють вірогідне

($p<0,001$) збільшення рівня МДА у хворих на ЦД 2 типу з гострим перебігом та наявністю ускладнень [21, 22].

Продукт гена PPARG – основний фактор регуляції диференціації адипоцитів [23], також він сприяє експресії білка, що транспортує жирні кислоти, підвищує експресію і активність ацетил-КоА-синтази, фосфатіділінозітол-3-кинази, збільшує експресію гена адипонектина, транспортера глюкози (GLUT-4), пригнічує експресію гена лептина, бере участь в регуляції білків окисного фосфорилування, інгібує експресію в жировій тканині фактору некрозу пухлин-альфа, що супроводжується зниженням інсулінорезистентності і збільшенням секреції інсуліну в клітинами [24]. Асоціація генетичного поліморфізму rs1801282 гена PPARG з ЦД 2 типу була підтверджена в дослідженнях на фінській, шведській, британській, французькій [25-27], а також російській популяціях [28-30].

Локалізація поліморфізму rs1801282 гена PPARG – Chr.3:12393125 on NCBI Build 37. Сіквенс ділянки, що аналізується AACTCTGGGAGATTCTCCTATTGAC[C/G]CAG AAAGCGATTCCTTCACTGATAC, поліморфний кодон CCA/GCA. Такий поліморфізм представляє собою просту нуклеотидну заміну С на G, що призведе до заміни амінокислоти пролін на аланін у 12 положенні білка гамма-рецептору, який активує проліферацію пероксисом (PPARG). Алель С являється предковою, а алель G – мінорною. За даними MAF Source: 1000 Genomes ([№ 4 \(98\) 2016 • Український науково-медичний молодіжний журнал • ISSN 1996-353X • \[www.mmj.com.ua\]\(http://www.mmj.com.ua\)](http://</p>
</div>
<div data-bbox=)

www.1000genomes.org/node/506) частота останньої складає $T=0,0703/352$.

Дослідження, проведені на китайській популяції демонструють, що генотип Pro12Pro поліморфізму rs1801282 гена PPARG сприяє розвитку окисного стресу, а пацієнти з генотипом Ala12Pro менш схильні до ускладнень ЦД 2 типу [31]. Також на дослідженнях кардіоміоцитів доведено, що клітини з гіперекспресією PPARG, більш стійкі до окисного стресу [32,33]. На сьогоднішній день, вплив поліморфізму rs1801282 Pro12Ala гена PPARG на окисні та антиоксидантні процеси не викликає жодного сумніву. Так нещодавні дослідження Chia-Ter Chao (2016) демонструють зв'язок генотипу Pro12Ala із активністю СОД при захворюваннях нирок ($p<0,028$) [34]. Згідно до наших попередніх досліджень, виявлено зв'язок алелі 12Pro поліморфізму rs1801282 Pro12Ala гена PPARG із захворюванням на ЦД 2 типу [35].

Мета дослідження - вивчити вплив поліморфізму rs1801282 Pro12Ala гена PPARG на інтенсифікацію ПОЛ та активність антиоксидантних систем (АОС) у хворих на ЦД 2 типу.

Матеріали та методи

В даному дослідженні взяли участь 88 пацієнтів з ЦД 2 типу, що були обстежені на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України, згідно Договору про наукову співпрацю від 19 грудня 2015 року.

Оцінку активності ПОЛ визначали за рівнем показників дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА). Вміст ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові визначали методом Z. Placer у модифікації В.Б. Гаврилова і співавт. (1983) [36]. Концентрацію МДА визначали за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою та подальшим кількісним визначенням забарвленого продукту на спектрофотометрі «Specord» (Німеччина) [37]. Стан АОС оцінювали за показниками активності супероксиддисмутази (СОД), каталази та вмісту б-токоферолу (б-ТФ). Визначення вмісту б-ТФ проводили за методом J. Вієгу у модифікації Р.Ш. Кисилевич і співавт. (1973), а СОД – методом О.П. Макаревич і співавт. (1983). Для визначення активності каталази використали метод спектро-

фотометричного виміру за М.А. Корольок і співавт. (1998). З метою виділення геномної ДНК були використані реактиви PureLink® Genomic DNA Kits For purification of genomic DNA, виробник INVITROGEN (США). Для аналізу поліморфного ДНК-локусу використовували уніфіковану тест-систему TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США). Аналіз даних проводився з використанням статистичного пакета MedCalc v.15.11.0 (MedCalc Software bvba, 1993–2015 р.р.).

Результати та їх обговорення

Як видно з таблиці 1, статистично вірогідного впливу поліморфізму Pro12Ala гену PPARG на рівень ДК та МДА у пацієнтів з ЦД 2 типу не виявлено ($p=0,865$ та $p=0,783$ відповідно).

Мультиплікативна модель дослідження не виявила значимого впливу алелей 12Pro чи 12Ala на рівень ДК у хворих на ЦД 2 типу (табл. 2), окрім підвищення цього показника серед чоловіків з алелю 12Pro, в порівнянні з жінками ($p=0,034$). Рівень МДА, у чоловіків з алелю 12Pro, був на 20,4% вищий ніж у жінок ($p=0,001$), хоча серед пацієнтів з алелю 12Ala такої різниці за статтю не виявлено ($p=0,219$). Аналіз рівня МДА між носіями алелі 12Ala та 12Pro не виявив значимої різниці ($p=0,808$).

Статистично значимого впливу поліморфізму Pro12Ala на активність СОД (табл. 3) у хворих на ЦД 2 типу виявлено не було ($p=0,734$). У хворих з генотипом Pro12Pro, активність каталази була нижча на 21,7%, ніж у випадку Pro12Ala ($F=8,17$; $p=0,005$), така різниця спостерігалась також серед чоловіків ($F=6,48$; $p=0,016$). В результаті дослідження виявлено значуще зниження рівня б-ТФ у чоловіків з генотипом Pro12Pro в порівнянні з генотипом Pro12Ala (на 29,5%; $F=4,93$; $p=0,034$), тоді як, за критерієм Ст'юдента, серед гетерозигот цей показник був вірогідно нижчим у жінок (на 37,5%; $T=2,42$; $p=0,032$).

Статистично значимого впливу алелей на активність СОД та рівень б-ТФ нами виявлено не було (табл. 4). Наявність алелі 12Pro призводила до значущого зниження активності каталази у хворих на ЦД 2 типу ($p=0,013$).

Опубліковані результати дослідження Молодан В.И. та співавт. (2013), свідчать про відсутність асоціативно значимого зв'язку між поліморфізмом Pro12Ala гену PPARG та інтенсифікацією ПОЛ у пацієнтів з гіпертоніч-

Таблиця 1.

Розподіл показників ДК та МДА в залежності від генотипу поліморфізму Pro12Ala гена PPARG у пацієнтів дослідної групи ($M\pm m$)

Генотип гена PPARG (Pro12Ala)	Випадки (разом)	Випадки (чоловіки)	Випадки (жінки)	p**
ДК, ОД/мл				
Pro12Pro	3.39±0.102	3.58±1.170	3.28±0.127	0.478
Pro12Ala	3.35±0.397	3.82±0.639	3.08±0.510	0.300
P*	0.865	0.625	0.586	–
МДА, мкмоль/г білка				
Pro12Pro	9.59±0.375	10.93±0.648	8.78±0.419	0.103
Pro12Ala	9.95±1.425	11.74±3.126	8.95±1.439	0.813
P*	0.783	0.685	0.878	–

Примітки: * – порівняння між групами за різними поліморфізмами;

** – порівняння між чоловіками та жінками у відповідних групах.

Таблиця 2.

Розподіл показників ДК та МДА в залежності від наявності алелі 12Pro або 12Ala у пацієнтів дослідної групи (M±m)

Алель гена PPARG	Випадки (разом)	Випадки (чоловіки)	Випадки (жінки)	p**
ДК, ОД/мл				
12Pro	3.39±0.074	3.62±0.12	3.26±0.092	0.034
12Ala	3.29±0.37	3.61±0.56	3.08±0.51	0.321
P*	0.698	0.973	0.599	–
МДА, мкмоль/г білка				
12Pro	9.63±0.27	11.04±0.48	8.79±0.29	0.001
12Ala	9.87±1.33	11.24±2.6	8.95±1.44	0.219
P*	0.808	0.908	0.882	–

Примітки: * – порівняння між групами за наявністю алелей гена PPARG;
 ** – порівняння між чоловіками та жінками у відповідних групах.

Таблиця 3.

Розподіл показників СОД, каталази та б-ТФ в залежності від генотипу поліморфізму Pro12Ala гена PPARG у пацієнтів дослідної групи (M±m)

Генотип гена PPARG (Pro12Ala)	Випадки (разом)	Випадки (чоловіки)	Випадки (жінки)	p**
СОД, ОД/мл				
Pro12Pro	0.43±0.0211	0.44±0.031	0.42±0.028	0.063
Pro12Ala	0.41±0.062	0.46±0.130	0.38±0.068	0.737
P*	0.734	0.852	0.592	–
Каталаза, мккат/л				
Pro12Pro	22.12±0.746	22.94±1.218	21.61±0.948	0.393
Pro12Ala	28.24±2.988	31.91±5.083	26.18±3.731	0.117
P*	0.005	0.016	0.094	–
α-ТФ, мкмоль/л				
Pro12Pro	8.28±0.367	8.67±0.613	8.06±0.459	0.326
Pro12Ala	9.33±1.068	12.29±1.803	7.68±1.016	0.032
P*	0.283	0.034	0.742	–

Примітки: * – порівняння між групами за різними поліморфізмами;
 ** – порівняння між чоловіками та жінками у відповідних групах.

Таблиця 4.

Розподіл показників СОД, каталази та б-ТФ в залежності від наявності алелі 12Pro або 12Ala у пацієнтів дослідної групи (M±m)

Алель гена PPARG	Випадки (разом)	Випадки (чоловіки)	Випадки (жінки)	p**
СОД, ОД/мл				
12Pro	0.43±0.015	0.45±0.022	0.42±0.02	0.209
12Ala	0.39±0.059	0.42±0.12	0.38±0.069	0.791
P*	0.514	0.673	0.605	–
Каталаза, мккат/л				
12Pro	22.66±0.56	23.73±0.94	22.02±0.69	0.224
12Ala	27.74±2.83	30.07±4.55	26.18±3.73	0.563
P*	0.013	0.057	0.108	–
α-ТФ, мкмоль/л				
12Pro	8.37±0.25	8.96±0.44	8.02±0.31	0.178
12Ala	9.32±0.99	11.79±1.56	7.68±1.015	0.132
P*	0.285	0.060	0.751	–

Примітки: * – порівняння між групами за наявністю алелей гена PPARG;
 ** – порівняння між чоловіками та жінками у відповідних групах.

ною хворобою ($p > 0,05$) [38]. Отримані нами дані, свідчать про наявність впливу поліморфного маркера Pro12Ala гену PPARG на процеси ПОЛ, який полягає в підвищеній інтенсифікації ПОЛ серед чоловіків, котрі страждають на ЦД 2 типу, із вірогідним збільшенням ДК ($p=0,034$) та МДА ($p=0,001$).

Доведено значуще зниження активності ферментативної каталазної ланки АОС у пацієнтів, що страждають на ЦД 2 типу та мають генотип Pro12Pro гену PPARG на 21,7% в порівнянні з гетерозиготами ($F=8,17$; $p=0,005$). При аналізі мультиплікативної моделі наслідування, носії алелі 12Pro також мали достовірно нижчу активність каталази ($p=0,013$). Виявлено вірогідно вищу активність АОС, у вигляді збільшення рівня б-ТФ та активності каталази серед чоловіків з поліморфізмом Pro12Ala гену PPARG, ніж у носіїв генотипу Pro12Pro ($p=0,016$ та $p=0,034$ для б-ТФ та каталази, відповідно).

Механізм дії продукту гену PPARG не до кінця зрозумілий, але можна припустити, що ліганд-залежна активація цього гену продуктами окислення ненасичених жирних кислот, більше виражена у випадку поліморфізму Pro12Ala, що супроводжується активацією проліферації адипоцитів та пероксисом. Достатня кількість пероксисом забезпечує адекватний синтез каталази у відповідь на надмірне утворення активних форм кисню.

Висновки

1. Наявність алелі 12Pro в поліморфізмі Pro12Ala гену PPARG обумовлює підвищення інтенсифікації ПОЛ у пацієнтів з ЦД 2 типу чоловічої статі.

2. Доведено значуще зниження активності ферментативної каталазної ланки АОС у пацієнтів з ЦД 2 типу, як у випадку поліморфізму Pro12Pro гену PPARG, так і при наявності алелі 12Pro у даному генотипі.

Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження. Дане дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization, 2014 – p. 14 URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf
2. Паньків, В.І. Шляхи удосконалення тактики надання допомоги хворим на цукровий діабет в амбулаторних умовах (фармакоепідеміологічний підхід) [Текст] / В.І. Паньків // Здоров'я України XXI сторіччя: медична газета. – 2015. – Тематич. №1 березень: Діабетологія. Тиреологія. Метаболічні розлади. – с. 23-24
3. Соколова Л.К., Сахарный диабет 2-го типа. Роль семейного врача // Укр. мед. часотис. – 2012. – № 1(87). – с. 70-73
4. Попова Т. Н., Азарков А. А., Веревкин А. Н., Интенсивность свободнорадикальных процессов в печени крыс при сахарном диабете 2 типа и введении этифамин // Экспериментальные статьи том 5 – 2013 – № 4 [19] – с.129-134
5. Ishonina O.G., Comparative characteristics of antioxidant status in women with diabetes type 2 of different age groups / Ishonina O.G., Mikashinovich Z.I., Olempieva E.V., Kovalenko T.D. // Adv Gerontol – 2011 – 24[4] – p.645-9
6. Бардымова Т.П., Колесникова Л.И., Петрова В.А., Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система у больных сахарным диабетом II типа // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН – 2005 – №6[44]

7. Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В. Коэффициенты окислительного стресса как способ персонализации фармакотерапии в дебюте СД 2 типа // Университет: Медицина и фармакология: электрон. научн. Журн – 2015 – № 1 [14] – URL: <http://7university.com/ru/med/archive/item/1868>

8. Балаболкин М. И., Лечение сахарного диабета и его осложнений.: учеб. пособие для системы послевуз. проф. образования врачей / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремниевская. // М.: Медицина – 2005

9. Балаболкин М.И., Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете / М.И. Балаболкин // Сахарный диабет. – 2002. – № 4. – с. 5-16.

10. Занозина О.В., «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2 типа / О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // Медицинский альманах. – 2013. – № 6. – с. 167-170.

11. Занозина О. В., Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании поздних осложнений сахарного диабета 2 типа. Возможности антиоксидантной терапии: автореф. дис. О.В. Занозина. – Нижний Новгород – 2010.

12. Ланкин В.З., Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, В.А. Труфакин // Новосибирск: АРТА – 2008. – 284 с.

13. Ланкин В.З., Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета 2 / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Е.М. Кумскова // Кардиологический вестник. – 2008. – Т. 3, № 1. – с. 60-67.

14. Недосугова Л.В., Окислительный стресс при сахарном диабете типа 2 и возможности его медикаментозной коррекции: дис. д-ра мед. наук: Л.В. Недосугова. – М., 2006. – 375 с.

15. Занозина О.В., Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании поздних осложнений сахарного диабета 2-го типа. Возможности антиоксидантной терапии // Международный эндокринологический журнал – 2010 – 7 [31] – с.127-136

16. Bandeira S.M. Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity / S.M. Bandeira, G.S. Guedes, L.J. da Fonseca [et al.] // Oxid Med. Cell Longev. – 2012 – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509371/pdf/OXIMED2012-819310.pdf>.

17. Das A. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition with rapamycin improves cardiac function in type 2 diabetic mice: potential role of attenuated oxidative stress and altered contractile protein expression / A. Das, D. Durrant, S. Koka [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2014. – Vol. 289 (7). – p. 4145–4160.

18. Flores-Mateo G. Oxidative stress is associated with an increased antioxidant defense in elderly subjects: a multilevel approach / G. Flores-Mateo, R. Elosua, T. Rodriguez-Blanco [et al.] // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9 (9). – p. e105881

19. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus / S. Tangvarasittichai // World J. Diabetes. – 2015. – Vol. 6 (3). – p. 456-480.

20. Araki E. Oxidative stress: a cause and therapeutic target of diabetic complications / E. Araki, T. Nashikawa // J. of diabetes Invest. – 2010. – Vol. 1 (3). – p. 90-96.

21. Lamichhane A. Malondialdehyde (MDA): an oxidative stress marker in type II Diabetes mellitus with and without complications / A. Lamichhane, S. Prasad, N. Bhaskar [et al.] // Current Trends in Biotechnology and Chemical Research. – 2012. – Vol. 2 (2). – p. 110-112.

22. Mahnaz Zarei, Lipid peroxidation and antioxidant enzymes activity in controlled and uncontrolled Type 2 diabetic patients / Mahnaz Zarei, Zahra Farahnak, Mohammad Javad Hosseinzadeh-Attar, Mohammad Hassan Javanbakht, Payam Hosseinzadeh, Hoda Derakhshanian, Payam Farahbakhsh-Farsi, Mahmoud Djalali // ARYA Atheroscler – 2016 – Vol. 12; Issue 3 – p. 118-123

23. Shan T, Ren Y, Wang Y., Sirtuin affects the transcriptional expression of adipose triglyceride lipase in porcine adipocytes // J Anim Sci. 2013 Mar;91[3]:1247-54. doi: 10.2527/jas.2011-5030. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23296834

24. The rs11705701 G>A polymorphism of IGF2BP2 is associated with IGF2BP2 mRNA and protein levels in the visceral adipose tissue & a link to type 2 diabetes susceptibility / D.A. Chistiakov [et al.] // The Review of Diabetic Studies. – 2010. Vol. – 9[2]. – P. 105-115.

25. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes / E. Zeggini [et al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 316[5829]. – P. 1336-1341
26. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels / R. Saxena [et al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 316[5829]. – P. 1331-1336.
27. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants / L.J. Scott [et al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 316[5829]. – P. 1341-1345.
28. Асоціація поліморфних маркерів rs7903146 гена TCF7L2 і rs1801282 гена PPARG [Pro12Ala] з сахарним діабетом 2 типу в Новосибірській області / І.А. Бондарь [и др.] // *Сахарний діабет*. – 2013. – №4. – С. 17-22
29. Потапов В.А. Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сосудистым сахарному диабету 2 типа: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.01.03. – М., 2010. – 24 с.
30. The PPARGgamma Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects / D.A. Chistiakov [et al.] // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2010. – Vol. 7[1]. – P. 6-62.
31. Liu L., Pro12Ala polymorphism in the PPARG gene contributes to the development of diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients / L. Liu, T. Zheng, F. Wang, N. Wang, Y. Song, Li M, L. Li, J. Jiang, W. Zhao. // *Diabetes Care* – 2010 ж Jan; 33[1] – p.144-9
32. Ivanova EA, Peroxisome proliferator-activated receptor [PPAR] gamma in cardiovascular disorders and cardiovascular surgery / E.A. Ivanova, A. Parolari, V. Myasoedova, A.A. Melnichenko, Y.V. Bobryshev, A.N. Orekhov // *J Cardiol.* – 2015 – Oct; 66(4) – p. 271-8
33. Costa V, Ciccodicola A., Is PPARG the key gene in diabetic retinopathy? // *Br J Pharmacol.* 2012 – Jan; 165[1] – p.1-3
34. Chia-Ter Chao, Interplay between Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase, and Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma Polymorphisms on the Risk of End-Stage Renal Disease among Han Chinese Patients / Chia-Ter Chao, Yen-Ching Chen, Chih-Kang Chiang, Jenq-Wen Huang, Cheng-Chung Fang, Chen-Chih Chang, and Chung-Jen Yen // *Oxid Med Cell Longev.* 2016 – 2016 – ID 8516748
35. Зяблицев С.В., Мокрий В.Я., Асоціація алеля 12Pro поліморфізму rs1801282 гена PPARG з цукровим діабетом 2 типу / *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія* – 2016 – №3 (55) – с.34-38
36. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // *Лабораторное дело*. – 1983. – №3. – с.33-36.
37. Гончаренко М.С., Латимова А.М., Метод оценки перекисного окисления липидов // *Лабораторное дело*. – 1985. – №1. – с.60-61.
- Молодан В.И. Изменения провоспалительных и сосудистых маркеров у больных с гипертонической болезнью и ожирением в зависимости от полиморфизма PRO12ALA гена PPARG / В.И. Молодан, Н.В. Ярмыш, Д.В. Молодан // *Кардиология на перекрестке наук: IV Международный конгресс совместно с VIII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XX ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии», Тюмень, 22-24 мая 2013 г. : тезисы докладов / Филиал ФГБУ «НИИ Кардиологии» СО РАМН «Тюменский кардиологический центр». – Тюмень, 2013. – с. 191-192.*

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА PRO12ALA ГЕНА PPARG В НАРУШЕНИИ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Мокрий В.Я., Зяблицев С.В., Кришталь Н.В.

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа неуклонно растет как в Украине, так и в мировом масштабе. Тяжесть данной патологии определяется количеством осложнений, в основе которых лежат процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). На сегодняшний день, влияние полиморфизма Pro12Ala rs1801282 гена PPARG на окислительные и антиоксидантные процессы не вызывает никакого сомнения. Нами была изучена ассоциация между полиморфизмом и интенсификацией ПОЛ и активностью антиоксидантных систем (АОС) в 88 больных СД 2 типа, с использованием дисперсионного анализа. У носителей аллели 12Pro мужского пола, выявлено достоверно большую интенсификацию ПОЛ, чем у женщин, с увеличением уровня ДК ($p=0,034$) и МДА ($p=0,001$). Снижение ферментативного каталазного звена АОС у больных СД 2 типа наблюдается в случае генотипа Pro12Pro гена PPARG на 21,7% по сравнению с гетерозиготами ($F=8,17$; $p=0,005$) и при наличии аллели 12Pro ($F=6,28$; $p=0,013$). Выявлено достоверно большую активность АОС в виде увеличения уровня б-ТФ ($p=0,016$) и активности каталазы ($p=0,034$) среди пациентов мужского пола, с полиморфизмом Pro12Ala гена PPARG, чем у гомозигот по аллелю 12Pro.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов антиоксидантная система; сахарный диабет 2 типа, полиморфизм Pro12Ala rs1801282 гена PPARG.

THE VALUE OF POLYMORPHISM PRO12ALA GENE PPARG IN VIOLATION OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

V. Y. Mokrii, S. V. Ziblytsev, M. V. Kryshthal

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Resume. The incidence of type 2 diabetes is increasing in Ukraine and worldwide. The severity of this disease is determined by the number of complications, which are based on lipid peroxidation (LPO). Today, the influence of gene polymorphisms Pro12Ala PPARG on oxidative and antioxidant processes is not in doubt. We studied the association between gene polymorphism Pro12Ala rs1801282 PPARG and intensification of lipid peroxidation and antioxidant systems (AOS) in 88 patients with type 2 diabetes, using analysis of variance. In the 12Pro allele carriers male found probable increased intensification of lipid peroxidation than in women, with increasing levels of DC ($p=0,034$) and MDA ($p=0,001$). Reducing the enzyme catalase level of AOC in patients with type 2 diabetes was observed in the case of genotype Pro12Pro gene PPARG on 21.7% compared with heterozygotes ($F=8,17$; $p=0,005$) and the presence of the allele 12Pro ($F=6,28$, $p=0,013$). Found significantly higher activity of AOC in the form of increasing the level of б-TF ($p=0,016$) and catalase activity ($p=0,034$) among male patients with gene polymorphism Pro12Ala PPARG, than homozygotes for allele 12Pro.

Key words: lipid peroxidation; antioxidant system; type 2 diabetes; polymorphism Pro12Ala rs1801282 of gene PPARG;

ОГЛЯД

УДК 579.61: 579.262: 616-022

БІОПЛІВКИ ТА ЇХ РОЛЬ В ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Недашківська В.В., Дронова М.Л., Вринчану Н.О.

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ, Україна

Формування біоплівки – організованих угруповань мікроорганізмів, є однією із основних стратегій їх виживання не тільки у навколишньому середовищі, але й у макроорганізмі. Дослідженням у цій галузі приділяється значна увага науковцям, оскільки здатність патогенних бактерій до плівкоутворення створює суттєві проблеми у клінічній практиці – істотно підвищується стійкість до дії антимікробних препаратів та факторів імунного захисту макроорганізму. На даний час відомо, що біоплівки характеризуються етапністю розвитку, наявністю позаклітинного матриксу та здатністю до саморегуляції за рахунок міжклітинної комунікації (система *quorum sensing*), що дозволяє обрати принципово нові мішені для антибіоплівкової терапії. У більшості випадків біоплівкові мікроорганізми викликають хронічні форми захворювань, а при дисемінації та вивільненні планктонних форм здатні призводити до загострення запальних процесів. Біоплівки, утворені бактеріями, грибами або мікробними асоціаціями, ускладнюють перебіг ранового процесу, спричиняють хвороби ЛОР-органів, інфекції м'яких тканин та кісток, дихальної, видільної, серцево-судинної системи, запальні процеси статевих органів, шлунково-кишкового тракту та ін. Експериментально доведено, що мікроорганізми здатні формувати біоплівки не лише на біотичних, але і на абіотичних поверхнях. Особливої уваги заслуговують інфекції, пов'язані з медичними пристроями – катетерами, стентами, штучними клапанами тощо, оскільки біоплівки можуть розвиватись на них вже у перші дні після встановлення. Детальні дослідження властивостей біоплівок істотно доповнюють відомості щодо відносин бактерій та грибів з організмом людини, механізмів розвитку інфекційного процесу та впливу антимікробних препаратів на мікроорганізми. На основі цих даних медична мікробіологія, клінічна та експериментальна фармакологія активно розробляють нові підходи до діагностики і лікування гнійно-запальних процесів, викликаних біоплівками.

Ключові слова: мікроорганізми, біоплівки, інфекційні захворювання.

Вступ. Традиційну мікробіологію з 1880 р. до середини ХХ століття називають «періодом чистої культури», оскільки мікроорганізми розглядалися як планктонні клітини, а більшість мікробіологічних досліджень проводились з використанням чистої культури, яка розмножується на рідких та щільних поживних середовищах [26].

Вперше бактерії, асоційовані з біотичною поверхнею (наліт на зубах), виявив А. ван Левенгук у 1684 р., з абіотичною – А.Т. Ненрісі (1933 р), на поверхні зануреної у воду пластини [26]. Перша стаття з використанням терміну «біоплівки» опублікована Т. Родовською та М. Лазаревою у 1961 р. [11], а вже у 1999 р. біоплівки (агрегати, скупчення) були визначені як «структурована спільнота бактеріальних клітин, оточених полімерним матриксом, прикріпленим до поверхні» [29]. Увага дослідників до біоплівок зростає щорічно, кількість публікацій за період 1980–2010 рр. складає близько 20 тис. [26].

На основі здатності мікроорганізмів до утворення біоплівок функціонує значна кількість біотехнологічних процесів, зокрема, система очистки стічних вод, біоремедіація ґрунтів, мікробне вилучення металів з руди тощо [9].

Біоплівки є суттєвою проблемою у промисловості: мікроорганізми пошкоджують корпуси кораблів та про-

мислових трубопроводів, зокрема нафтопроводів, а також труби, які постачають питну воду. Надходження в організм людини збудників інфекцій через вживання неякісної води може нанести шкоду здоров'ю людини [42, 43, 55, 63]. Проблемою є також забруднення ємкостей для зберігання та переробки харчових продуктів, зокрема, молока. Встановлено, що термофільна бактерія *Bacillus stearothermophilus* здатна формувати біоплівки на їх поверхні та мігрувати в рідину під час обробки, що впливає на безпеку молочних продуктів [73].

Для біоплівок, сформованих бактеріями, грибами та мікробними асоціаціями, притаманні загальні закономірності життєдіяльності, зокрема етапність розвитку біоплівки, яка включає 3 стадії (рис. 1).

Для адгезії мікроорганізмів до поверхні та утворення колоній необхідні певні умови, зокрема, наявність субстрату (органічного, неорганічного походження), фізичних факторів та відповідних бактеріальних структур (джгутиків, фімбрій, пілей). Забезпечують адгезію бактерій до субстрату також ліпополісахариди (ЛПС). Так, у *Pseudomonas aeruginosa* порушення біосинтезу ЛПС Б-типу призводить до втрати здатності синьогнійної палички взаємодіяти з гідрофільними поверхнями, незва-

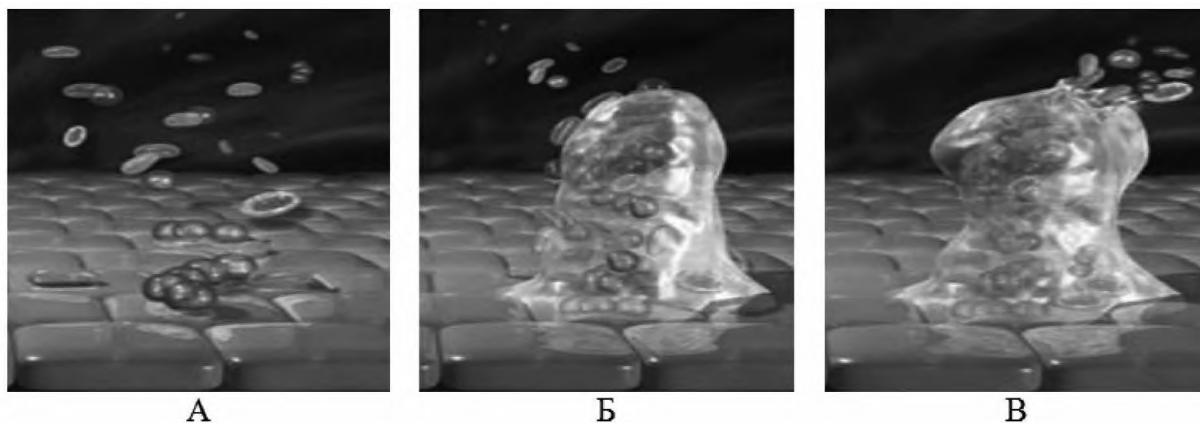


Рис. 1. Формування біоплівки: А - адгезія планктонних форм бактерій до поверхні; Б - формування матриксу та організація біоплівки; В - відокремлення нових планктонних мікроорганізмів [5].

жаючи на нормальне функціонування джгутиків та фімбрі [49]. Сприяють адгезії відповідна температура, тиск, рН-середовища тощо. Дослідженнями встановлено, що бактеріальна адгезія відбувається за рахунок сил Ван-дер-Ваальса, стеричних та електростатичних взаємодій [37, 62]. На адгезію впливають також гідрофобні/гідрофільні властивості взаємодіючих поверхонь [69]. На завершальних етапах адгезії значну роль відіграють стабілізуючі фактори, у більшості – білкового або полісахаридного походження. Так, мутантні штами *P. aeruginosa* (дефектні за полісахаридом Psl) здатні взаємодіяти з субстратом, однак втрачають здатність закріплюватись на ньому. У *Escherichia coli* стабілізуючим фактором є білок Ag43 [70].

Після завершення етапу адгезії відбувається поділ клітин та формування моношару з наступною реорганізацією і утворенням структурних одиниць біоплівки – мікроколоній. Стадія дозрівання включає 2 етапи: синтез компонентів матриксу та формування архітектури біоплівки, яка набуває форми піраміди або гриба (рис. 1 Б, В). Така структура забезпечує клітини усіх кластерів поживними та іншими речовинами, необхідними для її розвитку. На етапі утворення структури біоплівки екскретуються полісахариди міжклітинної адгезії, які в присутності двовалентних катіонів забезпечують зв'язування окремих клітин та їх взаємодію [32]. Встановлено, що частка позаклітинного матриксу у біоплівці становить 75-90 %, клітин - 10-25 %, в залежності від видового складу мікробіоти, що входить до її складу [38].

Заключна фаза – фаза розпаду біоплівки, вивільнення поверхневих клітин, які колонізують нові біотичні та абіотичні поверхні. У руйнуванні біоплівки приймає участь альгінатліаза (*P. fluorescens*, *P. aeruginosa*), N-ацетилгепаросанліаза (*E. coli*), гіалуронідаза (*Streptococcus* spp.) та ін. [68]. Одночасно з цим відбувається регуляція експресії генів, відповідальних за утворення джгутиків, активація механізмів, які забезпечують рух мікроорганізмів, знижується активність генів, що кодують порини. Ці процеси завершують цикл розвитку біоплівки.

Процес формування біоплівки регулюється складними механізмами міжклітинної комунікації quorum sensing (QS), яка вперше описана К.Н. Neelson (1970 р.) як система регуляції біоломінісценції у морської бактерії *Vibrio fischeri* [57]. Сигнальна система QS включає два обов'язкові компоненти: низькомолекулярний регулятор (аутоіндуктор – AI), який легко дифундує через клітинну мембрану та рецепторний регуляторний білок, з яким зв'язується аутоіндуктор [3]. При досягненні певної щільності популяції AI накопичуються до необхідного порогового значення та взаємодіють із відповідними регуляторними білками, що викликає різку індукцію експресії певних генів, відповідальних за синтез альгінату, ДНК та інших речовин [24]. AI є індукторами генів, які регулюють метаболізм, вірулентність та патогенність мікроорганізмів. Використовуючи QS, мікроорганізми здійснюють внутрішньовидову, міжвидову комунікацію та взаємодіють з вищими еукаріотами.

Внутрішньовидова комунікація у грамнегативних бактерій здійснюється N-ацил-L-гомосеринлактонами (АГЛ), у грампозитивних – олігопептидами (рис. 2).

АГЛ забезпечують широкий спектр функцій, зокрема плазмідну кон'югацію у *Agrobacterium tumefaciens* [45], експресію генів вірулентності у *V. cholerae*, *Burkholderia*

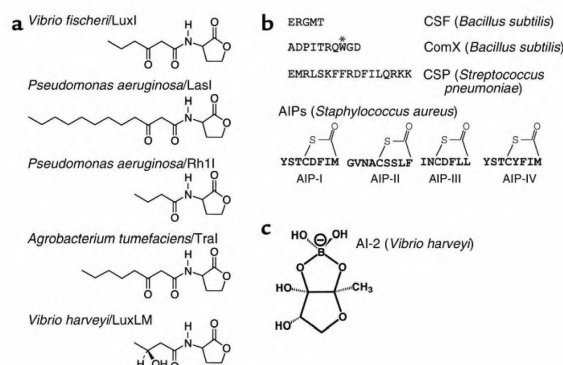


Рис. 2. Структури бактеріальних аутоіндукторів: а - аутоіндуктори деяких грамнегативних бактерій (АГЛ); б - аутоіндуктори грампозитивних бактерій (AIP); в - аутоіндуктор (AI-2) з *V. harveyi* [34].

sepacia і *P. aeruginosa* (I, II, IX, XI, XIII) [21, 26, 71], синтез антибіотика *Erwinia carotovora* [56] та ін. Деякі грамнегативні бактерії здатні утворювати декілька АГЛ, які включають ацилланцоги та відрізняються за кількістю атомів вуглецю (C4, C6, C8 та ін.).

У грампозитивних бактерій сигнальна молекула є пептидом, який складається з 5–17 амінокислот [34]. З клітини сигнальні пептиди виводяться шляхом активного транспорту, взаємодіють з трансмембранними рецепторами у двокомпонентній системі регулювання, що активізує міжклітинну відповідь. В основі цього регулювання – бактеріальна щільність, збільшення якої супроводжується накопиченням сигнальних молекул пептидного походження. QS-контрольовані процеси забезпечують спорування у *B. subtilis* [17], вірулентність у *Enterococcus faecalis* [72] та *Staphylococcus aureus* [47].

Комунікативні зв'язки між бактеріями різних видів здійснюються AI-2, які представлені декількома сигнальними медіаторами і вперше виявлені С. Лие-Ганг та Е.А. Meighen у *V. harveyi* (1989 р.).

Дослідженню біоплівки приділяється значна увага науковців, оскільки здатність патогенних бактерій до плівкоутворення створює суттєві проблеми у клінічній практиці – істотно підвищується стійкість до дії антимікробних препаратів та факторів імунного захисту макроорганізму. Експериментально доведено, що планктонні форми бактерій та грибів у більшості випадків спричинюють гострі запальні процеси та загострення хронічних захворювань (спостерігається при розриві біоплівки і дисемінації збудника), біоплівкові мікроорганізми – хронічні форми захворювань, серед яких хвороби ЛОР-органів, інфекції м'яких тканин, дихальної, видільної системи, запальні процеси статевих органів, шлунково-кишкового тракту, хронічний остеомієліт та ін.

Біоплівки в оториноларингології

Дані проведених експериментальних та клінічних випробувань доводять важливу роль біоплівок у розвитку хронічної ЛОР-патології. Біоплівкові мікроорганізми здатні обумовити хронічний середній отит, хронічний аденоїдит та хронічний риносинусит (рис. 3) [5, 19, 30]. Так, при обстеженні матеріалу, отриманого з тимпаностомічних трубок від 26 дітей з хронічною та рецидивуючою патологією середнього вуха, біоплівки патогенних

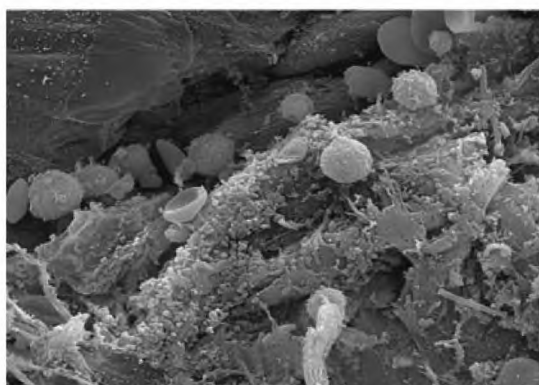
бактерій виявлені у 92 % хворих [31], з поверхні видалених аденоїдів – у 8 із 9 випадків [46]. У хворих на хронічний риносинусит біоплівки були виявлені у 41,7 % пацієнтів, про що свідчать дані дослідження 24 зразків слизової, отриманої з гратчастого лабіринту [61]. Результати ПЦР та скануючої лазерної мікроскопії зразків біопсії епітелію біоплівки підтверджують здатність мікроорганізмів до плівкоутворення на гортані та голосових зв'язках [22, 30].

Найчастіше з біоплівок ЛОР-органів виділяють *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis*, останній є найбільш поширеним видом бактерій, виділених з зіву дорослих пацієнтів, разом з тим їх роль у патогенезі захворювань ЛОР-органів не встановлена [18, 22, 31, 51]. При дослідженні 159 зразків рідини, отриманої з середнього вуха, встановлено, що основними збудниками отитів є *S. pneumoniae* (47,2 %), *S. aureus* (8,8%) та *H. influenzae* (7,4 %) [33]. Встановлено, що біоплівка може бути сформована як монокультурами бактерій, так і мікробними асоціаціями, останні нерідко виявляють у хворих з хронічними синуситами та хронічними отитами.

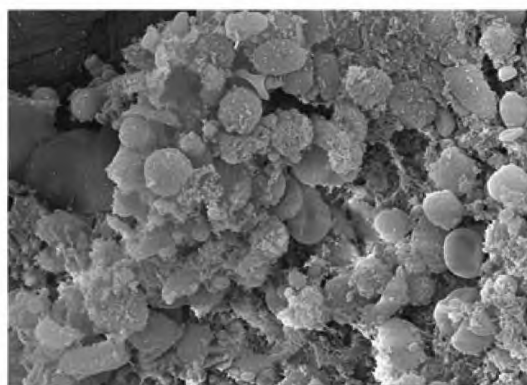
Біоплівки у стоматології

Мікроорганізми на поверхні зуба вперше описані А. ван Левенгуком у 1684 р. З того часу в порожнині рота ідентифіковано більше 700 видів мікроорганізмів, близько 20–25 % з них знаходяться на поверхні зубів, інші – на слизовій оболонці порожнини рота [14, 44, 50]. Мікробна етіологія основних захворювань порожнини рота (карієсу зубів та його ускладнень, а також запальних процесів пародонта) доведена багаточисельними дослідженнями (рис. 4) [10, 14, 44, 50].

Пародонтит – поширене захворювання, причинене біоплівками, що знаходяться на поверхні зубів (зубний наліт). Опосередкована причина розвитку пародонтиту – зубний камінь, який вкритий немінералізованим шаром живих бактерій і безпосередньо не контактує з тканинами ясен. Зубний камінь оптимізує умови для акумуляції мікробного нальоту, викликаючи порушення трофіки тканин. Накопичення зубних відкладень призводить до розвитку як демінералізації твердих тканин зубів, так і хронічних захворювань пародонта: рясному притоку лімфоцитів та моноцитів у сполучну тканину,



А



Б

Рис. 3. Біоплівка на поверхні мигдалини (А) та аденоїди (Б). Мікст-інфекція. Скануюча електронна мікроскопія [19].

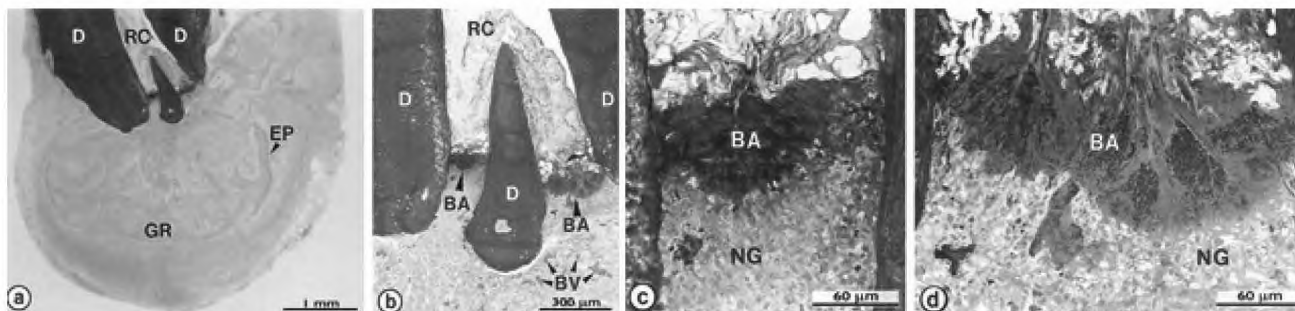


Рис. 4. Біоплівка у ділянці апекса зуба при верхівковому періодонтиті: а, б – апікальна дельта, с, д – латеральні каналі; BA – скупчення бактерій, NG – нейтрофільні гранулоцити, EP – епітелій (По Nair, 2002).

вивільненню лімфокінів, що призводить до пародонтальної деструкції.

При детальному дослідженні зубного нальоту були виділені пародонтальні мікробні комплекси: червоний, зелений, жовтий, помаранчевий та пурпуровий. Червоний комплекс представлений *P. gingivalis*, *B. forsythia* та *T. denticole*, поєднання цих мікроорганізмів супроводжується агресивною дією на пародонт, обумовлює виразну кровоточивість ясен та швидкий перебіг деструктивних процесів в пародонті. До складу зеленого комплексу входять *E. corrodens*, *Capnocytophaga* spp. та *A. actinomycetemcomitans*. Ці бактерії викликають захворювання пародонта, твердих тканин зубів, а також запальні процеси слизової оболонки. Основним фактором вірулентності *A. actinomycetemcomitans* є лейкотоксин, який сприяє лізису нейтрофілів. Жовтий комплекс представлений *S. mitis*, *S. israelis* та *S. sanguis*, пурпуровий – *V. parvula* та *A. odontolyticus*, помаранчевий – *P. nigrescens*, *Prevotella intermedia*, *P. micros*, *C. rectus* та *Campylobacter* spp. *P. intermedia* продукує фосфоліпазу А, порушує цілісність мембран епітеліальних клітин; є активним продуцентом протеаз, здатних розщеплювати білки пародонтальних тканин та тканинної рідини, що сприяє виникненню пародонтальних абсцесів. Зазначені мікробні асоціації знаходяться в стані стабільної біоплівки, яка прикріплена до поверхні зуба або стінок пародонтальної кишені, при цьому склад вільно розміщених мікробних скупчень всередині нього може бути іншим [10].

При дослідженні мікробного пейзажу надясенної та підясенної біоплівок, встановлено, що надясенна мікробна спільнота представлена переважно грампозитивними бактеріями: *S. sanguinis*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *Lactobacillus* spp.; підясенна – грамнегативними: *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *Campylobacter* spp., *Capnocytophaga* spp., *E. corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Treponema denticola* [10]. Пародонтити здатні викликати і гриби, включаючи представників роду *Candida*. Встановлено, що *C. albicans* відіграє важливу роль у патогенезі пародонтиту завдяки своїй здатності проникати у епітелій та викликати лізис моноцитів [13]. Мікроорганізми здатні створювати високі концентрації метаболітів, зокрема, аміаку, перекису водню, оксидантів, діоксиду вуглецю, які впливають як на видовий склад мікроколоній, так і на макроорганізм.

Біоплівки нижніх дихальних шляхів

Біоплівки, утворені бактеріями, грибами або мікробними асоціаціями, здатні спричинити хронічний трахеїт, бронхіт, бронхопневмонію, дифузний панбронхіоліт, ускладнюють перебіг муковісцидозу. Накопичені дані свідчать, що біоплівки можуть відігравати важливу роль при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ) та бронхоектазах. Основними бактеріями, що входять до складу біоплівки при ХОЗЛ є *H. influenza*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* [6]. Механізм формування біоплівки пов'язаний з пошкодженням епітелію дихальних шляхів через паління або забруднення довкілля. Ці фактори сприяють розвитку запалення та активації макрофагів, нейтрофілів і дендритних клітин, активують клітини адаптивного імунітету, запускають аутоімунні механізми, які викликають хронічний запальний процес.

Хронічна інфекція при бронхоектазії підтримується *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*. Певну роль у формуванні біоплівки при бронхоектазах відіграють також нетуберкульозні мікобактерії [6].

Біоплівки здатні обумовити вентилятор-асоційовану пневмонію, яка є однією з найбільш поширених госпітальних інфекцій і реєструється у 8–28 % пацієнтів, які знаходяться на штучній вентиляції легень. Частота вентилятор-асоційованих пневмоній складає 2–16 епізодів на 1000 днів штучної вентиляції легень, пік захворюваності – 5–9 днів механічної вентиляції [6].

Особливу роль відіграють біоплівки при муковісцидозі, їх розвиток обумовлений наступними факторами: погіршенням мукоциліарного кліренсу, підвищенням щільності поверхневих рецепторів, які здатні зв'язувати бактерії, порушенням фагоцитозу епітеліальними клітинами. Формуванню біоплівки сприяють гіпоксія та слизові пробки, оскільки створюють несприятливі умови для планктонних форм бактерій, сприяють їх адгезії та утворенню біоплівки. При муковісцидозі найчастіше виявляють *H. influenza*, *S. aureus* та *B. cepacia*. В колонізації легень приймає участь і синьогнійна паличка, на перших етапах – немуконічні штами, які через місяці-роки змінюються на мукоїдні [7, 39, 64]. Близько 80 % мукоїдних штампів є мутантами за геном *musA*, який відповідає за продукцію білка MusA – блокатора одного із альтернативних сигма-факторів (AlgT/AlgU/s²²), від якого залежить експресія альгінатного оперону. Зміна немуконідного фенотипу на мукоїдний - адаптивний захист бактерій

від фагоцитозу, дефензинів, антибіотиків та інших антимікробних засобів [7]. З біоплівками пов'язане виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії, гнійно-запальних ускладнень у пацієнтів з трахеостомою, ендотрахеальними трубками та кохлеарними імплантами.

Біоплівки у шлунково-кишковому тракті

Мікробіота шлунково-кишкового тракту – складна екосистема, загальний геном бактерій, які колонізують ШКТ, складає близько 400 тис. генів, що в 12 разів перевищує геном людини. Більшість бактерій ШКТ існують у вигляді біоплівок (рис. 5), оскільки наявність поживних речовин, ряду фізико-хімічних факторів створює ідеальне середовище для адгезії, колонізації мікроорганізмами та утворення ними біоплівок. У складі мікробних співтовариств виживаність бактерій значно збільшується за рахунок підвищення стійкості до факторів імунного захисту людини та дії антимікробних препаратів. Дослідження верхніх відділів ШКТ не виявили значного мікробного обсіменіння, разом з тим відмічається видова різноманітність складу мікробіоти. Однак склад, функції, клінічне значення мікробіоти у повній мірі не визначені.

У здорових людей постійна мікрофлора, яка колонізує слизову оболонку стравоходу, представлена переважно грампозитивними анаеробними мікроорганізмами – лактобацилами та стрептококами [48]. У шлунку дорослої людини міститься відносно невелика кількість мікроорганізмів, які можуть бути визначені стандартними мікробіологічними методами: від 10^2 до 10^4 мікробних клітин в 1 мл шлункового соку. Висока кислотність (рН 1,5–2,0 натще), вплив протеолітичних ферментів та активна моторика створюють відносно несприятливі умови для розмноження бактерій. Експериментально встановлено, що мікробіота шлунка представлена резидентними представниками біотопів респіраторного тракту, ротової порожнини, стравоходу та тонкої кишки. У здорових людей зі слизової оболонки шлунка виділяють *Veillonella* spp., *Lactobacillus* spp., *Clostridium* spp. [4]. Також виявляють бактерії родів *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*. Серед бактерій, які колонізують шлунок виявлено мікроорганізми, які представляють більш ніж 130 родин, 13 типів, серед яких домінуючими є представники

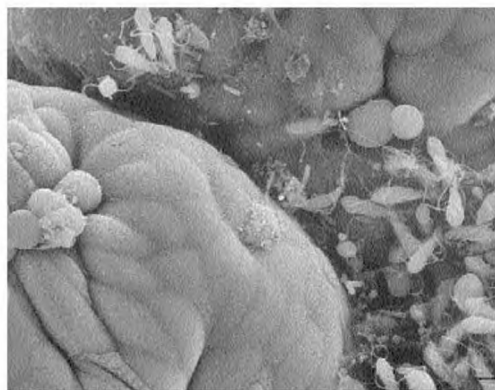


Рис. 5. Біоплівка на стінці тонкої кишки. Електронна мікроскопія [2].

Proteobacteria, *Bacteroides*, *Actinobacteria* та *Fusobacteria* [4].

Біоплівки в сечовій та статевих системах

Біоплівкові мікроорганізми здатні спричинити хронічний простатит, рецидивуючий цистит, пієлонефрит. Біоплівки формуються на уретральних катетерах, стендах, виявляються на сечових камінцях, штучних сечових сфінктерах, пенільних протезах.

При проведенні мікроскопічних досліджень біоплівки були знайдені на поверхні каналу передміхурової залози, що підтверджує їх наявність при хронічному простатиті [52]. Інфекція має висхідний характер, окрім традиційних уропатогенів (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, *E. faecalis* і *S. aureus*), у пацієнтів виявляють і *Chlamydia trachomatis* та інші грампозитивні й грамнегативні патогени, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma* spp. і *Mycobacteria* spp. [35].

Не дивлячись на загальноприйнятну класифікацію хронічного простатиту, диференціація хронічного небактеріального та бактеріального запалення є питанням дискусійним. Планктонні мікроорганізми внаслідок уретропростатичного рефлюксу потрапляють у протоки простати та ацинуси, обумовлюють постійну імунну стимуляцію та хронічне запалення [59].

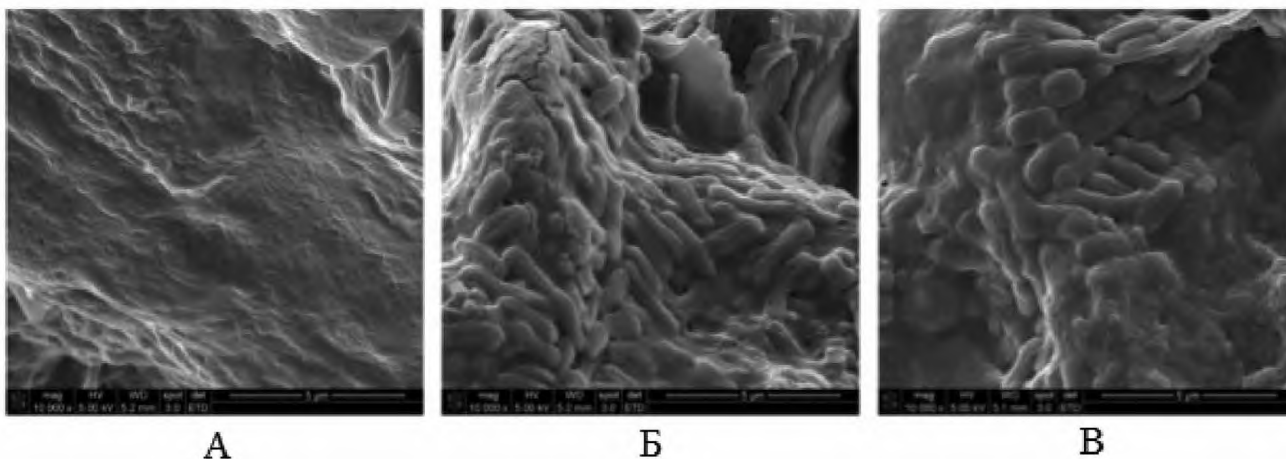


Рис. 6. Жовчні камені. Скануюча електронна мікроскопія.

А – нефібриковані жовчні камені; Б та В – біоплівка *S. typhi*, розміщена на жовчному камені [28].

Детальне дослідження етапів формування біоплівки в сечових шляхах не дало змоги встановити точний механізм адгезії та виживання мікроорганізмів. Уропатогенна кишкова паличка (УКП) зв'язується з поверхневими епітеліальними клітинами сечового міхура, які розпізнають бактеріальні адгезини та ЛПС через Тол-подібні рецептори та стимулюють міграцію нейтрофілів у слизову оболонку сечового міхура. Взаємодіючи з епітелієм через фімбрії I типу, кишкова паличка стимулює відлучення поверхнево розміщених епітеліальних клітин, сприяючи розповсюдженню інфекції та виникненню бактеріурії. УКП при хронічному запаленні здатна персистувати впродовж тривалого часу, проникати в уротелій ниркових лоханок та ниркові сосочки і обумовлювати запальний процес. В експериментах *in vivo* встановлено, що першим етапом розвитку пієлонефриту є адгезія мікроорганізмів на уротелії [20]. Біоплівкові мікроорганізми здатні спричинити як безсимптомну бактеріурію, так і ендотоксичний шок внаслідок потрапляння токсинів у системний кровоток.

Інфекційний процес сприяє утворенню каменів і у нирках, внаслідок зв'язування бактерій з мінеральними субстратами за допомогою ферменту уреазу [53]. Лужна реакція сечі сприяє розмноженню мікроорганізмів, таких як бактерії родів *Proteus*, *Providencia*, *Klebsiella* та *Pseudomonas* [23].

Біоплівкові мікроорганізми обумовлюють також хронічні вагінальні інфекції [36]. Вульвовагінальний кандидоз (молочницю), принаймні один раз у своєму житті виявляли у 75 % здорових дорослих жінок, а близько 8 % жінок страждають на хронічний кандидоз з частими рецидивами [27].

Значне місце у виникненні хронічних запальних процесів належить уретральним катетерам. У пацієнтів з постійними уретральними катетерами бактеріурія виникає у 30-80 % випадків. Інфекція у більшості випадків розповсюджуються висхідним шляхом по уретрі під час або після постановки катетера. Мікробіологічні дослідження показали, що у більшості випадків у катетерах виявляються *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, а основними продуцентами біоплівок є *P. mirabilis*, *E. faecalis*, *C. tropicalis* та *S. aureus* [41].

Формування біоплівки та інкрустація обмежує ефективність різних катетерів з антимікробним покриттям, оскільки кристали на катетерах дають змогу бактеріям прикріплюватись та розмножуватись без контакту із захисним покриттям [66].

Біоплівки та хронічні рани

Хронічні рани, в тому числі діабетична виразка стопи, пролежні і трофічні виразки нижніх кінцівок є серйозною проблемою клінічної медицини. Щорічно тільки у США здійснюється близько 100 000 ампутацій кінцівок у пацієнтів з цукровим діабетом та у 67 з 80 хворих, які страждають на венозну недостатність [25]. Одна із основних причин – хронічні рани. Тривалість перебігу патологічного процесу та недостатня ефективність сучасних засобів фармакотерапії потребували детального вивчення причин, які перешкоджають загоєнню ран. При дослідженні мікробіоти ранової поверхні було встановлено, що бактерії у ранах існують у спільнотах – біоплівках. Хоча

питання щодо наявності біоплівкових форм бактерій та грибів є дискусійним, більшість досліджень доводять їх наявність на рановій поверхні. Некротичні тканини є ідеальним середовищем для розвитку мікробної спільноти та утворення зрілої біоплівки. Дослідження з використанням світлового та скануючого мікроскопів, а також гелелектрофорезу показали, що зі зразків хронічних ран біоплівки виявляються у 60 % випадків, гострих ран – у 6 % [25]. Молекулярний аналіз ранових зразків показав різноманітність полімікробної спільноти, грамположитивні бактерії (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp.) виявлялись у верхніх шарах біоплівки, грамнегативні та мікробні асоціації – у глибинних шарах. Зі зразків хронічних ран виділені також анаеробні мікроорганізми (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.). При дослідженні мікробного пейзажу ран встановлено, що при хронічних та гострих ранах частка *Staphylococcus* spp. складає: 65 % та 60 % відповідно; *Enterococcus* spp. – 62 % та 80 %; *Pseudomonas* spp. – 35 % і 20 %; *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. та *Citrobacter* spp. – 24 % і 20 %; *Streptococcus* spp. – 22 % і 0 %; *Escherichia* spp. – 14 % і 0 %; *Morganella* spp. – 8 % та 0 %; *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. – 5 % та 0 %; *Serratia* і *Xanthomonas* – 3 % та 0 % відповідно. Результати проведених експериментів показали, що біоплівки наявні у хронічних ранах і рідко виявляються у гострих ранах. Встановлено, що біоплівки представлені у більшості випадків мікробними асоціаціями [25].

Біоплівки та захворювання кісток

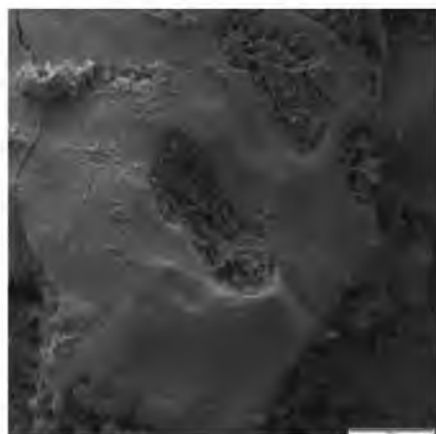
Утворення біоплівок спостерігається на поверхні інфікованих кісток у людей і тварин, що спричинює остеомиєліт [58]. Найбільш поширеними збудниками хронічного остеомиєліту є грамположитивні коки *Staphylococcus* spp., з переважанням штамів золотистого стафілокока та грамнегативні мікроорганізми (*E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* та ін.), які характеризуються високою стійкістю до антибактеріальних препаратів [16].

Дослідження дії клінічного стафілококу на кісткову тканину при хронічному остеомиєліті показало його негативний вплив на життєздатність остеобластів, що призводило до активації апоптозу; на активність лужної фосфатази, зниження внутрішньоклітинного накопичення кальцію і неорганічного фосфату; на експресію факторів транскрипції і генів, що беруть участь у мінералізації кісток [65].

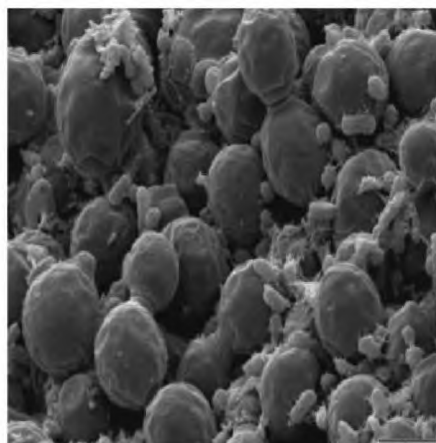
Мікробні біоплівки були знайдені у зразках кісток хворих на остеонекроз та остеомиєліт щелепи [8, 12, 15]. Остеомиєліт щелепи характеризується запальним процесом гнійного-інфекційного характеру, який поширюється на усю структуру щелепної системи і призводить до розвитку остеонекрозу [15].

Більшість дослідників вважають, що пусковим фактором у розвитку остеомиєліту щелепи може бути хірургічне втручання на альвеолярному відростку, пошкодження пародонту та травми щелепи. У більшості випадків розвитку остеонекрозу щелепи сприяють: видалення зубів – 37,8 %, ускладнений пародонтит – 28,6 %, хірургічне втручання на тканинах пародонту – 11,2 %, дентальна імплантатія – 3,4 %; у 25 % випадків захворювання розпочинається спонтанно [12].

Основними збудниками остеонекрозу є *Fusobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Selemomonas* spp. і *Bacillus* spp. Електронна мікроскопія щелепи хворих на остеомієліт виявила наявність грибів *C. albicans* (рис. 7) [14, 54].



А



Б

Рис. 7. Скануюча електронна мікроскопія ділянки кістки, ураженої мікроорганізмами: А – зона резорбції з багатокомпонентною біоплівкою; В – ко-агрегація дріжджоподібних грибів з бактеріями [14].

Відомі випадки виникнення остеонекрозу щелепи у хворих на онкологічні захворювання, які застосовували бісфосфонати [67] та у наркозалежних людей при вживанні амфетаміну [8, 12].

Мікробні біоплівки в кардіохірургії

В кардіології з біоплівками асоціюються: інфекційний ендокардит, зумовлений утворенням біоплівок на власних клапанах пацієнтів, інфекційний ендокардит, пов'язаний з протезними клапанами або іншими імплантатами та катетер-асоційовані інфекції.

Роль біоплівок у розвитку інфекційного ендокардиту нативних клапанів досліджена недостатньо. Мікроорганізми-збудники потрапляють в кров'яне русло, перш за все, через порожнину рота та шлунково-кишковий тракт. Оскільки мікроорганізми погано прикріплюються до непошкодженого ендотелію, адгезію збудникам значно полег-

шують мікротромби, які утворюються на місці пошкодження ендотелію. В тромботичних пошкодженнях серцевих клапанів був ідентифікований фібрoneктин, який продукують ендотеліальні клітини, тромбоцити та фіброласти. Біоплівки на серцевих клапанах здатні обумовити пошкодження клапана або емболію. В дослідженнях на кролях встановлено, що бактерії, які проникають у сполучну тканину аортального клапана, обумовлюють його структурне пошкодження.

Частота виникнення протезного інфекційного ендокардиту збільшується пропорційно розвитку кардіохірургії та складає 0,5–4,0 % при застосуванні механічних або біологічних клапанів. Протезний ендокардит у більшості випадків пов'язаний з колонізацією мікроорганізмами манжети протезних клапанів: бактерії та гриби колонізують кільце, в яке протезний клапан був вживлений, що призводить до відділення клапана від оточуючих тканин [1].

Катетер-асоційовані біоплівкові інфекції та інфекції, пов'язані з медичними пристроями.

Експериментально доведено, що колонізація катетера та формування біоплівки (як на його поверхні, так і у просвіті) спостерігається вже впродовж перших днів після його установки. Відомо, що на катетерах, встановлених на термін до 10 днів, біоплівки утворюються у більшості випадків на зовнішній поверхні катетера, при більш тривалому використанні (10–30 днів) – в його просвіті. Полегшує колонізацію мікроорганізмам наявність на поверхні катетера формених елементів крові та білків (альбуміну, фібриногену, фібрoneктину та ін.). Так, *S. aureus* здатен прикріплюватись до фібрoneктину, фібриногену та інших білків, *S. epidermidis* – до фібрoneктину [1, 60]. Окрім того, встановлено, що полегшують колонізацію адгезини, зокрема гемаглютинін та міжклітинний адгезин у *S. epidermidis*. При аналізі мікробного пейзажу встановлено, що найчастіше на катетерах виявляються *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* та *C. albicans*.

Біоплівки виявляють на внутрішніх стентах, які встановлені у верхні сечові шляхи. Встановлено, що мікроорганізми колонізують близько 90 % стентів, бактеріурія спостерігається у 27–30 % хворих.

Нерідко проблемою при використанні медичних біоматеріалів є інкрустація, особливо при інфікуванні уреазо-продукуючими бактеріями, зокрема *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *M. catarrhalis*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, які розщеплюють сечовину у сечі на аміак та водень, що призводить до зміни складу сечі, підвищення рН, накопичення струвіту та апатиту (кальцію фосфату) на епітелії сечовивідних шляхів, а також на поверхні катетерів, стентів, камінців. Уреаза *P. mirabilis* гідролізує сечовину з утворенням аміаку у 6–10 разів швидше ніж уреаза інших видів. Експериментально доведено, що біоплівки у пацієнтів, які знаходяться на штучній вентиляції легень розвивають впродовж перших 48 год, у їх складі часто виявляють *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*.

Висновок. Бактеріальна біоплівка – організована форма існування адгезованих бактерій, здатних продукувати позаклітинний матрикс, може знаходитись на різній

стадії диференціювання за фізіологічними, морфологічними, генетичними ознаками, життєдіяльність якої регулюється міжклітинними сигнальними молекулами. Утворення біоплівки доведено у більшості бактерій та грибів, як і їх здатність обумовлювати патологічні процеси різних органів та систем. Фундаментальні відмінності у фізіології та генетиці планктонних форм мікроорганізмів та мікроорганізмів у складі біоплівки потребують перегляду підходів щодо діагностики та терапії пацієнтів із захворюваннями, зумовлених біоплівками, та внесення доповнень до Інструкцій для медичного застосування на антимікробні препарати.

Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження. Дане дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.В. Роль микробных сообществ или биопленок в кардиохирургии / Н.В. Белобородова, И.Т. Байрамов // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – Т. 55, № 11-12. – С. 44–59.
2. Биопленка или коллективное сообщество микроорганизмов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medic.usamicus.com/index.php?action=5x755-2-3ag-4a-5a-13ef-14bnx1>.
3. Воробей С.С. Бактериальні біоплівки. Quorum sensing – «відчуття кворуму» у бактерій в біоплівках / С.С. Воробей, О.С. Воронкова, А.І. Вінніков // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія. – 2012. – Вип. 20, Т. 1. – С. 13–22.
4. Исаева Г.Ш. Микробиота, биоплёнки и Helicobacter pylori при заболеваниях гастродуоденальной зоны / Г. Ш. Исаева, В.Б. Знатдинов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 5. – С. 762–768.
5. Карпова Е.П. Бактериальные биопленки в оториноларингологии / Е.П. Карпова, Д.А. Тулунов // Эффективная фармако-терапия. Педиатрия. – 2012. – № 29. – С. 6–9.
6. Марушко Ю.В. Утворення біоплівки при респіраторній патології. Вплив амброколу на біоплівки дихальних шляхів (огляд літератури) / Ю.В. Марушко, Т.В. Гицак // Здоров'я ребенка. – 2016. – Т. 2, № 70. – С. 88–94.
7. Маянский А.Н. Pseudomonas aeruginosa: характеристика биопленочного процесса / А.Н. Маянский, И.В. Чеботарь, Е.И. Руднева [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология, и вирусология. – 2012. – Т. 27, № 1. – С. 3–6.
8. Медведев Ю.А. Остеонекрозы костей лиц с наркотической зависимостью: клиника, диагностика, принципы лечения / Ю.А. Медведев // Врач. – 2012. – № 2. – С. 55–60.
9. Плакунов В.К. Микробные биопленки: перспективы использования при очистке сточных вод / Плакунов В.К., Николаев Ю.А. // Вода: Химия и экология. – 2008. – № 2. – С. 11–13.
10. Побожьева Л.В. Роль биопленки в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта и способы ее устранения / Л.В. Побожьева, И.С. Копецкий // Лечебное дело. – 2012. – № 2. – С. 9–13.
11. Роговская М.И. Микробиологическая характеристика биопленки, очищающей сероводородсодержащие сточные воды / М.И. Роговская, М.Ф. Лазарева // Микробиология. – 1961. – Т. 30, Вып. 4. – С. 487–491.
12. Рузин Г.П. Современные взгляды на патогенез остеомиелита челюстей у лиц с наркотической зависимостью. [Электронный ресурс] / Г.П. Рузин, О.В. Ткаченко – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-vzglyady-narpatogenez-osteomielita-chelyustey-u-lits-s-narkoticheskoy-zavisimostyu>.
13. Современные методы в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: монография / О.А. Гуляева, Р.Т. Буляков, Л.П. Герасимова, Т.С. Чемикосова. – Уфа: УралПолиграфСнаб, – 2016. – 190 с.
14. Соломонов М.Е. Биопленка как эндодонтическая инфекция / М.Е. Соломонов // Клиническая эндодонтия – 2008. – Т. 2, № 3-4. – С. 31–34.
15. Что такое остеомиелит челюсти и как его лечить? [Электронный ресурс] // perelomoff.net/bolezni-kostej/osteomielit-chelyusti.html.
16. Штутцман И.В. Биопленкообразующая способность выделенных из ран больных хроническим остеомиелитом штаммов Staphylococcus aureus и Pseudomonas aeruginosa и их ассоциаций, полученных in vitro / И.В. Штутцман, Е.В. Осипова // Успехи современного естествознания. – 2014. – Vol. 11, № 3 – С. 18–21.
17. A Bacillus subtilis regulatory gene product for genetic competence and sporulation resembles sensor protein members of the bacterial two-component signal-transduction systems / Y. Weinrauch, R. Penchev, E. Dubnau [et al.]. // Genes Dev. – 1990. – Vol. 4, № 5. – P. 860–872.
18. Age-related genotypic and phenotypic differences in Moraxella catarrhalis isolates from children and adults presenting with respiratory disease in 2001–2002 / S.J. Verhaegh, A. Streefland, J.K. Dewnarain [et al.]. // Microbiology. – 2008. – Vol. 154. – P. 1178–1184.
19. Al-Mazrou K.A. Adherent biofilms in adenotonsillar diseases in children / K.A. Al-Mazrou, A.S. Al-Khattaf // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2008. – Vol. 134, № 1. – P. 20–23.
20. An ecological study of infected urinary stone genesis in an animal model / J.C. Nickel, M. Olson, R.J. McLean [et al.]. // Br. J. Urol. – 1987. – Vol. 59, № 1. – P. 21–30.
21. Attenuation of Pseudomonas aeruginosa virulence by quorum sensing inhibitors. / M. Hentzer, H. Wu, J.B Andersen [et al.]. // EMBO J. – 2003. – Vol. 22. – P.3803–3815.
22. Bacterial biofilm associated with chronic laryngitis / T.J. Kinnari, H. Lampikoski, T. Hyuynen [et al.]. // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2012. – Vol. 138, № 5. – P. 467–470.
23. Basak S. Biofilms: a challenge to medical fraternity in infection control [Электронный ресурс] / S. Basak, M.N. Rajurkar, R.O. Attal [et al.]. // Режим доступа: <http://www.intechopen.com/books/infection-control/biofilms-a-challenge-to-medical-fraternity-in-infection-control>.
24. Bassler B.L. How bacteria talk to each other: regulation of gene expression by quorum sensing / Bassler B.L. // Curr Opin Microbiol. – 1999. – Vol. 2. – P. 582–587.
25. Biofilms in chronic wounds / G.A. James, E. Swogger, R. Wolcott [et al.]. // Wound Repair and Regeneration – 2008. – Vol. 16, № 1. – P. 37–44.
26. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections / T. Bjarnsholt // APMIS. – 2013. – Vol. 121, № 136. – P. 1–58.
27. Candida albicans forms biofilms on the vaginal mucosa / M.M. Harriott, E.A. Lilly, T.E. Rodriguez [et al.]. // Microbiology – 2010. – Vol. 156, Pt. 12. – P. 3635–3644.
28. Chronic Salmonella typhi infection and gallbladder cancer [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Chronic_Salmonella_Typhi_Infection_and_Gallbladder_Cancer.
29. Costerton J.W. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections / J.W. Costerton, P.S. Stewart, E.P. Greenberg // Science. – 1999. – Vol. 284, № 5418. – P. 1318–1322.
30. Demonstration of bacterial cells and glycocalyx in biofilms on human tonsils / R.E. Kania, G.E. Lamers, M.J. Vonk [et al.]. // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 133, № 2. – P.115–121.
31. Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media / L. Hall-Stoodley, F.Z. Hu, A. Gieseke [et al.]. // JAMA. – 2006. – Vol. 296, № 2. – P. 202–211.
32. Dunne W.M. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? / W.M. Dunne // Clin Microbiol Rev. – 2002. – Vol. 15, № 2. – P. 155–166.
33. Etiology and epidemiology of children with acute otitis media and spontaneous otorrhea in Suzhou, China / Y. Ding, Q. Geng, Y. Tao [et al.]. // Pediatr Infect Dis J. – 2015. – Vol. 34, № 5. – P. 102–126.
34. Federle M.J. Interspecies communication in bacteria / M.J. Federle, B.L. Bassler // J Clin Invest. – 2003. – Vol.112. – P. 1291–1299.
35. Fluoroquinolone – macrolide combination therapy for chronic bacterial prostatitis: retrospective analysis of pathogen eradication rates, inflammatory findings and sexual dysfunction / V. Magri, E. Montanari, V. Ъkerk, [et al.]. // Asian J Androl. – 2011. – Vol.13, № 6. – P. 819–827.
36. Fox E.P. The role of Candida albicans biofilms in human disease. / E.P. Fox, C.J. Nobile // Candida albicans: symptoms, causes and treatment options [Ed. L.A. Dietrich, T.S. Friedmann]. – New York: Nova Science Publishers, 2013. – P. 1–24.

37. Ganesh C.K. Significance of microbial biofilms in food industry: a review / C.K. Ganesh, S.K. Anand // *Int J Food Microbiol.* – 1998. – Vol. 42, № 1-2. – P. 9–27.
38. Garrett T. R. Bacterial adhesion and biofilms on surfaces / T. R. Garrett, M. Bhakoo, Z. Zhang // *Progress in Natural Science.* – 2008. – Vol. 18. – P. 1049–1056.
39. Gibson R.L. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis / R.L. Gibson, J.L. Burns, B.W. Ramsey // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 168, № 8. – P. 918–951.
40. Gonzalez-Escobedo G. Chronic and acute infection of the gall bladder by *Salmonella typhi*: understanding the carrier state / G. Gonzalez-Escobedo, J.M. Marshall, J.S. Gunn. // *Nat Rev Microbiol.* – 2011. – Vol. 9, № 1. – P. 9–14.
41. Holč V. Microbial diversity in biofilm infections of the urinary tract with the use of sonication techniques / V. Holč, F. Ruzicka, M. Horka // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2010. – Vol. 59, № 3. – P. 525–528.
42. Impact of drinking water conditions and copper materials on downstream biofilm microbial communities and *Legionella pneumophila* colonization / J. Lu, H.Y. Buse, V. Gomez-Alvarez, [et al.]. // *J Appl Microbiol.* – 2014. – Vol. 117, № 3. – P. 905–918.
43. Kelstrup J. Microbial aggregate contamination of water lines in dental equipment and its control. / J. Kelstrup, T.D. Funder-Nielsen, J. Theilade // *Acta Pathol Microbiol Scand B.* – 1977. – Vol. 85, № 3. – P. 177–183.
44. Kerry W.J. The areas of various surfaces in the human mouth from nine years to adulthood / W.J. Kerry, J. Kelly, D.A. Geddes // *J. Dent Res.* – 1991. – Vol. 70, № 12. – P. 1528–1530.
45. Lang J. Functions and regulation of quorum-sensing in *Agrobacterium tumefaciens* / J. Lang, D. Faure // *Front Plant Sci.* – 2014. – Vol. 5, № 14. – P. 9–13.
46. Location of bacterial biofilm in the mucus overlying the adenoid by light microscopy / B. Winther, B.C. Gross, J.O. Hendley, S.V. Early // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2009. – Vol. 135, № 12. – P. 1239–1245.
47. Lyon G.J. Peptide signaling in *Staphylococcus aureus* and other gram-positive bacteria / G.J. Lyon, R.P. Novick // *Peptides.* – 2004. – Vol. 25, № 9. – P. 1389–1403.
48. Macfarlane S. Microbial biofilm in the human gastrointestinal tract / S. Macfarlane, J.F. Dillon // *J. Appl. Microbiol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1187–1196.
49. Makin S.A. The influence of A-band and B-band lipopolysaccharide on the surface characteristics and adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* to surfaces. / S.A. Makin, T.J. Beveridge // *Microbiology.* – 1996. – Vol. 142, Pt. 2. – P. 299–307.
50. Marsh P.D. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease / P.D. Marsh // *Adv. Dent. Res.* – 1994. – Vol. 8, № 2. – P. 263–271.
51. Massa H.M. Otitis media: viruses, bacteria, biofilms and vaccines / H.M. Massa, A.W. Cripps, D. Lehmann // *MJA* – 2009. – Vol. 191, № 9. – P. 44–49.
52. Mazzoli S. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications / S. Mazzoli // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 2010. – Vol. 59, № 3. – P. 337–344.
53. Microbial biofilms / M. Deb, S. Gupte, P. Aggarwal [et al.]. // *SMU Medical Journal* – 2014. – Vol. 1, № 2. – P. 116–127.
54. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy / P.P. Sedghizadeh, S.K. Kumar, A. Gorur [et al.]. // *JADA* – 2009. – Vol. 140, № 10. – P. 1259–1265.
55. Moritz M.M. Integration of *Pseudomonas aeruginosa* and *Legionella pneumophila* in drinking water biofilms grown on domestic plumbing materials / M.M. Moritz, H.C. Flemming, J. Wingender // *Int J Hyg Environ Health.* – 2010. – Vol. 213, № 3. – P. 190–197.
56. N-acyl homoserine lactone binding to the CarR receptor determines quorum-sensing specificity in *Erwinia* / M. Welch, D.E. Todd, N.A. Whitehead [et al.]. // *EMBO J.* – 2000. – Vol. 19, № 4. – P. 631–641.
57. Nealson K.H. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescence system. / K.H. Nealson, T. Platt, J.W. Hastings // *Journal of Bacteriology.* – 1970. – Vol. 104. – P. 313–322.
58. Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection / R.A. Brady, J.G. Leid, J.H. Calhoun [et al.]. // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 2008. – Vol. 52, № 1. – P. 13–22.
59. Pathogenesis of chronic bacterial prostatitis in an animal model / J.C. Nickel, M.E. Olson, A. Barabas [et al.]. // *Br. J. Urol.* – 1990. – Vol. 66, № 1. – P. 47–54.
60. Raad I. Intravascular-catheter-related infection / I. Raad // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 893–898.
61. Role of biofilms in chronic inflammatory diseases of the upper airways / L. Calm, G.C. Passali, J. Galli [et al.]. // *Adv. Otorhinolaryngol.* – 2011. – Vol. 72. – P. 13–22.
62. Rutter P.R. The adhesion of microorganisms to surfaces: physico-chemical aspects / P.R. Rutter, B. Vincent // *Microbial adhesion to surfaces* [Ed. R.C. W. Berkeley et al.]. – London: Ellis Horwood, 1980. – P. 79–91.
63. 16S rDNA sequence analysis of culturable marine biofilm forming bacteria from a ship's hull / D. Inbakandan, P.S. Murthy, R. Venkatesan [et al.]. // *Biofouling.* – 2010. – Vol. 26, № 8. – P. 893–899.
64. Saiman L. Microbiology of early CF lung disease / L. Saiman // *Paediatr Respir Rev.* – 2004. – Vol. 5. – P. S367–S369.
65. *Staphylococcus aureus* biofilms decrease osteoblast viability, inhibits osteogenic differentiation, and increases bone resorption in vitro / C.J. Sanchez, C.L. Ward, D.R. Romano [et al.]. // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2013. – Vol. 14. – P. 1–14.
66. Stickler D.J. The encrustation and blockage of long-term indwelling bladder catheters: a way forward in prevention and control / D.J. Stickler, R.C. Feneley // *Spinal Cord.* – 2010. – Vol. 48, № 11. – P. 784–790.
67. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in oncologic patients: a challenging problem / A.M. Eckardt, J. Lemound, D. Lindhorst [et al.]. // *Anticancer Research.* – 2011. – Vol. 31. – P. 2313–2318.
68. Sutherland I.W. Polysaccharases for microbial exopolysaccharides / I.W. Sutherland // *Carbohydr Polym.* – 1999. – Vol. 38. – P. 319–328.
69. The influence of cell and substratum surface hydrophobicities on microbial attachment / Y. Liu, S. Yang, H. Xu [et al.]. // *J Biotechnol.* – 2004. – Vol. 110, № 3. – P. 251–256.
70. The outer membrane protein, Ag43, mediates cell-to-cell interactions in *E. coli* biofilms / P. N. Danese, L.A. Pratt, S. Dove [et al.]. // *Mol. Microbiol.* – 2000. – Vol. 37. – P. 424–432.
71. Vfr controls quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. / A.M. Albus, E.C. Pesci, L.J. Runyen-Janecky [et al.]. // *J Bacteriol.* – 1997. – Vol. 179, № 12. – P. 3928–3935.
72. Virulence effect of *Enterococcus faecalis* protease genes and the quorum-sensing locus *fsr* in *Caenorhabditis elegans* and mice / C.D. Sifri, E. Mylonakis, K.V. Singh [et al.]. // *Infect Immun.* – 2002. – Vol. 70, № 10. – P. 5647–5650.
73. Yoo J.A. An emission pattern of a thermophilic bacteria attached to or imbedded in porous supports / J.A. Yoo, X.D. Chen // *International Journal of Food Microbiology.* – 2002. – Vol. 73, № 1. – P. 11–21.

БИОПЛЕНКИ И ИХ РОЛЬ В ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Недашківська В.В., Дронова М.Л., Врынчану Н.А.

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Формирование биопленок – организованных сообществ микроорганизмов, является одной из основных стратегий их выживания не только в окружающей среде, но и в макроорганизме. Исследованиям в этой области уделяется значительное внимание ученых, поскольку способность патогенных бактерий к пленкообразованию создает проблемы в клинической практике – существенно повышается устойчивость к действию антимикробных препаратов и факторов иммунной защиты макроорганизма. В настоящее время известно, что биопленки характеризуются этапностью развития, наличием внеклеточного матрикса и способностью к саморегуляции за счет межклеточной коммуникации (системы quorum sensing), что позволяет выбрать принципиально новые мишени для антибиопленочной терапии. В большинстве случаев биопленочные микроорганизмы вызывают хронические формы заболеваний, а при диссеминации и высвобождении планктонных форм способны приводить к обострению воспалительных процессов. Биопленки, образованные бактериями, грибами или микробными ассоциациями, осложняют течение раневого процесса, обуславливают болезни ЛОР-органов, инфекции мягких тканей и костей, дыхательной, выделительной, сердечно-сосудистой системы, воспалительные процессы половых органов, желудочно-кишечного тракта и др. Экспериментально доказано, что микроорганизмы способны формировать биопленки не только на биотических, но и на абиотических поверхностях. Особого внимания заслуживают инфекции, связанные с медицинскими устройствами – катетерами, стентами, искусственными клапанами и т.д., поскольку биопленки могут развиваться на них уже в первые дни после установки. Детальные исследования свойств биопленок существенно дополняют сведения об отношениях бактерий и грибов с организмом человека, механизмах развития инфекционного процесса и влияния антимикробных препаратов на микроорганизмы. На основе этих данных медицинская микробиология, клиническая и экспериментальная фармакология активно разрабатывают новые подходы к диагностике и лечению гнойно-воспалительных процессов, обусловленных биопленками.

Ключевые слова: микроорганизмы, биопленки, инфекционные заболевания.

BIOFILMS AND THEIR ROLE IN INFECTIOUS DISEASES

V.V. Nedashkivska, M.L. Dronova, N.O. Vrynchanu

SI "Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The formation of biofilms – organized microbial communities, is one of the main strategies for their survival, not only in the environment, but also in macroorganism. Research in this area has captured a close attention of scientists, because the ability of pathogenic bacteria to pellicle formation results in considerable clinical problems, e.g., significant increase of pathogen resistance to antimicrobials and host defense factors. It is currently established, that biofilms are characterized by gradual development, presence of extracellular matrix and self-regulation by cell-to-cell communication (quorum sensing system), thereby, novel targets for antibiofilm therapy are presented. Biofilm microorganisms predominantly cause chronic diseases, but in the case of dissemination and release of planktonic forms can also exacerbate inflammatory processes. Biofilms, formed by bacteria, fungi or microbial associations colonize wounds, cause ENT diseases, soft tissue and bone infections, respiratory, urinary, cardiovascular disorders, inflammation of reproductive system, gastrointestinal tract, etc. It is proved now, that microorganisms are able to form biofilms not only on biotic, but on abiotic surfaces as well. Particularly important infections are associated with medical devices, e.g., catheters, stents, artificial valves, as biofilm could be found on their surface even in the first days after placing. Detailed studies of the biofilm properties significantly upgrade our understanding of relationship of bacteria and fungi with the human body, infection mechanisms and the patterns of antimicrobials' action on microorganisms. These data provide immense opportunities for medical microbiology, clinical and experimental pharmacology to develop new approaches for diagnosis and treatment of biofilm infections.

Keywords: microorganisms, biofilms, infectious diseases.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.831-001-092:612.017+577.1

ЗВ'ЯЗОК АКТИВАЦІЇ ПРОТЕОЛІЗУ ТА
МАКРОФАГАЛЬНОЇ ІНФІЛЬТРАЦІЇ
ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

Юзьків Я. С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Матриксні металопротеїнази відіграють суттєву роль в реорганізації міжклітинного матриксу та регуляції проникності гемато-енцефалічного бар'єру при черепно-мозковій травмі. У роботі було визначено, що значний приріст MMP-9 з максимальним збільшенням на 7-му добу відбувався внаслідок вираженої макрофагальної інфільтрації гемато-лікворного бар'єру. Активація MMP-9 також була обумовлена недостатністю її інгібітору TIMP-1.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, макрофагальна інфільтрація, гемато-лікворний бар'єр, MMP-9, TIMP-1, CD68+

Вступ. Рівень травм головного мозку в Україні лишається високим у всьому світі, а в різних регіонах України коливається від 2 до 6 на 1000 населення [1, 2]. Найбільш високий рівень черепно-мозкової травми (ЧМТ) спостерігається у чоловіків віком від 20 до 40 років, тобто найбільш працездатного населення [2, 3]. Ключовим моментом розвитку пошкодження головного мозку при ЧМТ є порушення гемато-енцефалічного бар'єру (ГЕБ), яке призводить до клітинної інфільтрації, розвитку імносупресії або надмірної активації імунітетів [4]. Підвищення його проникності, лейкоцитарна інфільтрація ушкоджених тканин мозку, генерація прозапальних цитокінів, метаболітів арахідонової кислоти, активація системи комплексу запускають системну та місцеву імунну відповідь [5]. На наш погляд, це може запускати розвиток аутоімунної агресії, що є додатковим фактором патогенезу імунних розладів при ЧМТ. Особливого значення як в підвищенні проникності гемато-енцефалічного бар'єру, так і в процесі реорганізації тканинного матриксу, що супроводжується клітинною інфільтрацією, мають матриксні металопротеїнази (MMP) та їх тканинний інгібітор (TIMP) [6, 7].

Мета роботи: в експерименті дослідити взаємозв'язки матриксної металопротеїнази (MMP-9) та її тканинного інгібітору (TIMP-1) з макрофагальною інфільтрацією тканини головного мозку при ЧМТ.

Матеріали та методи. Експериментальна ЧМТ відтворена за моделлю В. М. Єльського, С. В. Зябіщева (2005) [8]. Для даного експерименту було використано 98 статевозрілих шурів-самців, що знаходилися в стандартних умовах віварію при вільному доступі до їжі та води. При моделюванні ЧМТ використовували пристрій, який дозволяв наносити по фіксованій голові тварини концентрований удар вантажем масою 67 г шляхом вільного падіння з висоти 65 см [8]. ЧМТ, що була

відтворена у тварин була закритою та мала середньоважкий ступінь. Контрольну групу склали 30 хіботравмовані тварин. Всі експерименти на тваринах проводили з дотриманням вимог "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985 р.). Для визначення імуноферментним методом в зразках плазми крові вмісту MMP-9 та TIMP-1 використовували набори реактивів Bender Medsystems (Австрія). На 7 добу головний мозок, що отримали при декапітації під загальною анестезією, фіксували у розчині нейтрального забуференого формальдегіду (рН 7,4) та після заливки у парафін робили зрізи завтовшки 3-4 мкм. Зрізи досліджували за допомогою мікроскопу «Olympus BX 40» із цифровою камерою «Olympus C3030-ADU» та C200o ZOOM, «Olympus BX 43» з цифровою камерою «Olympus SC100» та програмним забезпеченням «Olympus DP-Soft». Для проведення імуногістохімічної (ІГХ) реакції на зрізі після «демаскування» антигенів та обробки протеїназою К наносили первинні антитіла – CD68+ (DAKO). Візуалізацію антитіл виконували за допомогою високочутливої полімерної системи детекції DAKO Poly Vue HRP/DAB. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Результати та обговорення. Аналіз динаміки рівня MMP-9 у сироватці крові травмованих тварин в різні строки після ЧМТ показав, що вже з першої доби вміст протеїнази статистично значуще збільшився на 38,2 % ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою (рис. 1).

На 3-ю добу рівень MMP-9 суттєво збільшився (більш ніж у 5 разів) і продовжував стрибкоподібно збільшуватися й на 7-му добу, коли він досяг свого максимуму (у 7,2 рази у порівнянні з контрольною групою). На наш погляд така реакція була пов'язана із значенням метало-

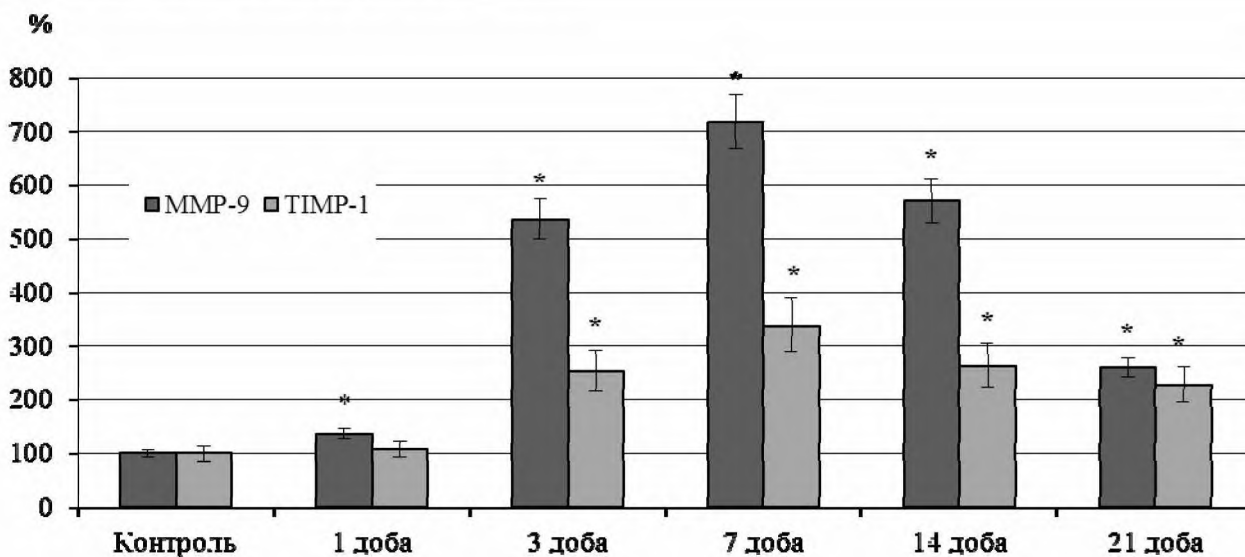


Рис. 1. Динаміка (у % до контрольних значень) рівнів MMP-9 та TIMP-1 після ЧМТ; * – $p < 0,05$ при порівнянні середніх величин з контрольною групою

ротейнази у реорганізації міжклітинного матриксу, особливо за умов нейрозапалення. Так, під дією MMP-9 відбувається реструктуризація базальної мембрани мікросудин і збільшення проникності гемато-енцефалічного бар'єру [9]. Компоненти базальної мембрани (фібронектин, ламінін, гепаран-сульфат) є біологічними субстратами для металопротеїназ. Крім того, збільшення MMP-9 має прямий зв'язок із ступенем проникності ГЕБ та визиває пряму деструкцію основного білку шваннівської оболонки – мієліну [10].

Протягом перших часів після травми відбувається залучення нейтрофілів з крові до місця ушкодження, а в подальші строки – відбувається активація макрофагів. Тож стрибкоподібний приріст MMP-9, необхідний для активної перебудови матриксу нервової тканини і міжклітинної кооперації в умовах ЧМТ, сприяє ще й активації макрофагів.

На наш погляд, компенсаторна на початку реакція активації протеїнази, що спрямоване на забезпечення міграції клітин в зону ушкодження, в подальшому може бути причиною посилення деструктивних процесів, що й може відбуватися на 7-му добу після травми.

На 14-у та 21-у добу спостерігалось прогресуюче зменшення MMP-9 але її рівень лишився суттєво вищим за контрольний. Це відображало, на наш погляд, затухання активації протеолітичних систем та свідчило, що максимум цієї реакції приходився саме на 7-му добу після травми.

Можливість гіперактивації протеоліза підтверджували дані по динаміці у крові рівню інгібітору матриксної металопротеїнази TIMP-1. Його рівень підвищується внаслідок збільшення активності MMP-9 й обмежує реакцію гіперактивації шляхом зв'язування з каталітичним сайтом та утворенням щільного комплексу з MMP-9 [10].

На 1-у добу (див. рис. 1) рівень TIMP-1 залишався в межах контрольних величин, можливо – у зв'язку з

відносно незначним збільшенням MMP-9. На 3-ю та 7-у добу стрибкоподібне збільшення металопротеїнази стало причиною відповідного зростання TIMP-1. Але рівень такого зростання суттєво відставав від зростання рівню MMP-9. Активність MMP-9 у ці строки «вислизала» від гальмуючого впливу TIMP-1. Отже, механізмом гіперактивації MMP-9 могло бути недостатність антипротеолітичної системи за умов ЧМТ.

Zhang H. зі співавторів (2010) допускають, що імовірним джерелом MMP-9 при ЧМТ є нейтрофіли, що надходять з системою циркуляції та інфільтрують уражену тканину мозку; на мембрані нейтрофілів є рецептори до проферменту про-MMP-9 і блокада даних рецепторів призводить до порушення міграції нейтрофілів [10]. Крім того, в експериментальній роботі J. Y. Hsu зі співавторів (2008) показано, що металопротеїнази, зокрема MMP-9, приймають участь в активації та міграції астроцитів та формуванні гліальних рубців при травматичному ушкодженні спинного мозку [11].

У зв'язку з цими міркуваннями було проведено вивчення результатів ІГХ-реакції з маркером макрофагів CD68+ на 7-му добу після травми. Результати показали, що мала місце відсутність специфічного забарвлення у тканині мозку у супраоптичному ядрі переднього гіпоталамусу (рис. 2). Також і в інших структурах головного мозку специфічного забарвлення виявлено не було. Це вказувало на те, що міграції макрофагів у нейропіль у посттравматичному періоді не відбувалося.

На відміну від цього, ІГХ-реакція на маркер CD68+ у судинному сплетінні показало наявність багаточисельних імунопозитивних клітин з вираженим специфічним забарвленням, які переважно візуалізувалися у просвіті судин (рис. 3).

Деякі імунопозитивні клітини виходили з судин у підендотеліальний шар. При цьому видно, що у клітинах

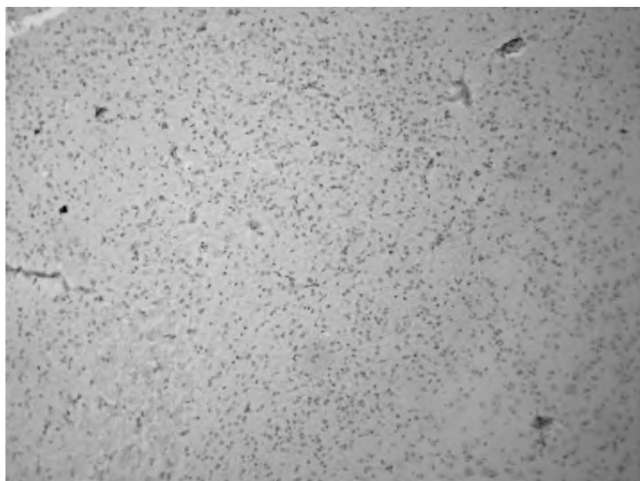


Рис. 2. Імуно-гістохімічне дослідження маркера CD68+ при ЧМТ; супротивне ядро гліоцита; відсутність специфічного забарвлення у тканині мозку; x100

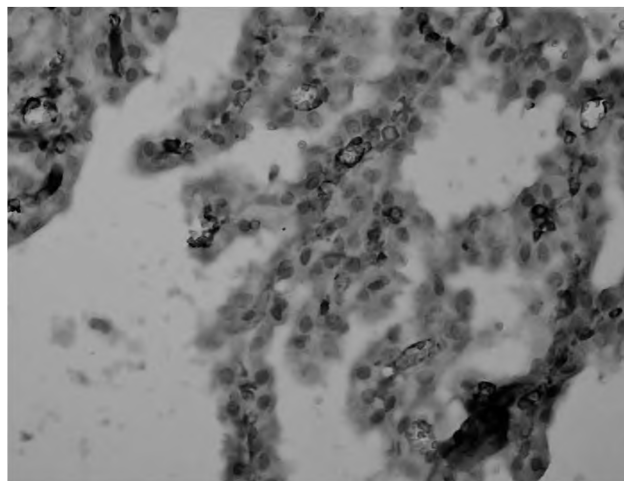


Рис. 3. Імуно-гістохімічне дослідження маркера CD68+ при ЧМТ; судинне спленіння; у просвіті судин багаточисельні імунопозитивні клітини; x100

ендотелію має місце виражений набряк, вони збільшені у розмірах, розташовуються не дуже щільно. Ядра також мають гідропічні зміни. Просвіти капілярів збільшені, судини «зіяють», має місце потовщення базальної мембрани та її набряк.

Всі ці зміни вказують на порушення структури та, відповідно, функції гемато-лікворного бар'єру на 7-му добу після травми. Має місце розривлення базальної мембрани, набухання ендотеліоцитів, що свідчить про підвищення його проникності. З наведених даних однозначно свідчить, що ці зміни пов'язані із макрофагальною інфільтрацією гемато-лікворного бар'єру, що, на наш погляд щільно пов'язано із активацією протеолізу внаслідок збільшення активності MMP-9 та недостатністю її інгібітору TIMP-1.

Висновки

З першої доби після травми відбувається ініціація збільшення MMP-9 з максимумом на 7-му добу після травми. Це пов'язано з вираженою макрофагальною інфільтрацією гемато-лікворного бар'єру та недостатністю антипротеолітичної системи. При цьому макрофагальної інфільтрації нервової тканини відмічено не було.

Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження. Дане дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Григорова І. А. Аспекти використання протисудомних препаратів у лікуванні хворих, які перенесли черепно-мозкову травму / І. А. Григорова, Н. С. Куфтеріна // *Міжнародний неврологічний журнал*. – 2014. – № 1 (63). – С. 134-138.
2. Победенный А. Л. Распространенность и структура черепно-мозговой травмы в крупном промышленном регионе // *Укр. нейрохірургічний журн.* – 2011. – № 3. – С. 32-35.
3. Peeters W. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe / W. Peeters, R. van den Brande, S. Polinder et al. // *Acta Neurochir.* – 2015. – Vol. 157, № 10. – P. 1683-1696.
4. Зяблицев С. В. Патогенетическая значимость иммунологических нарушений при сочетанной черепно-мозговой травме и турникетной токсемии / С. В. Зяблицев, Ю. Я. Крюк, С. Е. Золотухин, А. В. Нечепорчук // *Патология*. – 2013. – № 3. – С. 56-60.
5. Guilfoyle M. R. Matrix metalloproteinase expression in confusional traumatic brain injury: A Paired Microdialysis Study / M. R. Guilfoyle, K. L. Carpenter, A. Helmy et al. // *J. Neurotrauma*. – 2015. – Vol. 32, № 20. – P. 1553-1559.
6. Рогова Л. Н. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л. Н. Рогова, Н. В. Шестернина, Т. В. Замечник, И. А. Фастова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2011 – Т. XVIII, № 2 – С. 86-89.
7. Guilfoyle M. R. Matrix metalloproteinase expression in confusional traumatic brain injury: A Paired Microdialysis Study / M. R. Guilfoyle, K. L. Carpenter, A. Helmy et al. // *J. Neurotrauma*. – 2015. Vol. 32, № 20. P. 1553-1559.
8. Ельський В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев – Донецьк: Изд-во «Новый мир», 2008. – 140 с.
9. Lorente L. New prognostic biomarkers in patients with traumatic brain injury / Lorente L. // *Arch. Trauma Res.* – 2015. – Vol. 4, № 4. – e30165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26848476>
10. Zhang H. Matrix metalloproteinases and neurotrauma: evolving roles in injury and reparative processes / H. Zhang, H. Advanikar, Z. Werb, L. J. Noble-Haeusslein // *Neuroscientist*. – 2010. – Vol. 16 (2). – P. 156-170.
11. Hsu J. Y. Matrix metalloproteinase-9 facilitates glial scar formation in the injured spinal cord / J. Y. Hsu, L. Y. Bourguignon, C. M. Adams et al. // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28, № 50. – P. 13467-13477.

**СВЯЗЬ АКТИВАЦИИ ПРОТЕОЛИЗА
И МАКРОФАГАЛЬНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ
ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ**

Юзькив Я. С.

*Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина*

Матриксные металлопротеиназы играют существенную роль в реорганизации межклеточного матрикса и регуляции проницаемости гемато-энцефалический барьер при черепно-мозговой травме. В работе было определено, что значительный прирост MMP-9 с максимальным увеличением на 7-е сутки происходило вследствие выраженной макрофагальной инфильтрации гемато-ликворного барьера. Активация MMP-9 также была обусловлена недостаточностью ее ингибитора TIMP-1.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, макрофагальная инфильтрация, гемато-ликворный барьер, MMP-9, TIMP-1, CD68 +

**CONTACT ACTIVATION PROTEOLYSIS AND
MACROPHAGE INFILTRATION IN TRAUMATIC
BRAIN INJURY**

Ya.S. Yuzkiv

National Medical Bogomolets University, Kiev, Ukraine

Matrix metalloproteinases play a significant role in the reorganization of the extracellular matrix and regulation of the blood-brain barrier permeability in traumatic brain injury. In this work it was found that a significant increase in MMP-9 as large as possible on the 7th day was due to marked macrophage infiltration of the blood-CSF barrier. Activation of MMP-9 was also due to its lack of TIMP-1 inhibitor.

Keywords: traumatic brain injury, macrophage infiltration, the blood-cerebrospinal fluid barrier, of MMP-9, of TIMP-1, CD68 +

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ЗБЕРЕЖЕННЯ ІНФЕКЦІЙНОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ШТАМІВ ТА КЛІНІЧНИХ ІЗОЛЯТІВ ВІРУСІВ КОКСАКІ В

Понятовський В.А., Бобир В.В., Настенко В.Б.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

При оцінці епідемічної небезпеки поширеності вірусних інфекцій велике значення набуває питання тривалості виживання ентеровірусів. Це питання особливо актуальне у зв'язку з тим, що віруси, завдяки своїм біологічним особливостям (внутрішньоклітинні паразити), не розмножуються у зовнішньому середовищі, а тільки знаходяться в ньому. Метою роботи було порівняльне вивчення динаміки збереження інфекційності клінічних ізолятів і прототипних штамів вірусів Коксакі В у лабораторних умовах. У дослідженнях використовували музейні прототипні штамів і клінічні ізоляти вірусів Коксакі В3 та Коксакі В6. Наявність ентеровірусів в клінічному матеріалі підтверджували молекулярно-генетичними методами, а саме, постановкою полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР). Результати експериментів свідчать про досить високу стійкість досліджуваних вірусних популяцій при + 4 ° С. При зростанні температури зберігання зафіксовано зниження резистентності ентеровірусів. Так, при 20°C більшість досліджуваних зразків інактивувались вже на 60 добу спостереження, хоча, слід зазначити, що клінічні ізоляти проявляли трохи більшу стійкість при даних умовах зберігання: вони залишалися інфекційними на 60 добу спостереження в титрі 1,0 Іg¹⁰. При температурі 37 °С динаміка інактивації клінічних і прототипних штамів вірусів Коксакі В3 та Коксакі В6 відбувалася практично однаково: вже на 36 добу зберігання в дослідних зразках інфекційних вірусних агентів зафіксовано не було. В цілому зафіксовано вищу резистентність клінічних ізолятів вірусів Коксакі В у порівнянні з музейними прототипними штамими даних мікроорганізмів. Крім того, результати досліджень свідчать про зниження резистентності клінічних ізолятів вірусів Коксакі В після їх тривалого культивування в культурах клітин. Резистентність клінічних ізолятів вірусів Коксакі В, які пройшли по шість пасажів на культурі клітин не відрізняється від резистентності лабораторних штамів даних вірусів.

Ключові слова: ентеровіруси, інфекційність, культури клітин, резистентність.

Вступ. При оцінці епідемічної небезпеки поширеності вірусних інфекцій великого значення набуває питання довготривалості виживання ентеровірусів. Дані літератури свідчать, що ентеровірусам притаманна значна стійкість до дії несприятливих фізичних та хімічних факторів, це дає їм можливість довгий час виживати в різноманітних об'єктах зовнішнього середовища. Це питання особливо актуальне у зв'язку з тим, що віруси, завдяки своїм біологічним особливостям (внутрішньоклітинні паразити), не розмножуються у зовнішньому середовищі, а тільки перебувають у ньому. Крім того, відомо, що вірулентні та атенуйовані штамів вірусів поліомієліту відрізняються між собою зарезистентністю при 40°C [1]. В нашій роботі основним завданням було з'ясування питання виживаності клінічних ізолятів та музейних прототипних штамів ентеровірусів у лабораторних умовах за різних температур.

Мета роботи - порівняльне вивчення динаміки збереження інфекційності клінічних ізолятів та лабораторних штамів вірусів Коксакі В у лабораторних умовах.

Матеріали та методи. В дослідженнях використовувались музейні прототипні штамів вірусів Коксакі В3 (штам

Nancy) та Коксакі В6 (штам Hammon), одержані з Інституту поліомієліту та вірусних енцефалітів імені М.П. Чумакова РАМН та клінічні ізоляти вірусів Коксакі В3 та Коксакі В6, виділені від осіб з вираженими дисбіотичними порушеннями товстої кишки.

Для культивування вірусів використано перещеплювані культури клітин: НЕР-2 (Circinnati). Усі роботи з культурами клітин проводились у відповідності з методичними рекомендаціями ВООЗ [2]. Видову приналежність виділених інфекційних агентів визначали у реакції віруснейтралізації, методика постановки якої принципово не відрізнялась від загальноприйнятої [2]. В роботі були використані моно- та полівалентні сироватки виробництва Інституту поліомієліту і вірусних енцефалітів імені М.П. Чумакова РАМН.

Наявність ентеровірусів у клінічному матеріалі також підтверджували молекулярно-генетичними методами, а саме, постановкою полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР). РНК вірусів виділяли шляхом її сорбції на частинках силікагелю за Boometal. [3]. Ампліфікацію вірусної ДНК проводили на багатоканальному ампліфікаторі з активним регулюванням "GeneAmp PCR System 2400"

(США) у відповідності до інструкції виробника. В реакції використовували реагенти тест-системи "Eutegovirus-EPH" (АмпліСенс®, РФ). Наявність та якість ПЛР-продуктів аналізували методом гел-електрофорезу, який проводили у 1,5% агарозному гелі в однократному трис-ацетатному буфері рН 8,5 (0,04 М трис-ацетат та 0,002 М ЕДТА), що містив 0,5 мкг/мл етидія броміду.

Отримані кількісні результати досліджень оброблені загальноприйнятими методами варіаційної і кореляційної статистики з використанням значень середньої арифметичної (M), середньої похибки середньої арифметичної (m). Застосовували ПК з використанням пакету програм фірми Microsoft.

Матеріал витримували при температурі +4 °С, +20°С, +37 °С та відбирали на 3, 10, 18, 36, 60 та 90 добу від початку експерименту і проводили титрування мікрометодом за цитопатичною дією.

Результати та обговорення. Результати експериментів, представлені в таблицях 1-3, свідчать про достатньо високу стійкість при +4°С усіх досліджуваних вірусних популяцій. Їх титр мало змінювався протягом 90 діб спостереження. Титр лабораторних штамів вірусів Коксакі В3 та В6 на 90 добу спостереження складав 1,0 I_g₁₀, натомість титр клінічних ізолятів Коксакі В3 та Коксакі В6 становив 1,5 I_g₁₀ та 1,75 I_g₁₀ відповідно.

Резистентність ентеровірусів в цілому знижувалась при зростанні температури зберігання. Так, при 20°С більшість досліджуваних зразків інактивувались вже на 60 добу спостереження, хоча, слід відмітити, що клінічні ізоляти проявляли дещо вищу стійкість за даних умов зберігання: нами зафіксовано збереження інфекційності вірусів Коксакі В3 та В6 на 60 добу спостереження у титрів 1,0 I_g₁₀. При температурі 37 °С динаміка інактивації клінічних та прототипних штамів вірусів Коксакі В3 та Коксакі В6 відбувалась практично однаково: вже на 36 добу зберігання у дослідних зразках інфекційних вірусних агентів зафіксовано не було.

В цілому слід відмітити вищу резистентність клінічних ізолятів вірусів Коксакі В у порівнянні з музейними прототипними штамми даних мікроорганізмів.

Крім того, в контексті порівняльних досліджень біологічних властивостей ізолятів ентеровірусів вивчали вплив тривалості пасажування у культурах клітин на їх резистентність при зберіганні за температури +4°С. Для роботи брали віруси, які пройшли по шість пасажів на культурі клітин НЕР-2.

Результати досліджень свідчать про зниження резистентності клінічних ізолятів вірусів Коксакі В після тривалого культивування у культурах клітин. На діаграмі показано, що резистентність клінічних ізолятів вірусів Коксакі

Таблиця 1

Динаміка збереження інфекційності вірусів клінічних ізолятів та лабораторних штамів вірусів Коксакі В при 4°С

Віруси		Доба					
		3	10	18	36	60	90
I	Коксакі В3	4,5 ±0,18	4,5±0,18	4,0±0,19	3,5±0,19	2,5±0,13	1,5±0,17
	Коксакі В6	4,5±0,18	4,25±0,20	4,0±0,19	3,5±0,20	2,75±0,15	1,75±0,13
II	Коксакі В3	4,5 ±0,18	4,25±0,20	4,25±0,20	3,0±0,20	2,25±0,16	1,0±0,1
	Коксакі В6	4,5 ±0,18	4,0±0,20	4,0±0,19	3,25±0,18	2,0±0,15	1,0±0,12

Примітки: I – клінічні ізоляти; II – музейні прототипні штам.

Таблиця 2

Динаміка збереження інфекційності вірусів клінічних ізолятів та лабораторних штамів вірусів Коксакі В при 20°С

Віруси		Доба					
		3	10	18	36	60	90
I	Коксакі В3	3,25±0,18	2,25±0,15	1,75±0,16	1,25±0,11	1,0±0,12	–
	Коксакі В6	3,5±0,19	2,5±0,16	1,75±0,14	1,25±0,16	1,0±0,13	–
II	Коксакі В3	3,0±0,17	2,0±0,18	1,5±0,20	0,5±0,14	–	–
	Коксакі В6	3,0±0,18	1,75±0,12	1,0±0,11	–	–	–

Примітки: I – клінічні ізоляти; II – музейні прототипні штам.

Таблиця 3

Динаміка збереження інфекційності вірусів клінічних ізолятів та лабораторних штамів вірусів Коксакі В при 37°С

Віруси		Доба					
		3	10	18	36	60	90
I	Коксакі В3	3,0±0,16	2,25±0,16	1,25±0,12	–	–	–
	Коксакі В6	3,25±0,18	2,0±0,16	1,0±0,11	–	–	–
II	Коксакі В3	3,0±0,14	2,0±0,14	1,0±0,12	–	–	–
	Коксакі В6	3,0±0,12	2,0±0,12	0,75±0,12	–	–	–

Примітки: I – клінічні ізоляти; II – музейні прототипні штам.

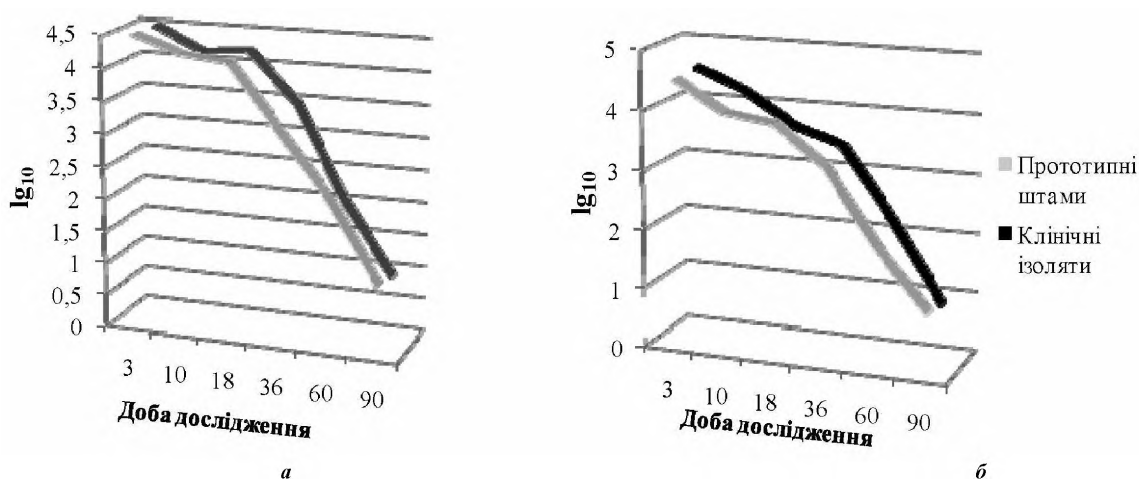
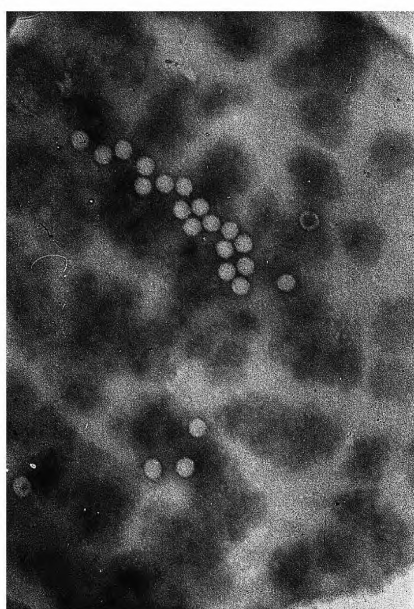
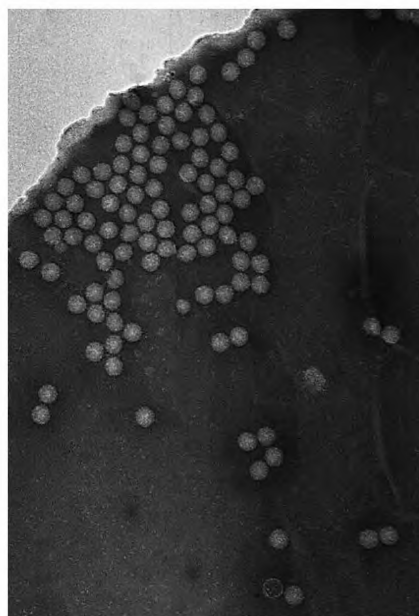


Рис. 1. Вживаність клінічних ізолятів вірусів Коксакі В після пасажування у культурі клітин +4°C: а – Коксакі В3, б – Коксакі В6.



а



б

Рис. 2. Електронна мікроскопія. Збільшення 60 000. а – Клінічні ізоляти Коксакі В3; б – Музейні прототипні штами Коксакі В3.

В, які пройшли 6 пасажів на культурі клітин не відрізняється від резистентності лабораторних штамів даних мікроорганізмів (рис. 1).

При використанні електронно-мікроскопічних методів було проведено порівняльний структурно-морфологічний аналіз досліджуваних клінічних ізолятів та музейних прототипних штамів вірусів Коксакі В. Експерименти дали змогу з'ясувати, що виділені мікроорганізми відповідають морфології ентеровірусів, мають розміри близько 30 нм, кубічний тип симетрії: є простими вірусами (рис. 2). Разом з тим, було встановлено, що вони морфологічно не відрізняються від лабораторних штамів (рис. 2), в якості прототипних музейних вірусів було використано вірус Коксакі В3, який тривалий час культивувався в лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Висновки.

1. Порівняльно досліджено динаміку збереження інфекційності клінічних ізолятів та прототипних лабораторних штамів вірусів Коксакі В за різних температурних режимів.

2. Зафіксовано вищу резистентність у клінічних ізолятів вірусів Коксакі В у порівнянні з лабораторними штамими при зберіганні за температури +4°C та +20°C.

3. Зафіксовано зниження стійкості клінічних ізолятів вірусів Коксакі В при зростанні частоти пасажів у культурі клітин. Показано, що резистентність клінічних ізолятів вірусів Коксакі В, які пройшли по шість пасажів на культурі клітин не відрізняється від таких властивостей у прототипних штамів вірусів.

4. Проведений порівняльний електронно-мікроскопічний аналіз структурно-морфологічних

властивостей клінічних ізолятів та прототипних лабораторних штамів вірусів Коксаки В свідчить про їх абсолютну ідентичність.

Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження. Дане дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ворошилова М.К. Энтеровирусные инфекции человека: Монография. – М.: Медицина, 1979. – 358
2. Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита. 4-е издание. – ВОЗ. – Женева. – 2005.
3. Boometal. Rapid and Simple Method for Purification of Nucleic Acids / Journal of clinical microbiology, Mar. 1990, p. 495-503.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ СОХРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ШТАММОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ ВИРУСОВ КОКСАКИ В

Понятовский В.А., Бобырь В.В., Настенко В.Б.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

При оценке эпидемической опасности распространения вирусных инфекций большое значение приобретает вопрос продолжительности выживания энтеровирусов. Этот вопрос особенно актуален в связи с тем, что вирусы, благодаря своим биологическим особенностям (внутриклеточные паразиты), не размножаются во внешней среде, а только находятся в ней. Целью работы было сравнительное изучение динамики сохранения инфекционности клинических изолятов и лабораторных штаммов вирусов Коксаки Вв лабораторных условиях. В исследованиях использовались музейные прототипные штаммы и клинические изоляты вирусов Коксаки В3 и Коксаки В6. Наличие энтеровирусов в клиническом материале подтверждали молекулярно-генетическими методами, а именно, постановкой полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). Результаты экспериментов свидетельствуют о достаточной высокой устойчивости исследуемых вирусных популяций при + 4 °С. При росте температуры хранения зафиксировано снижение резистентности энтеровирусов. Так, при 20°С большинство исследуемых образцов инактивировались уже на 60 сутки наблюдения, хотя, следует отметить, что клинические изоляты проявляли несколько большую устойчивость при данных условиях хранения: они оставались инфекционными на 60 сутки наблюдения в титре 1,0 Ig¹⁰. При температуре 37 °С динамика инактивации клинических и прототипных штаммов вирусов Коксаки В3 и Коксаки В6 происходила практически одинаково: уже на 36 сутки хранения в опытных образцах инфекционных вирусных агентов зафиксировано не было. В целом отмечено более высокую резистентность клинических изолятов вирусов Коксаки В по сравнению с музейными прототипными штаммами данных микроорганизмов. Кроме того, результаты исследований свидетельствуют о снижении резистентности клинических изолятов вирусов Коксаки В после длительного культивирования в культурах клеток. Резистентность клинических изолятов вирусов Коксаки В, прошедших по шесть пассажей на культуре клеток не отличается от резистентности лабораторных штаммов данных вирусов.

Ключевые слова: энтеровирусы, инфекционность, культуры клеток, резистентность.

A COMPARATIVE STUDY OF THE DYNAMICS OF LABORATORY STRAINS INFECTIVITY AND COXSACKIE B VIRAL CLINICAL ISOLATES

V.A. Poniatowsky, V.V. Bobyr, V.B. Nastenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The problem of enteroviruses survival has the great importance when correct estimate forms about the danger of the viral infections epidemic spread. The particular relevance of this problem associated with biological characteristics of viruses, which are only present in the environment, but do not multiply in it. The purpose of this study is comparative analysis of conservation of infectivity Coxsackie B clinical isolates and laboratory strains in vitro. Museum prototypic strains and clinical isolates of virus Coxsackie B and Coxsackie B6 have been used in studies. Molecular genetic methods, namely PCR, were used to verification of the presence of virus in clinical samples. The experimental results indicate about high stability comparatively of studied viral populations at 4°C. The sharp decline of enteroviruses resistance during temperature increases. At 20°C most of the samples inactivated to 60 days of research. Although it should be noted than clinical isolates demonstrated more stability at 20°C: its kept infectivity to 60 days of research in titer 1,0Ig¹⁰. Dynamics of clinical and prototypical strains of Coxsackie B3 and Coxsackie B6 inactivation was almost the same: already at 36 storage hours viral infectious agents were not detected in prototypes. Higher resistance of Coxsackie B clinical isolates has been noted compared with museum prototypical strains of these microorganisms. Besides, results of research point the decline of Coxsackie B clinical isolates resistance after prolonged cultivation in cell culture. Coxsackie B clinical isolates resistance does not differ from laboratory strains resistance of these microorganisms after six passages.

Keywords: enteroviruses, infectivity, cell cultures, resistance.

HELICOBACTER PYLORI – ПРОВІДНИЙ ЧИННИК ЧИ ОДИН З МІСЦЕВИХ ФАКТОРІВ АГРЕСІЇ ВИНИКНЕННЯ ДУОДЕНАЛЬНИХ ВИРАЗОК?

Ганоль І.В., Колосович І.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Виразкова хвороба є поліетіологічним захворюванням. Відомо дуже багато екзогенних та ендогенних чинників, що викликають утворення дуоденальних виразок. Однак проблема вивчення ролі цих факторів, залишається безумовно дуже актуальною та дискусійною. За період з 2012 по 2016 рр. в клініці кафедри хірургії №2 НМУ імені О.О. Богомольця лікувалося 228 хворих з ускладненою виразковою хворобою ДПК. Чоловіків було 173 осіб (75,9%), жінок – 55 (24,1%). Вік хворих коливався від 18 до 89 років, складаючи в середньому 34,2±2,4 роки. Нами було встановлено, що виразкова хвороба ДПК є поліетіологічним захворюванням, при якому НР не є провідним чинником, а одним з багатьох відомих факторів агресії. На виразку ДПК частіше хворіють чоловіки (співвідношення чоловіки: жінки – 3:1), у той час як частота колонізації НР не має статевих відмінностей – 1:1, переважна більшість пацієнтів-чоловіків (62,3%) та жінок (72%) працездатного віку палила та нерегулярно харчувалась. Виходячи з даних анамнезу 46,9% пацієнтів відмічали загострення виразки та ремісії протягом 3-5 років, при цьому в 22,4% випадків ремісія хвороби наступала спонтанно без будь-якого медикаментозного лікування. Слід зазначити, що додаткове призначення рекомендованих Маастрихтськими консенсусами ерадикаційних схем в післяопераційному періоді не дає суттєвих переваг в порівнянні зі стандартною антибіотикотерапією після перфораційного перитоніту (ерадикація НР була досягнута в 88,2% та 85,4% випадків відповідно (P>0,05), однак сприяє збільшенню частоти розвитку побічних реакцій вдвічі.

Ключові слова: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, бактерії *Helicobacter pylori*, перфоративна виразка.

Вступ. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ДПК) – складний патологічний процес, в основі якого лежить запалення слизової оболонки пілородуоденальної зони з формуванням локального її ушкодження, як відповідь на порушення ендогенного балансу місцевих факторів “агресії” і “захисту” [1]. До групи факторів агресії відносять гіперпродукцію соляної кислоти пепсину, бактерії *Helicobacter pylori* (НР), травматизацію слизової оболонки гастродуоденальної зони, порушення евакуаторно-моторної функції шлунка, у т.ч. і дуоденогастральний рефлекс, лікарські засоби з ульцерогенним ефектом. Група факторів захисту включає слизово-бікарбонатний бар’єр, активну епітеліальну регенерацію, достатнє кровопостачання у слизовій оболонці, цитопротекторні речовини (простогландини, фукоза, N-ацетилнейрамінова кислота), імунні механізми захисту [2].

Виразкова хвороба є поліетіологічним захворюванням. Відомо дуже багато екзогенних та ендогенних чинників, що викликають утворення дуоденальних виразок. До екзогенних факторів належать порушення харчування (аліментарна теорія), вплив лікарських засобів (медикаментозна теорія), нервово-психічні навантаження (стрессова теорія), шкідливі звички (паління, алкоголь), професійні фактори та спосіб життя. До ендогенних факторів відносять генетичну схильність, хронічне запалення слизової оболонки, інфекцію, метаплазію шлункового епітелію в ДПК, гіперпродукцію соляної кислоти і пепсину, порушення моторно-евакуаторної функції, вік і стать

[3]. Крім того, ці фактори поділяються на модифіковані (порушення харчування, шкідливі звички, нервово-психічні перевантаження, професійні фактори та спосіб життя) та немодифіковані (генетична схильність, гіперпродукція соляної кислоти та пепсину, вік та стать, порушення гастродуоденальної моторики) [4]. На сучасному етапі стверджується, що провідна роль у виникненні виразок ДПК належить інфекційному агенту – грам-негативній неспороутворюючій бактерії НР (Б.Маршалл і Р.Уоррен, 1983р.), яку визначають уреазним тестом у 90% хворих, що мають дану хворобу [5]. Згідно матеріалам Маастрихтського консенсусу V (2015), НР-асоційовані захворювання слід відносити до інфекційних станів, у той же час у світі існує серйозна проблема антибіотикорезистентності в стандартних схемах ерадикації НР [6]. Встановлено, що основними патогенетичними напрямками впливу бактерії на процеси виразкоутворення в ДПК є:

- 1) підвищення концентрації гастрин-релізінг фактору і відповідне збільшення гастрину;
- 2) зменшення кількості D-клітин в антральному відділі шлунка та зниження концентрації соматостатину;
- 3) НР безпосередньо викликає зростання кислотопродукції;
- 4) внаслідок муколітичної дії НР на слизову підвищується чутливість останньої до дії кислоти;
- 5) провокує шлункову метаплазію в ДПК шляхом прискорення моторики вихідного відділу шлунка і

виникнення «кислотного удару» внаслідок масивного скидання шлункового вмісту;

- 6) уповільнює репаративні процеси;
- 7) за наявності НРу ДПК формуються келоїдні, грубі рубці, що призводить до стенозування кишки та моторної дисфункції [7].

Однак не варто забувати про інші теорії. Так доведено, що окремі групи препаратів мають здатність викликати гості ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки ДПК та загострювати вже існуючу виразкову хворобу. Переважно таку здатність мають нестероїдні протизапальні засоби та гормони. Стрессова (кортико-вісцеральна) теорія була запропонована К.М. Курциним і І.Т. Биковим ще у 1949 р. [8]. Автори стверджували, що тривалі психоемоційні перенавантаження призводять до ослаблення гальмівного впливу кори мозку на підкіркові центри, у яких створюються вогнища “застійного” збудження, що у свою чергу призводить до дезорганізації секреторної і моторної функцій, трофічних змін слизової оболонки пілородуоденальної зони та, у підсумку, до виразкоутворення. Вплив віку та статі також є дуже суттєвим фактором. У осіб репродуктивного віку середнє співвідношення чоловіків до жінок, які страждають на дану недугу, складає 3-4:1. Однак після 50 років частота захворюваності майже вирівнюється, при цьому збільшується частка виразкових уражень шлунка [9]. Згідно генетичної теорії, у хворих на дуоденальну виразку спадкова схильність сягає 30-40%. При першому ступені споріднення дуоденальні виразки виникають втричі частіше, ніж в осіб з необтяженою спадковістю, і схильність до них частіше передається за чоловічою лінією. Генетично детермінованими є наступні ознаки: збільшення числа парієтальних клітин, надлишкове виділення гастрину у відповідь на харчову стимуляцію, підвищення пепсиногену в сироватці крові, порушення гастродуоденальної моторики, підвищений вміст пепсиногену I, дефіцит інгібіторів пепсину і фукоглікопротеїнів у слизовій оболонці. Дуоденальні виразки в 1,5 рази частіше виникають і перебіг їх тяжчий у осіб з 0(I) групи крові, позитивним реус-фактором та наявністю в крові деяких HLA-антигенів (У-5, У-15, У-35) [10].

Отже на сьогодні проблема вивчення факторів, що впливають на виникнення виразкової хвороби шлунка та ДПК, є безумовно дуже актуальною та дискусійною.

Мета роботи – встановити значення НР серед інших етіологічних чинників у виникненні дуоденальної виразки, удосконалити методи діагностики та лікування хелікобактерної інфекції.

Матеріали та методи дослідження. За період з 2012 по 2016 рр. в клініці кафедри хірургії №2 НМУ імені О.О. Богомольця лікувалося 228 хворих з ускладненою виразковою хворобою ДПК. Чоловіків було 173 осіб (75,9%), жінок – 55 (24,1%). Вік хворих коливався від 18 до 89 років, складаючи в середньому $34,2 \pm 2,4$ роки. У 68% хворих виявлено виразковий інфільтрат середнього розміру (0,6-1,9 см), великі виразки у 23,9%, гігантські (більше 3см) – 8,1%. З них у 186 хворих (81,6%) виразкова хвороба була ускладнена перфорацією, у 42 пацієнтів (18,4%) – шлун-

ково-кишковою кровотечею (ШКК). У 18 пацієнтів (9,7%) на фоні перфорації виявлено стеноз вихідного відділу шлунка або дванадцятипалої кишки, а у 8 хворих (4,3%) – пенетруючу виразку задньої стінки ДПК. Слід зазначити, що 30,1% хворих поступили в стаціонар до 6-12 годин від початку захворювання, 51% хворих через 12 годин, 18,8% хворих через 24 години від початку перфорації, у значній частині хворих (47%) виникло ускладнення у вигляді серозно-фібринозного перитоніту. Також 11,8% хворих при огляді заперечували будь-які скарги з боку травної системи до моменту виникнення перфоративної виразки (“німі виразки”).

Інтраопераційно та у ранньому післяопераційному періоді пацієнти обстежувались з використанням загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, у т.ч. з застосуванням удосконалених на кафедрі методик: визначення кислотності шлункового соку (ретроградна внутрішньошлункова рН-метрія), інфікованості слизової шлунка НР (прямий уреазний тест та бактеріологічний метод). Крім того, також було проаналізовано сезонність госпіталізації хворих, їх шкідливі звички (тютюнопаління, харчування).

Виходячи з сучасних знань етіопатогенезу виразкової хвороби ДПК, ефективне лікування повинно відповідати наступним базисним принципам: 1) усунення морфологічного субстрату виразки; 2) відновлення нормальної прохідності дванадцятипалої кишки; 3) зниження кислотопродукції; 4) усунення факторів агресії та шкідливих звичок.

Перфоративна виразка теперешній час, мабуть, залишається єдиним ускладненням виразкової хвороби ДПК, що потребує виконання невідкладного оперативного втручання за життєвими показаннями. Шлунково-виразкові кровотечі ефективно зупиняють за допомогою ендоскопічної техніки (коагуляція судини, капрофер) та за допомогою консервативних заходів (гемостатична, замісна терапія, патогенетичне лікування виразкової хвороби). Виходячи з базисних принципів лікування виразкової хвороби, хірургічне лікування перфоративної виразки повинно вирішувати дві перші задачі (усунення морфологічного субстрату виразки та відновлення нормальної прохідності ДПК), що досягається шляхом виконання дуоденопластики. При перфоративній виразці ДПК, що поєднується з стенозом кишки виконувались різні варіанти дуоденопластики (субциркулярна (мостовидна) чи циркулярна), в тому числі і в модифікації клініки. При пенетрації виразки у підшлункову залозу виконували екстериторизацію виразки за контур травного тракту.

Альтернативою вагусній денервації шлунка на сучасному етапі є медикаментозне протирецидивне лікування в ранньому післяопераційному періоді, а при необхідності, проведення повторних курсів терапії.

Результати досліджень та їх обговорення. При аналізі результатів було встановлено, що госпіталізація хворих в клініку переважно відбувалась в весняно-осінній період, а саме 69 (30,3 %) хворих знаходилось на лікуванні в період з березень по травень, та 53 (23,6%) пацієнтів з вересня по листопад. З анамнезу було виявлено, що зах-

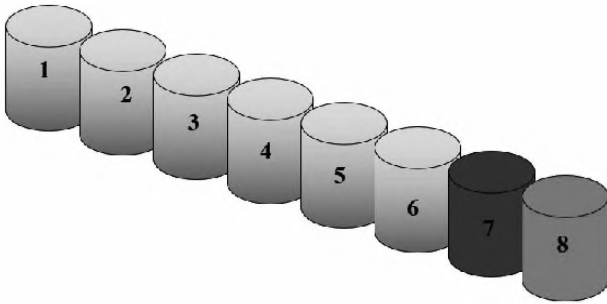


Рис. 1. Метод експрес-діагностики *Helicobacter pylori* та визначення його чутливості до антибіотиків

1–6 – лунки антибіотиком; 7 – лунка діагностики *Helicobacter pylori*; 8 – лунка контролю стерильності середовища

ворювання носило циклічний характер, 107 (46,9%) пацієнтів відмічали загострення та ремісії протягом 3–5 років, при цьому попередньо були обстежені та приймали регулярне лікування лише 24 (22,4%) пацієнти, у інших пацієнтів ремісія наступала спонтанно. Тобто виразкова хвороба має циклічний перебіг, а ремісія може наступити спонтанно без застосування медикаментозного лікування.

Серед 228 хворих 142 (62,3%) склали чоловіки, віком від 20 до 40 років, що палили та нерегулярно харчувались. Серед жінок середній вік склав 56,3±12 років, 72% жінок палили.

При визначенні кислотності в гастродуоденальній зоні інтраопераційно середній рівень рН склав $2,1 \pm 0,06$, тобто у чоловіків у 76,4% випадків, серед жінок у 69,3% виявлено гіперсекрецію соляної кислоти.

При визначенні цих показників в післяопераційному періоді спостерігалось суттєве зниження кислотності до рівня рН у межах норми від $6,1 \pm 0,04$ (слабокислий вміст) до $7,3 \pm 0,07$ (лужний вміст) на фоні застосування антисекреторних препаратів (H_2 -гістаміноблокаторів або блокаторів протонної помпи).

Позитивний результат прямого уреазного тесту був отриманий у 79,1% пацієнтів з ускладненою перфорацією дуоденальною виразкою, в той же час при мікробіологічному дослідженні біоптату мікроорганізм виявлений тільки в 41,7% випадків. Так як специфічність і чутливість бактереологічного методу діагностики НР досягає 100%, він прийнятий в якості еталонного. Таким чином, специфічність прямого уреазного тесту, який в основному використовують терапевти, складає всього 36%, що є нижчим від інформативності дихального тесту. Перевагою бактеріологічного дослідження НР є визначення чутливості певного штаму мікроорганізму до антибіотиків. Недоліками є громіздкість, дороговизна та тривалий час виконання (культура проростає від 5 до 10 діб).

Не було встановлено достовірної статевої різниці у інфікованості НР (у жінок частота склала 49,1%, у чоловіків – 50,9%) ($P > 0,05$), на відміну від частоти виявлення ускладненої виразкової хвороби – 24,1% проти 75,9% відповідно ($P < 0,05$).

Нами запропоновано метод діагностики НР та визначення його чутливості до антибіотиків, який поєднує якості бактеріологічного та біохімічного методів (патент України № 67341 U) (рис. 1).

Суть способу полягає у тому, що біопсійний матеріал слизової оболонки антрального відділу шлунка емульгували у пробірки з досліджуваними антибіотиками, у лунку-індикатор наявності НР інокулювали бактеріальну суспензію, а у лунку контролю – сироватковий бульйон з індикатором та ванкомицином. Після чого стрип інкубували у термостаті при температурі 37°C протягом 24–72 годин. Наявність НР визначали за зміною кольору вмісту лунки-індикатора наявності НР на синій в процесі інкубації. У разі відсутності зміни кольору на синій або при зміні кольору на будь-який інший результат дослідження на НР вважали негативним. Чутливість методу склала 96%, специфічність – 92%.

У таблиці 1 представлені результати дослідження висіяних штамів НР до антибіотиків, що використовуються в стандартній терапії лікування перитоніту, спричиненого перфоративною виразкою.

Слід зазначити, що мікроорганізм чутливий до більшості антибіотиків, що використовуються для лікування перитоніту. Для дослідження ефективності антибіотиків, що використовуються в базисній терапії перитоніту, в якості ерадикації Нр було виділено дві групи. Пацієнтам основної групи проводили антибіотикотерапію, що направлена на боротьбу з перитонітом, в комплексі з блокаторами протонної помпи протягом 7–10 днів. Пацієнтам контрольної групи, крім вище вказаної схеми терапії, додатково з 4-7 доби післяопераційного періоду отримували стандартну потрійну ерадикаційну НР терапію (згідно Маастрихтських консенсусів) протягом 14 діб.

Через 4–6 тижнів після завершення курсу антибактеріальної терапії пацієнтам, згідно міжнародних рекомендацій, проводили дослідження наявності НР мікробіологічним методом. Ерадикація НР була досягнута у 85,4% пацієнтів основної групи та у 88,2% хворих контрольної групи ($P > 0,05$). В той же час, згідно вимог Маастрихтських консенсусів, ерадикаційна схема вважається ефективною в випадку досягнення позитивного лікувального ефекту більше ніж в 80% випадків. Таким чином, обидві схеми відповідають цьому критерію.

Однак при порівнянні частоти розвитку побічних ефектів антибактеріальної терапії в обох групах виявлено статистично достовірне її збільшення в контрольній групі більш ніж в два рази (табл. 2).

Алергічні реакції проявлялись розвитком шкірного свербіжу та кропивниці. Гематологічні порушення манифестували розвитком еозинофілії, тромбоцитопенії. Порушення зі сторони печінки проявлялись підвищенням рівня ферментів процесів переамінування. Крім того у деяких пацієнтів спостерігалось субклінічне підвищення рівня білірубину. Порушення зі сторони центральної нервової системи діагностувались в вигляді головного болю, головокружіння, підвищеної втомлюваності. Реакції зі сторони шлунково-кишкового тракту включали дискомфорт в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, зміни смакових відчуттів, діарею, свербіж в ділянці

Чутливість *Helicobacter pylori* до антибіотиків *in vitro*

Антибіотик	Чутливість НР	Чутливий	Помірно чутливий	Стійкий
Цефтріаксон		144 (91.15%)	8 (5.06%)	6 (6.79%)
Цефтазидим		148 (93.67%)	7 (4.43%)	3 (1.90%)
Цефоперазон		141 (89.24%)	9 (5.70%)	8 (5.06%)
Цефатоксим		148 (93.67%)	3 (1.90%)	7 (4.43%)
Цефепім		152 (96.20%)	4 (2.53%)	2 (1.27%)
Амоксицилін/клавуланат		138 (87.34%)	11 (6.96%)	9 (5.70%)
Ампіцилін/сульбактам		148 (93.67%)	9 (5.70%)	1 (0.63%)
Піперацилін/тазобактам		154 (97.47%)	4 (2.53%)	0 (0%)
Ципрофлоксацин		134 (84.81%)	15 (9.49%)	9 (5.70%)
Левофлоксацин		141 (89.24%)	11 (6.96%)	6 (6.79%)
Гатіфлоксацин		152 (96.20%)	4 (2.53%)	2 (1.27%)

Таблиця 2

Побічні ефекти антибактеріальної терапії

Побічні ефекти	Основна група		Контрольна група	
	n	%	n	%
Алергічні реакції	0	0	3	3.94
Порушення зі сторони ЦНС	3	3.65	15	19.73
Шлунково-кишкові розлади	9	10.97	26	34.21
Дисбактеріоз	14	17.07	56	73.68
Вагінальний кандидоз	3	3.65	6	7.89
Гематологічні розлади	6	7.32	33	43.42
Гепатотоксичний ефект	3	3.65	12	15.78
Загальна частота реакцій	28	34.15	60	78.94

заднього проходу. Порушення нормальної мікрофлори кишківника проявлялись вираженим зниженням загальної кількості кишкової палички, біфідо- і лактобактерій, зростанням умовно-патогенної флори (протей, коагулазопозитивний стафілокок) та появою грибів роду *Candida*.

Слід зазначити, що поєднання двох побічних ефектів спостерігалось у 6,1% пацієнтів основної групи та 17,1% контрольної, трьох – у 19,7% хворих контрольної та 3,7% основної. У 34,2% пацієнтів контрольної групи виявлено поєднання одночасно чотирьох побічних ефектів антибактеріальної терапії.

Отже, додаткове призначення рекомендованих Маастрихтським консенсусами ерадикаційних схем в післяопераційному періоді не дає суттєвих переваг в порівнянні зі стандартною антибіотикотерапією перитоніту, та сприяє збільшенню частоти розвитку побічних реакцій.

Аналізуючи в цілому результати хірургічного лікування ускладнених пілородуоденальних виразок протягом останніх 20 років, слід зазначити, що дуоденопластика, доповнена курсом протирецидивного медикаментозного лікування, супроводжувалась рецидивом виразки у

4% випадків, ізольована дуоденопластика – 29%, ушивання перфоративної виразки – 38% ($P < 0,05$). Частота ранніх післяопераційних ускладнень складає 4,8%. В нашій клініці післяопераційна летальність склала в середньому за останні чотири роки 5,8% (по м. Києву – 5,4%). Це були хворі старечого віку, які поступили в клініку через тривалий час з моменту перфорації в край тяжкому стані, з явищами розлитого перитоніту на фоні токсико-інфекційного шоку та поліорганної недостатності. Всім їм було виконано просте ушивання перфоративного отвору. Смерть пацієнтів наступила в ранньому післяопераційному періоді.

Висновки: 1. Виразкова хвороба ДПК є поліетіологічним захворюванням, при якому НР не є провідним чинником, а одним з багатьох відомих факторів агресії. 2. На виразку ДПК частіше хворіють чоловіки (співвідношення чоловіки: жінки – 3:1), у той час як частота колонізації НР не має статевих відмінностей – 1:1. 3. Переважна більшість пацієнтів-чоловіків (62,3%) та жінок (72%) працездатного віку палила та нерегулярно харчувалась. 4. Виходячи з даних анамнезу 46,9% пацієнтів відмічали

загострення виразки та ремісії протягом 3–5 років, при цьому в 22,4% випадків ремісія хвороби настуала спонтанно без будь-якого медикаментозного лікування. 5. За результатами прямого уреазного тесту у 79,1% пацієнтів з ускладненою перфорацією дуоденальною виразкою виявлено НР, в той же час при мікробіологічному дослідженні біоптату мікроорганізм виявлений тільки в 41,7% випадків, тобто у значної частини хворих првідним етіологічним чинником виразкоутворення є кислотно-пептичний фактор. 6. Додаткове призначення рекомендованих Маастрихтськими консенсусами ерадикаційних схем в післяперційному періоді не дає суттєвих переваг в порівнянні зі стандартною антибіотикотерапією післяперфорацийного перитоніту (ерадикація НР була досягнута в 88,2% та 85,4% випадків відповідно ($P > 0,05$), однак сприяє збільшенню частоти розвитку побічних реакцій вдвічі.

Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження. Дане дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Передерій В.Г., Ткач С.М. Клінічні лекції по внутрішнім хворобам. Том 2: гастроентерологія, гематологія, нефрологія. – Київ, 1998 – 574 с.
2. Tsimmerman Ia.S. Ulcerdisease: challenging problems of etiology, pathogenesis, differential treatment// *Klin. Med.* – 2012. – №90(8). – P. 8-11.
3. Matsuhashi N. Peptic ulcer (gastro-duodenal ulcer, acute gastric mucosal lesion, NSAIDs-induced ulcer)// *Nihon Rinsho.* – 2012. – Aug, № 70; Suppl 6:553-6.
4. Передерій В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Виразкова хвороба: минуле, теперішнє, майбутнє.– Київ, 2002. – 256 с.
5. Rogers A. B. Gastric *Helicobacter* spp. in animal models: pathogenesis and modulation by extragastric coinfections/ *Methods Mol. Biol.* – 2012 – №921. – P. 88-175.
6. Основные положения Соплачительной конференции по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* – Маастрихт V (2015)// *Сучасна гастроентерологія.* – 2016. – №6. – С. 119-133.
7. Zhang W.H., Wu X.J., Niu J.X., Yan H., Wang X.Z., Yin X.D., Pang Y. Serum zinc status and *Helicobacter pylori* infection in gastric disease patients// *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2012 – №13(10) – P. 6
8. Биков К.А., Курцин И.Т. Кортико-вісцеральна теорія виразкової хвороби// Москва, 1949. – 542 с.
9. Передерій В. Г. Практична гастроентерологія: Сучасна тактика й алгоритм ведення хворих з основними гастроентерологічними захворюваннями і синдромами: посібник для лікарів / В.Г. Передерій, С.М. Ткач. – Вінниця: Нова книга, 2012. – 736 с.
10. Василенко В.Х. Виразка шлунка: сучасне ставлення до патогенезу, діагностики та лікування. – Москва: «Медицина», 1987. – 420 с.

HELICOBACTER PYLORI – ВЕДУЩИЙ ФАКТОР ИЛИ ОДИН ИЗ МЕСТНЫХ ФАКТОРОВ АГРЕССИИ ВЩЗНИКНОВЕНИЯ ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ?

Ганоль И.В., Колосович И.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г.Київ, Украина

Проблема изучения роли этих экзогенных и эндогенных факторов, вызывающих образование дуоденальных язв, остается безусловно очень актуальной и дискуссионной. За период с 2012 по 2016 г. в клинике кафедры хирургии №2 НМУ имени А.А. Богомольца лечилось 228 больных с осложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Мужчин было 173 человек (75,9%), женщин - 55 (24,1%). Возраст больных колебался от 18 до 89 лет, составляя в среднем $34,2 \pm 2,4$ года. Нами было определено, что язвенная болезнь ДПК является полиэтиологическое заболеванием, при котором НР не является ведущим фактором, а одним из многих известных факторов агрессии. Язвой ДПК чаще болеют мужчины (соотношение мужчины: женщины - 3:1), в то время как частота колонизации НР не имеет половых различий - 1:1, подавляющее большинство пациентов-мужчин (62,3%) и женщин (72%) трудоспособного возраста курила и нерегулярно питалась. Исходя из данных анамнеза 46,9% пациентов отмечали обострение язвы и ремиссии в течение 3-5 лет, при этом в 22,4% случаев ремиссия болезни наступала спонтанно без всякого медикаментозного лечения.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, бактерии *Helicobacter pylori*, перфоративная язва.

HELICOBACTER PYLORI – THE LEADING FACTOR ARE ONE OF THE LOCAL FACTORS OF AGGRESSIONAL ORIGIN DUODENAL ULCERS?

I.V. Hanol, I.V. Kolosovish

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Peptic ulcer disease is polyetiological. We know many exogenous and endogenous factors that cause the formation of duodenal ulcers. However, the problem of studying the role of these factors is certainly very important and debated. During the period from 2012 to 2016 in the Department of Surgery Clinic №2 BogomoletsNMU treated 228 patients with complicated duodenal ulcer. Men were 173 people (75.9%), women – 55 (24.1%). The age of patients ranged from 18 to 89 years, averaging $34,2 \pm 2,4$ years. We have set in duodenal ulcer is polyetiological disease in which HP is not the leading factor, and one of many known factors aggression. In duodenal ulcer more common in men (ratio men: women – 3:1), while the incidence of colonization HP has no sex differences – 1: 1, most male patients (62.3%) and women (72%) working age smoked regularly and ate. Based on the data history 46.9% of patients noted the exacerbation and remission ulcer within 3-5 years, while in 22.4% of the advancing remission of the disease spontaneously, without any medical treatment.

Key words: duodenal ulcer, bacteria *Helicobacter pylori*, the perforativeulcer.

ЗНАЧЕННЯ ДИСФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Горда І.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Дисфункція нирок має значний негативний вплив на прогноз у хворих на гостру декомпенсовану серцеву недостатність (ГДСН) та асоціюється зі збільшенням частоти таких комбінованих точок як смерть в стаціонарі + фібриляція шлуночків + шлуночкова тахікардія та смерть в стаціонарі + кардіогенний шок. Такі інструментальні показники як ЦВТ та E/E', а також лабораторні маркери пошкодження нирок та серця можуть використовуватися для оцінки конгестії хворих з дисфункцією нирок при ГДСН. У проспективне дослідження залучено 107 хворих з ГДСН, які були госпіталізовані в кардіологічні відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва протягом 2013 року. Обстеження пацієнтів передбачало визначення ЕКГ у динаміці, ультразвукове дослідження серця, рентгенографію органів грудної порожнини за показаннями і стандартні загальноклінічні та біохімічні лабораторні аналізи, а також центральний венозний тиск (ЦВТ). Крім того, 67 пацієнтам визначалися наступні маркери серцевої недостатності та пошкодження нирок: NT-proBNP (pg/ml) та NGAL (pg/ml) (ELISA). Всі хворі були розділені на дві групи в залежності від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) при госпіталізації. Перша група (зі зниженою ШКФ) включала 46 хворих (середній вік 64,8±2,72), ШКФ яких була \leq 60 мл/год за MDRD. Друга група (зі збереженою ШКФ) включала 61 хворих (середній вік 55,3±2,32), ШКФ яких була $>$ 60 мл/год за MDRD.

Ключові слова: гостра декомпенсована серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, NGAL, дисфункція нирок.

Вступ. Хронічна серцева недостатність (ХСН), незважаючи на значний прогрес в кардіології за останні десятиліття, залишається однією з найпоширеніших захворювань з високою летальністю серед населення в світі [26–29].

Протягом довгого часу декомпенсацію ХСН розглядали як періодичне загострення хвороби, що проявляється посиленням симптомів та клінічних проявів ХСН, яке вимагає посиленої терапії діуретиками. Але останнім часом стало чітко зрозуміло, що період декомпенсації ХСН принципово відрізняється від ХСН зі стабільним перебігом, адже кардинальним шляхом змінює перебіг ХСН та погіршує прогноз пацієнтів. В пілотному дослідженні з ХСН Європейського товариства кардіологів (ESC-HF Pilot study) було показано, що смертність протягом 1 року хворих з ХСН, які мали епізод декомпенсації, що вимагала госпіталізації, порівняно з тими, в яких не було декомпенсації ХСН, збільшувалася з 7,2% до 17,4% [20].

За даними канадського дослідження [30] існує чіткий взаємозв'язок між кількістю епізодів декомпенсації та прогнозом хворих: середня тривалість життя пацієнтів після першої декомпенсації ХСН становить 2,4 років, після другого – 1,4 років, після третього – 1 рік, після четвертого – близько півроку. Таким чином, виникає необхідність ретельного аналізу діагностики, лікування та профілактики гострої декомпенсованої серцевої недостатності (ГДСН).

Окрім того, ХСН є важливою соціально-економічною проблемою навіть для країн з потужною економікою.

В США на лікування хворих з ХСН витрачають близько 34 млрд доларів щороку (Susan M. Joseph, 2009).

Оптимізація лікування ХСН за рахунок зменшення повторних госпіталізацій необхідна як з медичних, так і з соціальних та економічних аспектів. В зв'язку з цим, надзвичайно важливим є вивчення факторів, що впливають на виживання, частоту та тривалість госпітального періоду у хворих з ХСН. Важливим є визначення прогностичних факторів у пацієнтів з ГДСН для виявлення груп високого ризику, які потребують більш ретельного спостереження та інтенсивного втручання.

Останнім часом в зарубіжних публікаціях з'являється все більше інформації про тісний взаємозв'язок між роботою серця та функцією нирок, яка реалізується через перфузію, тиск наповнення та нейрогормональну активність (Viswanathan G, Gilbert S). Останні зарубіжні дослідження показали, що дисфункція нирок - жорсткий та незалежний фактор неблагополучних наслідків при ХСН, який суттєво впливає на смертність пацієнтів [2-3]. Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у хворих з ХСН являється більш значним предиктором смертності, ніж важкість ХСН або фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (Hillege H. et al., 2000). Останнім часом досить значне поширення набула концепція хронічної хвороби нирок (ХХН) (National Kidney Foundation K/DOQI, Guidelines, 2002), яка визначається як пошкодження нирок чи зниження їх функцій протягом 3 міс і більше.

В клінічних дослідженнях Європи та Північної Америки було показано, що серед госпіталізованих хворих з

ГДСН більше половини мала порушену функцію нирок, а 30–35% хворих мали значну дисфункцію нирок [7–10].

Варто зазначити, що більшість навіть закордонних досліджень по ХСН не включають хворих з вираженою ХХН. В більшості міжнародних досліджень ХСН дисфункція нирок була критерієм виключення, що не дає можливості коректно оцінити можливості терапії у даної категорії пацієнтів (Shlipak MG, 2008), тому основну інформацію щодо епідеміології, клінічного значення та прогнозу ХХН у пацієнтів з ХСН отримують з великих реєстрів, таких як ADHERE [10, 11], OPTIMIZE-HF [12] та EURO-HF [13] тощо.

Разом з тим, залишається недостатньо вивченим вплив ХХН на частоту, клінічний перебіг та прогноз у хворих з ХСН в Україні. Дані, отримані в зарубіжних публікаціях, не можуть бути перенесені на вітчизняну популяцію, враховуючи особливості нашої системи охорони здоров'я та інші відмінності. В Україні досі відсутні дані щодо частоти дисфункції нирок у госпіталізованих хворих з ГДСН. Саме тому ми вирішили дослідити поширення ХХН у даної категорії хворих, а також вивчити її значення.

Мета роботи – визначити частоту, клінічне та гемодинамічне значення прояву ХХН у госпіталізованих хворих з ГДСН.

Матеріали та методи. У проспективне дослідження залучено 107 хворих, які були госпіталізовані в кардіологічне відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва протягом 2013 року з приводу ГДСН внаслідок хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ) або дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП) незалежно від фракції викиду (ФВ).

Критеріями включення було: посилення задишки до рівня задишки в стані спокою, ІХС або ДКМП в анамнезі, центральний венозний тиск (ЦВТ) > 120 мм H₂O, а також не менше двох із наступних ознак: ортопноє; збільшення набряків або дози петльових діуретиків за останній місяць; вологі хрипи в легенях; набухання шийних вен; венозний застій в легенях за даними оглядової рентгенографії ОГП. Критерії виключення — вік > 85 років, кардіогенний шок, гострий коронарний синдром давністю < 3 міс, клінічно значущі вади серця (насамперед дегенеративний стеноз устя аорти), тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), посттромбоемболічна легенева гіпертензія і легеневе серце, міокардит, перикардит, клінічно значущі порушення ритму та провідності зі змінами гемодинаміки, тяжкі хронічні захворювання нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 15 мл/хв та інші тяжкі супутні захворювання, які могли суттєво погіршити перебіг СН.

Обстеження всіх 107 пацієнтів передбачало визначення ЕКГ у динаміці, ультразвукове дослідження серця, рентгенографію органів грудної порожнини за показаннями і стандартні загальноклінічні та біохімічні лабораторні аналізи, а також центральний венозний тиск (ЦВТ). Крім того, 67 пацієнтам визначалися наступні маркери серцевої недостатності та пошкодження нирок: NT-proBNP (pg/ml) та NGAL (pg/ml) (ELISA).

ШКФ оцінювали за формулою MDRD, враховуючи вік, стать, расу та рівень креатиніну в сироватці крові [41].

Діагноз ГДСН встановлювали згідно з критеріями Європейського товариства кардіологів [42]. Функціональний клас (ФК) серцевої недостатності визначали за класифікацією NYHA (New York Heart Association) [43]. Ступінь задишки оцінювали за шкалою Borg [44]. Всі хворі були розділені на дві групи в залежності від ШКФ при госпіталізації. Перша група (зі зниженою ШКФ) включала 46 хворих (середній вік 64,8±2,72), ШКФ яких була 60 мл/год за MDRD. Друга група (зі збереженою ШКФ) включала 61 хворих (середній вік 55,3±2,32), ШКФ яких була < 60 мл/год за MDRD. Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням Microsoft Excel та пакету статистичного аналізу SPSS 12.0. Достовірність розбіжностей між середніми величинами оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв: для пов'язаних сукупностей – критерію Вілкоксона, для незалежних – Мана-Уїтні.

Результати. У групі зі зниженою ШКФ пацієнти були достовірно старші за віком (64,8±2,72 проти 55,3±2,32, p<0,01). Хворі в обох групах були зіставні за статтю. Серед основних етіологічних факторів ХСН в групі зниженої ШКФ було достовірно більша частота хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) (86,9% проти 54,3%, p<0,01), цукровим діабетом (ЦД) (32,8% проти 15,2%, p<0,05), фібриляцією передсердь (41,0% проти 23,9%, p<0,05) та хворих з ІХС в анамнезі (77,0% проти 54,3%, p<0,01). ХСН в анамнезі достовірно частіше зустрічалася у групі з ШКФ < 60 мл/год (80,3% проти 52,2%, p<0,01).

Хворі зі зниженою ШКФ були значно важчими при поступленні за ХСН як по класифікації Василенка-Стражеско, так і за класифікацією NYHA. Кількість хворих з ХСН III за класифікацією Василенка-Стражеско була достовірно більшою у хворих з ШКФ < 60 мл/год (23,0% проти 10,9%, p<0,05), така ж тенденція у хворих з СНІБ (75,4% проти 56,5%, p<0,05), а частота хворих з ХСН IIА була достовірно меншою у цієї ж групи (1,6% проти 32,6%, p<0,01). Хворих з ФК IV за NYHA було достовірно більше в групі зниженої ШКФ (59% проти 8,7%, p<0,01), а з ФК III навпаки – в групі зі збереженою ШКФ (91,3% проти 41%, p<0,01). Хворі відрізнялися за систолічною функцією лівого шлуночка: кількість пацієнтів зі зниженою фракцією викиду (ФВ) у групі зниженої ШКФ було достовірно більше (88,5% проти 63,0%, p<0,01). Аналізуючи клінічну картину на момент госпіталізації встановлено, що хворі суттєво відрізнялися за основними проявами ГДСН. У пацієнтів зі зниженою ШКФ достовірно частіше зустрічалася ортопноє (95,1% проти 71,7%, p<0,01), вологі хрипи в легенях > 1/4 легеневих полів (65,6% проти 41,3%, p<0,01), периферичні набряки (93,4% проти 63,0%, p<0,01), гепатомегалія (78,7% проти 58,7%, p<0,01), набухання шийних вен (96,7% проти 73,9%, p<0,01) гідроторакс (32,8% проти 10,9%, p<0,01) та асцит (24,6% проти 8,7%, p<0,01). Частота задишки в спокої та вологі хрипи в легенях < 1/4 легеневих полів суттєво не відрізнялися в обох групах. Співставними у обох групах були параметри гемодинаміки – систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), частота серцевих скорочень (ЧСС) як при поступленні, так і на момент виписки.

Характеристика пацієнтів та клінічний стан при поступленні.

Показники	<60		>60		p<0,05
N=107=	61		46		p<0,01
для середніх похибка % =	4,2	(+m)		(+m)	
Характеристика пацієнтів та клінічний стан при поступленні					
Вік	64,8	2,72	55,3	2,32	p<0,01
Чоловіки	48	78,7	29	63,0	
АГ	53	86,9	25	54,3	p<0,01
ЦД	20	32,8	7	15,2	p<0,05
ФП	25	41,0	11	23,9	p<0,05
ІХС в анамнезі	47	77,0	25	54,3	p<0,01
ХСН в анамнезі	49	80,3	24	52,2	p<0,01
ГСН вперше госпіталізована	25	41,0	9	19,6	p<0,01
СН 2А	1	1,6	15	32,6	p<0,01
СН 2Б	46	75,4	26	56,5	p<0,05
СН 3	14	23,0	5	10,9	p<0,05
НУНА (при поступленні) III	25	41,0	42	91,3	p<0,01
НУНА (при поступленні) IV	36	59,0	4	8,7	p<0,01
ФВ<45	54	88,5	29	63,0	p<0,01
ФВ>45	7	11,5	17	37,0	p<0,01
ФВЛПН	33,2	1,39	40,1	1,68	p<0,01
ШКФ (мл/хв)	43,5	4,20	68,8	3,80	p<0,01
Креатинін (мкмоль/л)	143,3	6,02	93,7	3,94	p<0,01
Задишка в спокої	59	96,7	42	91,3	
Ортопноє	58	95,1	33	71,7	p<0,01
Хрипи < 1/4 легеневих полів	20	32,8	11	23,9	
Хрипи > 1/4 легеневих полів	40	65,6	19	41,3	p<0,01
Периф. набряки	57	93,4	29	63,0	p<0,01
Печінка > 3 см.	48	78,7	27	58,7	p<0,01
Набухання шийних вен	59	96,7	34	73,9	p<0,01
Асцит	15	24,6	4	8,7	p<0,01
Гідроторакс	20	32,8	5	10,9	p<0,01
ЧСС при поступленні	101,7	4,3	96,5	4,1	
САТ при поступленні	124,7	4,6	125,5	4,5	
ДАТ при поступленні	78,4	3,2	80,1	3,4	
Частота дихання	27,1	1,1	21,1	1,0	p<0,05
Сатурація O ₂	81,5	2,8	87,5	3,2	p<0,05
Лікування в стаціонарі, ускладнення госпітального періоду та стан пацієнтів на момент виписки					
Лікування:					
Фуросемид/торасемид (10=40)	61	100,0	46	100,0	
Фуросемид/тор. сум. доза за 5 днів		20,9		15,30	
Нітрати в/в	61	100,0	46	100,0	
ІАПФ	51	83,6	38	82,6	
БРА	5	8,2	4	8,7	
b-блокатори	48	78,7	40	87,0	
Антагоніст альдостерону	35	57,4	37	80,4	p<0,01
Аспірин	36	59,0	27	58,7	
Непрямі АК	25	41,0	8	17,4	p<0,01
Низькомолекулярні гепарини	38	62,3	27	58,7	
ЧСС при виписці	78,6	2,8	71,5	2,9	
САТ при виписці	117,2	4,3	111,5	4,4	
ДАТ при виписці	79,5	2,4	68,3	2,5	
НУНА (виписка) II	12	19,7	23	50,0	p<0,01
НУНА (виписка) III	40	65,6	18	39,0	p<0,05
НУНА (виписка) IV	9	14,7	5	14,0	
НУНА (виписка) III+IV	49	80,3	22	50,0	p<0,01
Смерть в стаціонарі	5	8,2	1	2,2	
Смерть в стаціонарі+ФП+ШГ	10	16,4	1	2,2	p<0,01
Смерть в стаціонарі+кард.шок	9	14,8	2	4,3	p<0,05
Серд астма/набряк л.	6	9,8	2	4,3	
Кард шок	4	6,6	1	2,2	
ФП	2	3,3	0	0,0	
Стійка ШГ	3	4,9	0	0,0	
Симптомна гіпотензія	4	6,6	2	4,3	
Безсимптомна гіпотензія	6	9,8	4	8,7	
Пароксизм ФП	3	4,9	1	2,2	

Прояви дихальної недостатності достовірно відрізнялися в обох групах: на момент поступлення частота дихальних рухів за хвилину (ЧД) в групі зі зниженою ШКФ була вищою (27,1±1,1 проти 21,1±1,0, $p<0,05$), а насичення капілярної крові киснем (сатурація) в групі зниженої ШКФ було значно нижчим (81,5%±2,8 проти 87,5%±3,2, $p<0,05$); на 3-й день тенденція зберіглася – ЧД у в групі зі зниженою ШКФ була достовірно вищою (22,4±0,8 проти 17,7±0,9, $p<0,01$), а сатурація – нижчою (87,3±1,6 проти 93,7±1,6, $p<0,05$); на момент виписки у хворих зі ШКФ < 60 ЧД була також достовірно більшою (17,8±0,8 проти 15,4±0,7, $p<0,01$), а сатурація нижчою (92,1±1,5 проти 96,4±1,4, $p<0,05$).

При аналізі лікування хворих в стаціонарі стало відомо, що хворі в обох групах отримували співставну терапію петльовими діуретиками, нітроглицерином, інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА), β -блокаторами, аспірином та низькомолекулярними гепаринами. Пацієнти в групі зі зниженою ШКФ отримували достовірно рідше антагоністи альдостерону (57,4% проти 80,4%, $p<0,01$), але частіше непрямі антикоагулянти (41,0% проти 17,4%, $p<0,01$).

На момент виписки хворі зі зниженою ШКФ були суттєво важчими за ФК по NYHA: пацієнтів з ФК II класу було менше (19,7% проти 50%, $p<0,01$), а хворих з ФК III+IV значно більше (80,3% проти 50%, $p<0,01$).

Перебіг хворих в стаціонарі зі зниженою ШКФ був значно гірший, ніж у пацієнтів зі збереженою ШКФ. Для його аналізу ми використали дві комбіновані кінцеві точки: перша – смерть в стаціонарі + фібриляція шлуночків + шлуночкова тахікардія, друга – смерть в стаціонарі + кардіогенний шок в стаціонарі. Виявилося, що хворі зі зниженою ШКФ мали достовірно важчий перебіг як за першою (16,4% проти 2,2%, $p<0,01$), так і за другою (14,8 проти 4,3%, $p<0,05$) комбінованою кінцевою точкою (Див таб. 1).

При аналізі задишки за Borg, виявилось, що хворі зі зниженою ШКФ були достовірно важчими при поступленні (9,1±0,43 проти 7,2±0,47, $p<0,01$), ця тенденція зберігалася весь час при лікуванні та на момент виписки (4,6±0,17 проти 1,9±0,11, $p<0,01$).

Оцінка центрального венозного тиску (ЦВТ) свідчить, що у хворих першої групи ЦВТ був достовірно вищий при поступленні (203±12,9 проти 171±11,4, $p<0,01$), на 2-й день (194±11,7 проти 134±7,9, $p<0,01$), на 3-й день (167±8,9 проти 105±7,4, $p<0,01$) та на 5-й день (117±6,8 проти 72±6,2, $p<0,01$).

Аналіз лабораторних даних свідчить, що NT-pro-BNP достовірно був вищим у хворих зі зниженою ШКФ при поступленні (1404±309 проти 1088±228, $p<0,01$), на 3-й день стаціонарного лікування (1267±223 проти 810±201, $p<0,01$) та на момент виписки (979±189 проти 705±178, $p<0,05$). Така ж картина спостерігається стосовно NGAL: у хворих першої групи він був вищим при поступленні (145,2±19,8 проти 92,3±15,1, $p<0,01$), на 3-й день (162±22,6 проти 95,4±18,4, $p<0,01$) та при виписці (102,2±14,5 проти 83,4±12,6, $p<0,01$).

Порівнюючи показники E/E' в обох групах виявилось, що у групі зниженої ШКФ він був достовірно вищим на момент госпіталізації (22,5±1,2 проти 17,2±1,1, $p<0,01$), на

3-й день (20,1±1,07 проти 14,5±1,05, $p<0,01$) та на момент виписки (18,1±0,88 проти 12,4±0,77, $p<0,01$) (див таб. 2).

Обговорення. Результати нашого дослідження показали, що ХХН супроводжує понад половину хворих з ХСН, які госпіталізуються до стаціонару з приводу ГДСН, що загалом відповідають даним міжнародних реєстрів [11–14]. Це можна пояснити тим, що ХСН – це синдром, що характерний переважно для людей літнього віку, в яких відбувається інволюція нефронів, що призводить до порушення функції нирок. Крім того, у хворих з віком зростає індекс коморбідності, який також включає патологію нирок.

У госпіталізованих хворих з ГДСН частота ХХН асоціюється з віком АГ, ЦД, ФП та ІХС в анамнезі, це співставно з літературними даними [12,16]. ХХН асоціюється з більш вираженою ХСН, більшою частотою основних клінічних ознак ГДСН (оргопрое, вологі хрипи в легенях > 1/4 легеневих полів, периферичні набряки, периферичні набряки, набухання шийних вен, гідроторакс та асцит). Крім того, ХХН у хворих з ГДСН асоціюється з важкістю ХСН як при поступленні, так і на момент виписки.

При аналізі лікування хворих обох груп було виявлено різницю в прийомі антагоністів альдостерону, що можна пояснити побічними ефектами даної групи препаратів при ХХН. Крім того, термінальна ХНН є протипоказанням до цих медикаментів. Більшу частоту непрямих антикоагулянтів у першій групі можна обґрунтувати більшою частотою ФП у цих хворих.

Достовірна різниця в комбінованих кінцевих точках показує на негативний вплив зниженої ШКФ на госпітальний період у хворих з ГДСН.

Лабораторні маркери серцевої та ниркової недостатності також є досить показовими. NT-pro-BNP та NGAL достовірно збільшені в групі зі зниженою ШКФ при поступленні, під час лікування в стаціонарі та на момент виписки. Це свідчить про те, що ХХН обтяжує перебіг ГДСН.

ЦВТ, як один з основних індикаторів гіперволемії, вказує на більш виражену конгестію хворих першої групи. Показник E/E', який вказує на підвищення тиску в лівому передсерді та опосередковано також свідчить про більш значну ступінь конгестії у хворих з зниженою ШКФ.

Механізми впливу ХХН на перебіг ХСН складні та не повністю зрозумілі. Нижче наведені основні з них.

Однією з основних особливостей ХХН є хронічна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), стимуляція якої призводить до затримки Na^+ та води, що призводить до збільшення об'єму екстрацелюлярної рідини, яка посилює конгестію при ХСН. Постійна активація РААС призводить до прямого пошкодження кардіоміоцитів та призводить до прогресування ХСН через індукцію міокардіального фіброзу та ремоделювання серця [25]. В дослідженні Martin et al. було показано, що дисфункція нирок призводить до порушення діастолічної функції ЛШ, що сприяє прогресуванню його ремоделюванню при ХСН. Активація симпатичної нервової системи при ХХН теж значно впливає на роботу серця у хворих з ХСН. Так стимуляція β_1 -адрено-

Таблиця 2.

Динаміка клінічних, лабораторних та інструментальних показників у хворих обох груп протягом госпітального періоду.

	ШКФ<60 n= 61					ШКФ>60 n= 46				
	D1	D2	D3	D5	Dв	D1	D2	D3	D5	Dв
NT-pro-BNP, pg/ml	140±4309	-	1267±223	-	979±189**	1088±228##	-	810±201***	-	705±178**
ШКФ, мл/хв	43.5±3.3	-	32.2±3.2**	-	58.8±3.5**	72.8±4.3##	-	68.5±2.9*##	-	85.8±4.9**##
NGAL, ng/ml	145.2±19.8	-	162±22.6**	-	102.2±14.5**	92.3±5.1##	-	95.4±18.4##	-	83.4±12.6**##
Задишка (Borg)	9.1±0.49	8.7±0.29	7.9±0.32*	6.7±0.28**	4.6±0.17**	7.2±0.47##	5.5±0.27**##	4.2±0.19**##	2.8±0.14**##	1.9±0.11**##
ЦВГ, mm H ₂ O	203±12.9	194±11.7	167±8.9**	117±6.8**	-	171±11.4##	134±7.9**##	105±7.4**##	72±6.2**##	-
Е/Е	22.5±1.2	-	20.1±1.07*	-	18.1±0.88**	17.2±1.1##	-	14.5±1.05**##	-	12.4±0.77**##
САТ	124.7±4.6	114.1±4.3*	108.1±4.3**	108.5±4.3**	111.7±4.4**	125.5±4.5	118.2±4.3**	117.2±4.2*#	114.5±4.2**	116.4±4.3**
ДАТ	78.4±2.8	75.8±2.8	74.7±2.7*	72.8±2.7**	72.5±2.5**	80.1±2.7	78.9±2.5**	76.9±2.5**#	76.1±2.4**#	75.1±2.4**
ЧСС	101.1±4.6	94.8±3.5*	86.4±3.2**	81.1±3.0**	75.9±2.9**	96.4±4.3	91.1±3.2*	83.8±3.0**	77.2±2.8**	74.7±2.8**
ЧД	27.1±1.2	24.3±0.9**	22.4±0.8**	19.6±0.8**	17.8±0.8**	21.1±1.1##	18.8±0.9**##	17.7±0.9**##	17.1±0.8**##	15.4±0.7**##
Сатурація O ₂	81.5±2.8	83.8±1.8	87.3±1.6*	89.2±1.5*	92.1±1.5**	87.9±3.2#	90.1±1.7#	93.7±1.6#	95.8±1.5*	96.4±1.4**#

(69 <>) опору до ор-2 є ознакою погіршення 10°>d - ## *50°>d - #
 істотного покращення при госпіталізації 10°>d - ** *50°>d - #

рецепторів приносних та виносних артеріол призводить до звуження цих судин і зниження ниркового кровотоку. Активізація б-адренорецепторів в базальній мембрані проксимальних каналців призводить до збільшення реабсорбції натрію і води, а стимуляція в1-адренорецепторів в клітинах юкстагломерулярного апарату збільшує викид ренину і підвищує активність РААС [27].

ХХН значною мірою обмежує арсенал препаратів, які повинні використовуватися для лікування хворих з ХСН, в тому числі тих, що мають доказову базу та впливають як на тривалість, так і на якість життя (ІАПФ, БРА, в-блокатори, спіронолактон тощо).

За даними численних зарубіжних публікацій, ХХН спричиняє резистентність до петльових діуретиків, як наслідок – затримка Na+ та води, що веде до зростання тиску наповнення ЛШ, прогресування дилатації порожнин серця і посилює застійну ХСН. Особливо це актуально для ГДСН, де є необхідність в швидкій та значній деконгестії. Резистентність до діуретиків пояснюють місцевою запальною реакцією в нирках та дисфункцією каналців при ХХН. Прооксидантні вільні радикали і прозапальні цитокіни безпосередньо знижують екскрецію Na+, а також шляхом супероксидзалежне підвищення котранспорту Na/K/Cl [3-9]. Резистентність до діуретиків також спричиняє гіпоальбумінемія, що є невід’ємним компонентом ХХН [24]. Накопиченні органічні кислоти в організмі при ХХН можуть вступати в непрямую конкуренцію з діуретиками в проксимальних каналцях нефрона, зменшуючи їх ефективність [28].

Крім того, сама функція нирок може розглядатися як деякий маркер гемодинаміки, що корелює з важкістю ХСН [21,22].

Несприятливий вплив на серцево-судинну систему при дисфункції нирок має запалення. У хворих на ХСН з дисфункцією нирок було виявлено підвищення рівню таких маркерів, як С-реактивний протеїн, інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлин-б, а також був виявлений взаємозв’язок цих маркерів з прогресуванням ХСН [25-27].

Варто зазначити, що пацієнти з ХХН мають підвищений ризик передозування та токсичного впливу медикаментів, що використовуються при ХСН

ХХН викликає дисбаланс електrolітів, що є фактором ризику фатальних та потенційно фатальних аритмій. При ХХН також спостерігаються виражене підвищення коагуляції, гіпергомоцистеїнемія, уремічна кардіоміопатія. Всі ці фактори безперечно впливають на частоту смертності у пацієнтів з ХСН.

Висновки

Отже, ХХН серед госпіталізованих пацієнтів з ГДСН становить понад половину всіх хворих (біля 65% у нашому дослідженні). У хворих на ХСН дисфункція нирок асоціюється з віком АГ, ЦД, ФП, ІХС в анамнезі. ХХН є предиктором більш важкого перебіг ГДСН у стаціонарі.

Дисфункція нирок має значний негативний вплив на прогноз у хворих на ГДСН та асоціюється зі збільшенням частоти таких комбінованих точок як смерть в стаціонарі + фібриляція шлуночків + шлуночкова тахікардія та смерть в стаціонарі + кардіогенний шок.

Такі інструментальні показники як ЦВТ та Е/Е', а також лабораторні маркери пошкодження нирок та серця можуть використовуватися для оцінки конгестії хворих з дисфункцією нирок при ГДСН.

Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження. Дане дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aghel A., Shrestha K., Mullens W., Borowski A., Tang W.H. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure // *J Card Fail.* – 2010. – Vol.16. – P.49–54.
2. Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J., Boomsma F., de Zeeuw D., Charlesworth A., Hampton J.R., van Veldhuisen D.J. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure // *Circulation.* – 2000. – Vol.102. – P. 203–210.
3. Shlipak M.G., Smith G.L., Rathore S.S., Massie B.M., Krumholz H.M. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: Evidence from the digoxin intervention group trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol.15. – P. 2195–2203.
4. Cotter G., Metra M., Milo-Cotter O., Dittrich H.C., Gheorghiadu M. Fluid overload in acute heart failure – redistribution and other mechanisms beyond fluid accumulation // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2008. – Vol. 10. – P.165–169.
5. Cotter G., Metzko E., Kaluski E., et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema // *Lancet.* – 1998. – Vol.351. – P.389–393.
6. Cotter G., Moshkovitz Y., Kaluski E., Milo O., Nobikov Y., Schneeweiss A., Krakover R., Vered Z. The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2003. – Vol. 5. – P.443–451.
7. Dikshit K., Vyden J.K., Forrester J.S., Chatterjee K., Prakash R., Swan H.J. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction // *N/ Engl. J. Med.* – 1973. – Vol.288. – P.1087–1090.
8. Dormans T.P., Pickkers P., Russel F.G., Smits P. Vascular effects of loop diuretics // *Cardiovasc Res.* – 1996. – Vol.32. – P.988–997.
9. Elkayam U., Bitar F., Akhter M.W., Khan S., Patrus S., Derakhshani M. Intravenous nitroglycerin in the treatment of decompensated heart failure: potential benefits and limitations // *J. Cardiovasc. Pharm. Ther.* – 2004. – Vol.9. – P.227–241.
10. Adams K.F. Jr, Fonarow G.C., Emerman C.L., LeJemtel T.H., Costanzo M.R., Abraham W.T., Berkowitz R.L., Galvao M., Horton D.P. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators: Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol.149. – P.209–216.
11. Heywood J.T., Fonarow G.C., Costanzo M.R., Mathur V.S., Wigneswaran J.R., Wynne J. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators: High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: A report from the ADHERE database // *J. Card. Fail.* – 2007. – Vol.13. – P.422–430.
12. Fonarow G.C., Abraham W.T., Albert N.M., Gattis Stough W., Gheorghiadu M., Greenberg B.H., O'Connor C.M., Pieper K., Sun J.L., Yancy C.W., Young J.B. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals: Influence of a performance-improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: Results of the organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF) // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol.167. – P.1493–1502.
13. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F., Komajda M., Cohen-Solal A., Aguilar J.C., Dietz R., Gavazzi A., Hobbs R. Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology: The Euro-Heart Failure survey program—A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol.24. – P.442–463.
14. Gandhi S.K., Powers J.C., Nomier A.M., et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P.17–22.
15. Gheorghiadu M., Abraham W., Albert N., et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure // *J. Am. Med. Assoc.* – 2006. – P. 2217–2226.
16. Ahmed A., Campbell R.C. Epidemiology of chronic kidney disease in heart failure // *Heart Fail. Clin.* – 2008. – Vol. 4. – P. 387–399.
17. Giles T.D., Pina I.L., Quiroz A.C., et al. Hemodynamic and neurohormonal responses to intravenous Nicorandil in congestive heart failure in humans // *J. Cardiovasc.Pharmacol.* – 1992. – Vol.20. – P.572–578.
18. Imhof P.R., Ott B., Frankhauser P., Chu L.C., Hodler J. Difference in nitroglycerin dose response in the venous and arterial beds // *Eur J Clin Pharmacol.* – 1980. – Vol.18. – p.455–60.
19. Kulick D., Roth A., McIntosh N., Rahimtoola S.A., Elkayam U. Resistance to isosorbide dinitrate in patients with chronic heart failure: incidence and attempt at hemodynamic prediction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1988. – Vol.12. – p.1023–28.
20. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komajda M. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. // *Eur Heart J.* – 2004. – Vol.25. – P. 1214–1220.
21. Leithe M.E., Margorien R.D., Hermiller J.B., Unverferth D.V., Leier C.V. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure // *Circulation.* – 1984. – Vol.69. – P. 57–64.
22. Ljungman S., Laragh J.H., Cody R.J. Role of the kidney in congestive heart failure: relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs.* – 1990. – Vol. 39(4). – P. 10–21.
23. Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M., et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial // *J. Am. Med. Assoc.* – 2007. – Vol.297. – P.1883–1891.
24. Mentzer R.M. Jr, Oz M.C., Sladen R.N., Graeve A.H., Hebler R.F. Jr, Lubner J.M. Jr, Smedira N.G., NAPA Investigators. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007 – Vol. – 49. – P.716–726.
25. Milo-Cotter O, Adams KF, O'Connor CM, Uriel N, Felker GM, Weatherley B, Vered Z, Cotter G. Acute heart failure associated with high admission blood pressure – a distinct vascular disorder? // *Eur J Heart Fail.* – 2007. – Vol. – 9. – p.178–183.
26. Nelson G., Silke B., Ahuja R., Hussain M. Haemodynamic advantages of isosorbide dinitrate over frusemide in acute heart failure following myocardial infarction // *Lancet.* – 1983. – Vol.1(8327) . – P.730–732.
27. Pickkers P., Dormans T., Smits P. Direct vasoactivity of frusemide // *Lancet.* – 1996. – Vol. 347. – P.1338–1339.
28. Swan S.K. Diuretic strategies in patients with renal failure. *Drugs.* – 1994. – Vol. 48. – P.380–385.
29. Sackner-Bernstein J.D., Kowalski M., Fox M., Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials // *J. Am. Med. Assoc.* – 2005. – Vol. – 293. – P.1900–1905.
30. Sackner-Bernstein J.D., Skopicki H.A., Aaronson K.D. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure // *Circulation.* – 2005. – Vol.111. – P.1487–1491.

ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ*Горда И.И.**Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г.Киев, Украина*

Дисфункция почек имеет значительное негативное влияние на прогноз у больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) и ассоциируется с увеличением частоты таких комбинированных точек как смерть в стационаре + фибрилляция желудочков + желудочковая тахикардия и смерть в стационаре + кардиогенный шок. Такие инструментальные показатели как ЦВД и E/E', а также лабораторные маркеры повреждения почек и сердца могут использоваться для оценки конгестии больных с дисфункцией почек при ОДСН.

В проспективное исследование привлечено 107 больных с ОДСН, которые были госпитализированы в кардиологические отделения Александровской клинической больницы. Киева в течение 2013 года. Обследование пациентов предусматривало определение ЭКГ в динамике, ультразвуковое исследование сердца, рентгенографию органов грудной полости по показаниям и стандартные общеклинические и биохимические лабораторные анализы, а также центральное венозное давление (ЦВД). Кроме того, 67 пациентам определялись следующие маркеры сердечной недостаточности и повреждения почек: NT-proBNP (pg / ml) и NGAL (pg / ml) (ELISA). Все больные были разделены на две группы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при госпитализации. Первая группа (с пониженной СКФ) включала 46 больных (средний возраст $64,8 \pm 2,72$), СКФ которых была ≤ 60 мл / ч за MDRD. Вторая группа (с сохраненной СКФ) включала 61 больных (средний возраст $55,3 \pm 2,32$), СКФ которых была < 60 мл / ч за MDRD.

На момент выписки больные с пониженной СКФ были существенно тяжелее за ФК по NYHA: пациентов с ФК II класса было меньше (19,7% против 50%, $p < 0,01$), а больных с ФК III и IV значительно больше (67,2% против 41,3%, $p < 0,05$ и 18,0% против 4,3%, $p < 0,01$ соответственно). Сравнивая показатели E/E' в обеих группах оказалось, что в группе сниженной СКФ он был достоверно выше на момент госпитализации ($22,5 \pm 1,2$ против $17,2 \pm 1,1$, $p < 0,01$), на 3 и день ($20,1 \pm 1,07$ против $14,5 \pm 1,05$, $p < 0,01$) и на момент выписки ($18,1 \pm 0,88$ против $12,4 \pm 0,77$, $p < 0,01$).

Ключевые слова: острая декомпенсированная сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, NGAL, дисфункция почек.

THE VALUE OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE*Gorda I.I.**Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

Renal dysfunction has a negative impact on the prognosis in patients with ADHF and associated with increased frequency of combined points as death in hospital + ventricular fibrillation + ventricular tachycardia and death in hospital + cardiogenic shock. Such indicators as CVP and E/E', as well as laboratory markers of kidney damage and heart can be used to assess congestion in patients with renal dysfunction in ADHF.

In a prospective study involving 107 patients with ADHF who were hospitalized in the Alexander clinical hospital of Kyiv in 2013. A survey of patients involved in determining the dynamics of ECG, heart ultrasound, X-rays of the chest cavity and the testimony of standard general clinical and biochemical laboratory tests, and central venous pressure (CVP). In addition, 67 patients were determined following markers of heart failure and kidney damage: NT-proBNP (pg / ml) and NGAL (pg / ml) (ELISA). All patients were divided into two groups according to glomerular filtration rate (GFR) during hospitalization. The first group (with reduced GFR) included 46 patients (mean age $64,8 \pm 2,72$), which was $\text{GFR} \leq 60$ ml / h MDRD. The second group (with preserved GFR) included 61 patients (mean age $55,3 \pm 2,32$), which was $\text{eGFR} < 60$ mL/h MDRD.

At discharge, patients with reduced GFR were significantly heavier: patients with NYHA II class was lower (19.7% vs. 50%, $p < 0,01$), and patients with NYHA III and IV significantly more (67,2% versus 41,3%, $p < 0,05$ and 18,0% against 4,3%, $p < 0,01$ respectively). Comparing E/E' in both groups turned out that the group he reduced GFR was significantly higher at the time of hospitalization ($22,5 \pm 1,2$ vs $17,2 \pm 1,1$, $p < 0,01$), for 3- day ($20,1 \pm 1,07$ to $14,5 \pm 1,05$, $p < 0,01$) and at discharge ($18,1 \pm 0,88$ to $12,4 \pm 0,77$, $p < 0,01$).

Key words: acute decompensated heart failure, chronic kidney disease, NGAL, kidney dysfunction.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 617.55-009.7-06:616-008.6]-053.2

ОСОБЛИВОСТІ АБДОМІНАЛЬНОГО СИНДРОМУ ПРИ ПОРУШЕННЯХ ЦЕРЕБРО-ІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ВЗАЄМОДІЇ У ДІТЕЙ*Джагіашвілі О. В.¹, Стоєва Т. В.¹, Чумак Н. Ю.², Мацюк Н. Б.¹, Стуканова С. Г.³*¹Одеський національний медичний університет²Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Одеса³Міська дитяча лікарня імені акад. Б. Я. Резніка, м. Одеса

Проведений ретроспективний аналіз історій хвороб 259 дітей з больовим абдомінальним синдромом (БАС). Після загально-клінічного, лабораторного та інструментального обстеження із виключенням хірургічної патології всім пацієнтам було діагностовано функціональні розлади органів травлення. Встановлено, що у більшості хворих (62,5±3,0) % БАС не має чіткої локалізації та характеризується переважно помірною інтенсивністю в усіх вікових групах (74,1±2,7) %. Супутні диспептичні явища у вигляді одноразової або повторної блювоти, порушення випорожнення та відходження газів були найбільш виражені у дітей дошкільного віку, тоді як у дітей старшого віку ці симптоми спостерігалися у кожного п'ятого хворого. Симптоми подразнення очеревини були виявлені в 2,5-3 рази частіше ніж дефанс. Поєднання у 10,8 % пацієнтів так званих «тривожних ознак» – дефансу та подразнення очеревини, не підтвердило хірургічної патології. Найбільш значущими клінічними ознаками БАС при функціональних розладах травного тракту у дітей є: провокований біль у животі (74,1±2,7) %, диспептичні явища (блювота, порушення випорожнення) – (61,4±3,0) % та подразнення очеревини (41,3±3,0) %. Як показали отримані результати, функціональні порушення не виключають можливості виявлення «тривожних ознак», як то дефансу, симптомів подразнення очеревини та їх поєднання у частини хворих з БАС, що вимагає більш детального обстеження для виключення хірургічної патології та попередження помилкових оперативних втручань.

Ключові слова: больовий абдомінальний синдром, діти, функціональні розлади органів травлення, «тривожні ознаки».

Вступ. Синдром абдомінального болю є пріоритетною проблемою в дитячому віці, з яким щоденно звертаються у стаціонар понад 20,8 % хворих [1,3]. Згідно з сучасними уявленнями функціональні захворювання органів травлення являють собою різну комбінацію хронічних або рецидивуючих симптомів, не об'єднаних структурними та біохімічними змінами [2], при яких абдомінальний біль часто є основною ознакою [3,5]. Наявність больового абдомінального синдрому (БАС) передусім потребує виключення органічної патології [1,3,4,6].

Втім досить складно визначити диференційовані критерії БАС при функціональних розладах та органічних захворюваннях. Незважаючи на широку палітру наукових досліджень, присвячених функціональним розладам органів травлення у дітей, не можна вважати всі питання цілком вирішеними, зокрема остаточно не з'ясовані вікові особливості БАС при функціональних порушеннях травної системи у дітей, а наявність у частини пацієнтів супутніх больовому синдрому «тривожних ознак», як то дефанс і симптоми подразнення очеревини, спрямовують діагностичний пошук в сторону хірургічної патології [5–8].

Мета дослідження – визначення особливостей БАС та оптимізація діагностичної тактики у дітей з функціональними розладами травного тракту.

Матеріали та методи. Нами проведений ретроспективний аналіз 259 історій хвороб дітей з больовим абдомінальним синдромом, госпіталізованих у хірургічне відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Одеса. Середній вік пацієнтів склав 10,9 років, дівчат було – 141, хлопчиків – 118. Критеріями включення були наявність БАС та анамнестичні дані щодо функціональних розладів органів травлення.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel 2007 із використанням критерію Стьюдента. Зміни показників вважали достовірними з рівнем значимості понад 95 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Після клінічного обстеження та виключення хірургічної патології всім пацієнтам було діагностовано функціональні розлади органів травлення, як то: синдром подразненого кишечника як основне захворювання, в якості супутньої

патології у $(70,3 \pm 2,8)\%$ дітей були зареєстровані функціональні розлади біліарного тракту переважно гіпотонічно-гіпокінетичного типу, які поєднувалися з панкреатопатією у $(50,0 \pm 3,7)\%$ пацієнтів. Для подальшого аналізу всі діти були поділені на 4 вікові групи: перша група – діти віком до 3-х років $(5,8 \pm 1,4)\%$, друга – від 3 до 7 років $(19,3 \pm 2,4)\%$, третя – від 7 до 11 $(26,3 \pm 2,7)\%$ та четверта – від 11 до 17 років $(48,6 \pm 3,1)\%$.

Розподіл дітей за віком дозволив визначити деякі особливості (Рис. 1). Найменша кількість хворих була встановлена в молодшій віковій групі – $(5,8 \pm 1,4)\%$. Причиною болювого абдомінального синдрому в цій групі, згідно з анамнестичними даними, був переважно аліментарний фактор, що на тлі загальної морфо-функціональної незрілості, характерної для цієї вікової групи, спричинив БАС.

Як видно з наведеного рисунку, у другій віковій групі визначається відносно рівномірний розподіл хворих за віком, що вірогідно, обумовлено кращими умовами харчування в дошкільних закладах.

Значне збільшення хворих у третій віковій групі (7–11 років) відображає суттєві зміни факторів середовища: різноманітні психофізичні навантаження у школі, зміни в характері та якості харчування. Слід зазначити, що четверта вікова (11–17 років) група, склала майже половину від обстежених дітей – $(48,6 \pm 3,0)\%$. Чисельність цієї групи обумовлена, з одного боку, впливом ендогенних чинників (гетерохронія, диспропорція росту, гормональні зміни) з іншого – зростаючою дією екзогенних чинників (психосоматичний фактор, погрішності харчування, зменшення батьківського контролю, шкідливі звички).

Проведений аналіз сезонності захворювання показав збільшення госпіталізації у весняні та осінні місяці, що можливо пов'язано з дисбалансом вегетативної нервової системи, зміною раціону харчування, дією інфекційних

агентів, що призводить до зниження реактивності організму (Рис. 2).

Згідно отриманих даних, більша кількість хворих молодшої групи госпіталізована у стаціонар з БАС у березні та травні місяці, що на нашу думку, крім впливу зазначених причин, пояснюється аліментарним фактором харчування (сезонна зміна раціону). У другій віковій групі було визначено збільшення кількості хворих у літні місяці, що також можна зв'язати із впливом аліментарного фактору.

Для дітей шкільного віку найбільша частота БАС відзначена в осінні місяці, що співпадало з початком навчального періоду року, впливом психосоматичного фактору та зниженням реактивності організму з початком інфекційного періоду.

Як видно з наведеного рисунку, у другій віковій групі визначається відносно рівномірний розподіл хворих за віком, що вірогідно, обумовлено кращими умовами харчування в дошкільних закладах.

Значне збільшення хворих у третій віковій групі (7–11 років) відображає суттєві зміни факторів середовища: різноманітні психофізичні навантаження у школі, зміни в характері та якості харчування. Слід зазначити, що четверта вікова (11–17 років) група, склала майже половину від обстежених дітей – $(48,6 \pm 3,0)\%$. Чисельність цієї групи обумовлена, з одного боку, впливом ендогенних чинників (гетерохронія, диспропорція росту, гормональні зміни) з іншого – зростаючою дією екзогенних чинників (психосоматичний фактор, погрішності харчування, зменшення батьківського контролю, шкідливі звички).

Проведений аналіз сезонності захворювання показав збільшення госпіталізації у весняні та осінні місяці, що можливо пов'язано з дисбалансом вегетативної нервової системи, зміною раціону харчування, дією інфекційних агентів, що призводить до зниження реактивності організму (Рис. 2).

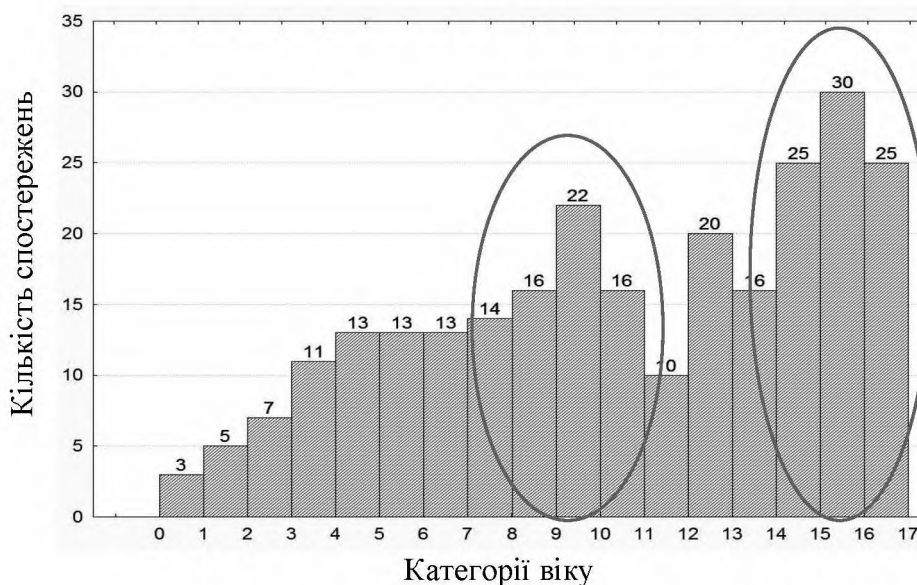


Рис. 1. Кількість госпіталізованих дітей з БАС в залежності від віку (зонально відмічені вікові категорії з найбільшою кількістю хворих)

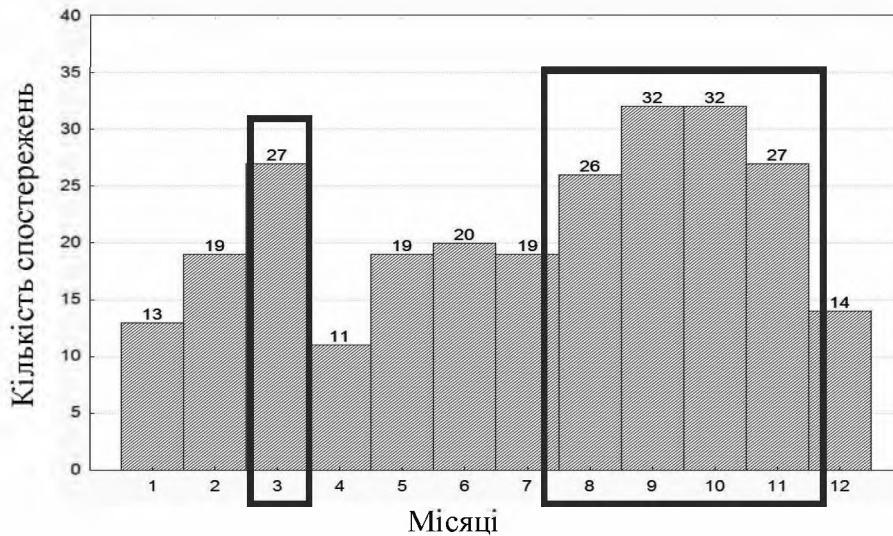


Рис. 2. Кількість госпіталізованих дітей з БАС в залежності від сезону (зонально представлено місяці з найбільшою кількістю хворих)

Таблиця 1

Тривалість БАС до госпіталізації залежно від віку

Вікові групи	Давність захворювання						Кількість дітей	
	1 доба		2 доби		3 доби			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1	12	80,0	2	13,3	1	6,7	15	5,8
2	29	78,4	6	16,2	2	5,4	37	19,3
3	68	84,0	10	12,3	3	3,7	81	26,3
4	96	76,2	20	15,9	10	7,9	126	48,6
Всього	205	79,1	38	14,7	16	6,2	259	100

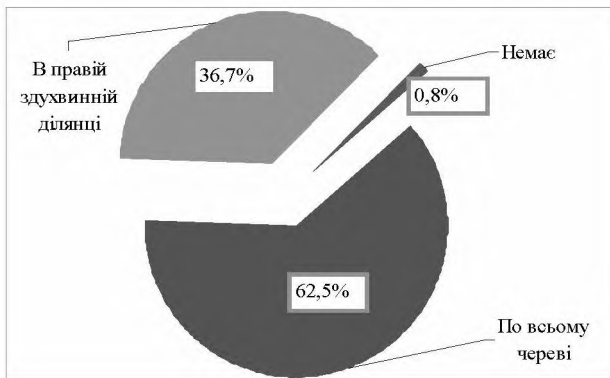


Рис. 3. Особливості локалізації болю в животі

Згідно отриманих даних, більша кількість хворих молодшої групи госпіталізована у стаціонар з БАС у березні та травні місяці, що на нашу думку, крім впливу зазначених причин, пояснюється аліментарним фактором харчування (сезонна зміна раціону). У другій віковій групі було визначено збільшення кількості хворих у літні місяці, що також можна зв'язати із впливом аліментарного фактору. Для дітей шкільного віку найбільша частота БАС відзначена в осінні місяці, що співпадало з початком на-

вчального періоду року, впливом психосоматичного фактору та зниженням реактивності організму з початком інфекційного періоду.

В ході дослідження було вивчено давність захворювання до звернення в стаціонар. Відомо, що критеріями БАС при функціональних розладах травного тракту є анамнестична тривалість. При цьому скарги на болі в животі повинні спостерігатися протягом останніх 3 місяців з початком захворювання як мінімум 6 місяців тому. Проте для більшості хворих даний епізод болю у животі за тривалістю не перевищував 3-х діб (Табл. 1). Це можна пояснити високою інтенсивністю больового синдрому, що ускладнило з'ясування анамнестичних даних щодо попередніх епізодів БАС чи абдомінального дискомфорту в останні місяці.

Як видно з наведеної таблиці, термін госпіталізації не залежав від віку. Практично 79,1 % дітей всіх груп було госпіталізовано в першу добу за наявності гострого абдомінального синдрому. На другу добу госпіталізовано кожен 6 дитину (14,7%), а на третю – в 2 рази менше.

Відносно терміну перебування дітей у стаціонарі, було встановлено, що тривалість госпіталізації статистично достовірно вища у дітей молодшої вікової групи (4,7 ліжок/дів), що можливо пов'язане з більш виразними клінічними ознаками через загальну морфо-функціо-

Сполучення БАС та диспептичних явищ у дітей з урахуванням віку

Вікові групи	Одноразова блювота (1)		Багаторазова блювота (2)		Порушення випорожнення та відходження газів (3)		Кількість дітей
	абс	%	абс	%	абс	%	
1	3	20.0±10.7	2	13.3±9.1	5	33.3±12.2	15
2	8	21.6±6.8	8	21.6±6.8	13	35.1±7.8	37
3	16	19.8±4.4	15	18.5±4.3	25	30.9±4.8	81
4	23	18.3±3.4	10	7.9±2.4	31	24.6±3.8	126
Всього	50	19.3±2.5	35	13.5±2.1	74	28.6±2.8	259
	p (1-2) >0.05		p (2-3) <0.05		p (1-3) <0.05		

Таблиця 4

Розподіл дітей за наявністю симптомів дефансу та подразнення очеревини

Ознака	Вікові групи		p
	Дошкільна (до 7 років)	Шкільна (7-17)	
Дефанс	(11,5±4,4) %	(16,9±2,6) %	>0,05
Симптоми подразнення очеревини	(28,8±6,3) %	(44,4±3,5) %	<0,05

нальну незрілість організму, необхідністю більш поглибленого обстеження хворих для визначення вродженої патології травного тракту. За отриманими даними діти інших вікових груп перебували у стаціонарі до 2-х діб з подальшим переведенням на амбулаторний нагляд.

Вирішення питання щодо ведення хворих складалося з урахуванням скарг, наявності симптомів абдомінального захворювання та супутньої патології.

Згідно мети дослідження особливу увагу приділяли характеристикам БАС, який був головною скаргою у всіх госпіталізованих дітей. У (62,5±3,0) % пацієнтів абдомінальний больовий синдром не мав чіткої локалізації і тільки у (36,7±2,9) % був локалізований у правій здухвинній ділянці (Рис. 3). Разом з тим, провокований больовий синдром характеризувався переважно помірною інтенсивністю в усіх вікових групах і дорівнював (74,1±2,7) %. Супутні диспептичні явища на фоні болю були найбільш виражені у дітей дошкільного віку і проявлялися у вигляді одноразової або повторної блювоти у (43,2±12,4) % дітей, порушення випорожнення та відходження газів – у (35,1±7,8) %, тоді як у дітей старшого віку ці симптоми спостерігалися у кожного п'ятого хворого (Табл. 3).

Симптоми порушення випорожнення та відходження газів частіше спостерігалися у дітей 1-2 вікових груп, що в поєднанні із блювотою понукало звертатися до лікаря. Але у дітей молодших груп була схильність до послаблення випорожнення (63,5±6,7) %, а у дітей старших груп – навпаки до закрепу (72,6±3,1) %.

Загальна температурна реакція при БАС у обстежених хворих в залежності від віку була різною. У половини хворих (49,8±3,1) %, температура тіла при надходженні в

стаціонар була нормальною, тільки у (7,3±1,6) % дітей відзначалася гіпертермія, у (42,9±3,1) % дітей – субфебрилітет. Підвищення температури тіла в основному визначено у дітей віком до 3-х років (60,0±12,6) %, з них у 46,7 % пацієнтів встановлено підвищення температури до субфебрильних цифр. В інших групах приблизно у половини хворих температура тіла переважно була нормальною, у іншій половини – субфебрильною. Передусім, температурна реакція може свідчити про наявність запального процесу в організмі та потребує виключення хірургічних та інфекційних захворювань. Проте в жодному з випадків така патологія не підтвердилась. Вочевидь, підвищення температури в молодшій віковій групі у 60 % дітей пояснюється віковими морфофункціональними особливостями гіперреакції організму на будь-яку агресію внаслідок незрілості нервової системи і терморегуляції відповідно.

Подальше об'єктивне обстеження дітей передбачало виявлення симптомів подразнення очеревини та визначення дефансу який у дітей найчастіше буває у вигляді «тістоподібної» консистенції за умов морфофункціональної незрілості. Виявлення цих симптомів дуже важливо у диференційній діагностиці хірургічної патології органів черевної порожнини. При фізикальному огляді м'язовий дефанс був встановлений у (15,8±2,3) % всіх обстежених, у дітей першої та другої вікової групи він сягав не більш 11,5 %, в останніх групах визначався тільки у (16,9±2,6) % пацієнтів (Табл. 4).

Симптоми подразнення очеревини були виявлені майже у кожній другій дитині (44,4±3,5) % шкільного віку та у (28,8±6,3) % хворих молодшого віку, що можливо пов'язане з набряком мезотелію очеревини, внаслідок її незрілості.

Як видно з наведеної таблиці наявність «тривожних ознак» відрізнялась залежно від віку дітей. Ознаки дефансу не мали статистично значущої різниці, а симптоми подразнення очеревини за частотою достеменно переважали у дітей старшої групи.

Слід відмітити, що у 44,4 % пацієнтів із виявленими симптомами дефансу і подразнення очеревини за даними УЗД органів черевної порожнини було паралельно визначено збільшення мезентеріальних лімфатичних вузлів. Важливо зазначити, що у (10,8±1,9) % обстежених дітей було визначено поєднання так званих «тривожних ознак» – дефансу і подразнення очеревини, що вимагало виключення хірургічної патології, насамперед гострого апендициту. Проте поєднання цих симптомів у обстежених пацієнтів не супроводжувалось локальним болем, абдомінальний біль не мав чіткої локалізації, також не було виявлено запальних змін з боку загально-клінічного аналізу крові, що підтверджувало відсутність хірургічних захворювань органів черевної порожнини та свідчило тільки про функціональні розлади травного тракту. В цілому, як показали результати проведеного аналізу даних обстеження дітей з БАС, у першій віковій групі виявлені симптоми максимально зустрічалися у кожній третій дитині (20,0 % – 33,3 %), а саме: порушення перистальтики травного тракту у вигляді блювоти і порушення випорожнення та відходження газів, що в цьому віці свідчать про функціональні порушення через вікову дискоординацію травного тракту. Саме тому тільки у 5-6 дитини можна було виявити «тістоподібний» дефанс і подразнення очеревини, що не було ознакою хірургічної патології органів черевної порожнини у цих дітей.

В інших вікових групах (2-4) симптоми порушення перистальтики травного тракту зустрічалися практично з такою ж частотою, тобто у кожній третій дитині (26,6 %; 30,9 %). Що стосується дефанса та подразнення очеревини, то в інших групах в 2,5-3 рази частіше зустрічалося подразнення очеревини (44,4±3,5) %, ніж дефанс, $p < 0,05$. Це можна пояснити перерозтягнутими петлями кишок, в т. ч. внаслідок метеоризму, підвищенням внутрішньокішкового тиску, реакцією очеревини і реакцією пацієнта на ці симптоми. Практично відсутність дефанса в цих групах (84,2±2,7) % підтверджувала відсутність хірургічної патології.

Отже, БАС при функціональних розладах органів травлення у дітей має вікові особливості, найчастіше спостерігається у дітей старшого віку, поєднується з диспептичними явищами, як то блювота, порушення випорожнення та відходження газів, а також може супроводжуватися т. з. «тривожними ознаками» (дефанс, подразнення очеревини), що вимагає динамічного спостереження і додаткового комплексного обстеження пацієнтів в умовах стаціонару для виключення хірургічної та органічної патології.

Висновки. Таким чином, отримані результати проведених досліджень дозволили визначити вікові особливості БАС при функціональних розладах травного тракту у дітей: найбільша кількість хворих відмічена в групі дітей віком 11-17 років (48,6±3,1) %, що вочевидь пов'язане з впливом як екзогенних чинників, так і ендогенних.

Відмічено сезонні особливості БАС при функціональних розладах травного тракту: збільшення госпіталізації у весняні та осінні місяці. Встановлено, що супутні диспептичні прояви (блювота, порушення випорожнення та відходження газів) дещо частіше, але без достеменної різниці ($p > 0,05$) спостерігалися у дітей віком до 7 років – (40,4±6,8) % та (34,6±6,6) % випадків, а серед дітей старшого віку ці симптоми відмічені у (30,9±3,2) % та (27,1±3,1) % пацієнтів відповідно. Відмічено, що порушення з боку кишечника вірогідно частіше спостерігалися в усіх вікових групах ($p < 0,05$). При цьому у дітей молодшого віку (до 7 років) була схильність до послаблення випорожнення (63,5±6,7) %, а у дітей старшого віку (7-17 років) – навпаки до закрепу (72,6±3,1) %. Визначено, що частота виявлення «тривожних ознак» – дефансу та подразнення очеревини у дітей старшого віку дещо вища (16,9±2,6) %; $p > 0,05$, та вірогідно вища (44,4±3,5) %; $p < 0,05$ відповідно. Виявлення у (10,8±1,9) % пацієнтів поєднання «тривожних ознак» – дефансу та подразнення очеревини, вимагало більш детального обстеження цих хворих з метою виключення хірургічної патології та попередження необґрунтованих хірургічних втручань.

Перспективи. Подальша розробка діагностичних критеріїв БАС при спільній роботі хірургічних та соматичних відділень, створення алгоритму диференціальної діагностики БАС на ранніх етапах, що дозволить своєчасно госпіталізувати хворого до профільної медичної установи.

Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

Дане дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусова О. Ю. Абдоминальный синдром у детей: принципы диагностики и терапии / Семейная медицина. – 2009. – №2. – С. 44 – 47.
2. Майданник В. Г. Критерії діагностики та підходи до лікування порушень церебро-інтестинальної взаємодії / В. Г. Майданник // Здоров'я України XXI сторіччя. – 2016. – Тематич. №3 вересень: Педіатрія. – С. 12 – 15.
3. Алленова Ю. Е Особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями у детей младших возрастных групп / Ю. Е. Алленова, Д. В. Печуров, Р.Т. Галеева / Практическая медицина. – 2014. – № 9. – С. 113 – 117.
4. Приворотский В.Ф. Синдром раздраженной кишки у детей / В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, №3. – С. 43 – 49.
5. Типикина М.Ю. Новые аспекты механизмов развития и лечения синдрома раздраженного кишечника / М.Ю. Типикина, Е.А. Корниченко // Педиатр. – 2013. – Т. IV, №3. – С. 29 – 35.
6. Talachian E. Abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders based on Rome III criteria in a pediatric gastroenterology clinic / E. Talachian, A. Bidari, H. Zahmatkesh // Med J Islam Repub Iran. – 2015. – Vol. 247, № 29. – P. 1 – 7.
7. Soares R. L. Irritable bowel syndrome: A clinical review / R. L. Soares // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. № 34. – P. 12144–12160.
8. Agreement between Prospective Diary Data and Retrospective Questionnaire Report of Abdominal Pain and Stooling Symptoms in Children with Irritable Bowel Syndrome / Mariella M. Self, Amy E. Williams, Danita I. Czyzewski [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. – 2015. – №27. – P. 1110–1119.

**ОСОБЕННОСТИ АБДОМИНАЛЬНОГО СИНДРОМА
ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЦЕРЕБРО-
ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
У ДЕТЕЙ**

Джагаишвили О. В.¹, Стоева Т. В.¹, Чумак Н. Ю.²,
Мацюк Н. Б.¹, Стуканова С. Г.³

¹Одесский национальный медицинский
университет, кафедра педиатрии № 2

²Областная детская клиническая больница,
г. Одесса

³Городская детская больница
имени акад. Б. Я. Резника, г. Одесса

Проведен ретроспективный анализ историй болезней 259 детей с болевым абдоминальным синдромом (БАС). После обще-клинического, клинико-лабораторного и инструментального обследования с исключением хирургической патологии у всех пациентов были диагностированы функциональные расстройства органов пищеварения. Установлено, что у большинства больных (62,5±3,0) % БАС не имел четкой локализации и характеризовался преимущественно умеренной интенсивностью во всех возрастных группах (74,1±2,7) %. Сопутствующие диспептические явления в виде однократной или повторной рвоты, нарушения отхождения стула и газов были наиболее выражены у детей дошкольного возраста, тогда как у детей старшего возраста эти симптомы наблюдались у каждого пятого больного. Симптомы раздражения брюшины были обнаружены в 2,5-3 раза чаще, чем дефанс. Сочетание у 10,8 % пациентов так называемых «тревожных признаков» – дефанса и раздражения брюшины, не подтвердило хирургической патологии. Были выявлены следующие наиболее значимые клинические признаки БАС при функциональных расстройствах пищеварительного тракта у детей, а именно провоцируемая боль в животе (74,1±2,7) %, диспептические явления (рвота, нарушение стула – (61,4±3,0) % и симптомы раздражения брюшины (41,3±3,0) %. Как показали полученные результаты, функциональные нарушения не исключают возможности обнаружения «тревожных признаков», таких как дефанс, симптомы раздражения брюшины и их сочетания у части больных с БАС, что требует более детального обследования для исключения хирургической патологии и предупреждения необоснованных оперативных вмешательств.

Ключевые слова: болевой абдоминальный синдром, дети, функциональные расстройства органов пищеварения, «тревожные признаки».

**THE FEATURES OF ABDOMINAL SYNDROME IN
CHILDREN WITH DISORDERS
OF GUT-BRAIN INTERACTION**

O.V. Dzhagiashvili¹, T.V. Stoeva¹, N.Y. Chumak²,
N.B. Matsyuk¹, S.G. Stukanova³

¹Odessa National Medical University

²Regional Children's Hospital, Odessa

³City Children's Hospital, name ak. B.Y. Reznik,
Odessa

We conducted a retrospective analysis of 259 case histories of children with abdominal pain syndrome (APS). After the general clinical, clinical-laboratory and instrumental examination with the exception of surgical pathology all patients were diagnosed functional disorders of the digestive system. It was found that APS in most of the patients (62.5±3.0) % did not have a clear localization and characterized by mostly moderate intensity in all age groups (74.1±2.7) %. Related dyspeptic symptoms as a single or repeated vomiting, defecation disorders and flatulence were the most pronounced in children of preschool age, whereas in older children, these symptoms have been observed in every fifth patient. Rebound tenderness was found in 2.5-3 times more often than defense. The combination in (10.8±1.9) % of patients the so-called "alarm signs" – defense and rebound tenderness, did not confirm the surgical pathology. Following the most significant clinical signs of APS in children with functional gastro-intestinal disorders have been identified, namely, provoked abdominal pain (74.1±2.7) %, dyspepsia (vomiting, defecation disorders) – (61.4±3.0) % and rebound tenderness (41.3±3.0) %. As the results, functional disorders do not exclude the possibility of detection "alarm signs", such as defense, rebound tenderness, and combinations thereof symptoms in some patients with APS, which requires a more detailed examination to exclude surgical pathology and prevention of ungrounded surgical interventions.

Keywords: abdominal pain syndrome, children, functional disorders of the digestive system, "alarm signs".

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.12-008.331.1+616-056.52]-053.6:612.39:371.7:316.72

АНАЛІЗ ОСНОВНИХ ПОВЕДІНКОВИХ ФАКТОРІВ
КАРДІОМЕТАБОЛІЧНОГО РИЗИКУ У ПІДЛІТКІВ

Місюра О.М., Хайтович М.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Із використанням спеціально розробленої анкети було проанкетовано 205 підлітків (101 дівчинку і 104 хлопчики) віком 12-17 років, які навчалися у двох середніх навчальних закладах (середньоосвітній школі та гімназії) м. Києва. Для оцінки результатів дослідження використовували кореляційний та факторний аналіз (метод головних компонент). Виявлено 3 основні фактори, які пояснюють майже 40% взаємозв'язків поведінкових характеристик кардіометаболічного ризику у підлітків. Фактор 1 «екранний час» виявив високий зв'язок із тривалістю щоденної відеогри (0,70) та спілкуванням у соціальних мережах (0,68), в меншій ступені – із віком (0,47) та частотою вживання алкоголю (0,41). Фактор 2 «потреба у ризику» мав найтісніші кореляційні зв'язки із чоловічою статтю (0,84), жанром відеогри (0,64), регулярністю заняття спортом (0,44) та танцями (0,57). Фактор 3 «шкідливі звички» продемонстрував високе факторне навантаження за частотою куріння (0,65), вживанням підлітками алкоголю (0,58), схильністю до надлишкового харчування (0,57). Збільшення екранного часу та поширеність шкідливих звичок були більш виражені у учнів загальноосвітньої школи. Екранний час, потреба у ризику та шкідливі звички – є основними факторами, що визначають зміни поведінки підлітків і схильність до розвитку кардіометаболічних захворювань.

Ключові слова: екранний час, характер харчування, фізична активність, шкідливі звички, артеріальна гіпертензія, ожиріння, підлітки.

Вступ. Останнього часу серед підлітків відмічається зростання захворюваності на ожиріння [6]. Велика увага дослідників приділяється вивченню факторів ризику кардіометаболічних ускладнень ожиріння (артеріальної гіпертензії (АГ) та метаболічного синдрому).

Відомо, що в наш час більшість підлітків не виявляє достатнього рівня фізичної активності, що підвищує ризик розвитку хронічних захворювань [8]. Тривалий екранний час та, пов'язаний з ним, сидячий спосіб життя, є значимими факторами ризику кардіометаболічних захворювань у дітей та молоді [4, 13].

Доведено, що у підлітків (середній вік 14,73 р.) зростання тривалості екранного часу асоціюється із підвищенням артеріального тиску (АТ); збільшенням показників індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії, рівня тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ); зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [9]. Натомість фізична активність обернено пропорційно пов'язана із масою тіла у дітей [10].

І хоча деякі автори стверджують, що рівень фізичної активності не асоціюється із метаболічним ожирінням [11], у ряді досліджень доведено, що у підлітків із високою фізичною активністю достовірно більший ХС ЛПВЩ, нижчі ІМТ і АТ [9].

Велике значення для розвитку підлітка має здорове харчування, достатня кількість у раціоні фруктів. При споживанні дитиною фруктів і овочів нижче рекомендованого рівня зростає ризик розвитку хронічних захворювань [7].

Тютюнопаління (як активне, так і пасивне) асоціюється із підвищенням ризику метаболічного синдрому і деяких факторів кардіометаболічного ризику у підлітків [3].

Захоплення комп'ютерними іграми та спілкування у соціальних мережах також можуть розглядатись як фактори збільшення екранного часу та бути пов'язані із іншими факторами кардіометаболічного ризику.

Мета дослідження – встановити частоту зустрічання та проаналізувати зв'язок між основними поведінковими факторами кардіометаболічного ризику у підлітків.

Матеріали та методи. Із використанням спеціально розробленої анкети було проанкетовано 205 підлітків (101 дівчинку і 104 хлопчики) віком 12-17 років, які навчалися у двох середніх навчальних закладах (середньоосвітній школі та гімназії) м. Києва.

Для бальної оцінки щоденної тривалості користування комп'ютером для відеогри та спілкування у соціальних мережах, а також тривалості позашкільного навчання використовували три градації: «до 2 годин на день» 1 бал, «2-4 години на день» 2 бали, «5 і більше годин на день» 3 бали. Вживання алкоголю і куріння оцінювалось за частотою: «ніколи» 1 бал, «інколи» 2 бали, «часто» 3 бали; заняття спортом та танцями за градаціями: «щодня» 1 бал, «часто» 2 бали, «рідко» 3 бали.

Для оцінки переважного жанру відеогри (із урахуванням їх здатності викликати адиктивні розлади) використовували 5 градацій: «різні ігри» 1 бал; «симулятори» 2 бали; «аркада», «стратегія», «он-лайн ігри» – 3 бали;

«шутер» 4 бали; «багатокористувацькі онлайн ігри» 5 балів.

Періодичність заняття спортом вивчали за трьома градаціями: «щодня» 1 бал, «часто» 2 бали, «рідко» 3 бали; заняття танцями за чотирма градаціями: «щодня» 1 бал, «часто» 2 бали, «рідко» 3 бали, «ніколи» 4 бали.

Для оцінки харчових уподобань застосовували 4 градації: «фрукти», «фрукти, овочі», «соки» 1 бал; «суп», «м'ясо», «картопля» 2 бали; солодощі або мучні продукти – 3 бали, «фаст-фуд» 4 бали. Оцінку задоволеності харчуванням здійснювали за 3 градаціями: «недостатнє» 1 бал, «задовільне» 2 бали, «надлишкове» 3 бали; для оцінки частоти споживання фруктів використовували такі градації: «часто» 1 бал, «інколи» 2 бали, «рідко» 3 бали; конфліктності із близькими: «немає» 1 бал, «рідко, різні причини» 2 бали, «через захоплення відеоіграми і та соціальними мережами» 3 бали. Також враховували тип середнього освітнього закладу, в якому навчався підліток та стать – «середня школа» 1 бал, «гімназія» 2 бали: «жіноча стать» 1 бал, «чоловіча стать» 2 бали.

Для виділення латентних факторів, які обумовлюють схильність до негативних звичок підлітків використовувалася факторний аналіз метод головних компонент.

Для оцінки результатів дослідження використовували програму Statistica for Windows 8.0.

Результати та їх обговорення. Виявлено, що 36 (17,6%) підлітків більше 5 годин, а 69 (33,6%) 2-4 години на добу грають у відеоігри; 34 (16,6%) підлітків користуються соціальними мережами більше 5 годин, а 65 (31,7%) 2-4 години на добу.

При вивченні поширеності інших факторів кардіометаболічного ризику відмічено, що 19,02% підлітків рідко займаються спортом; 35,6% ніколи, а 42,4% рідко танцюють; 8,3% регулярно курять; 45,86% періодично вживають алкогольні напої; 26,34% віддають перевагу солодощам, мучному або фастфудному харчуванню; 14,14% надлишково харчуються.

Тривалість щоденної гри на комп'ютері достовірно ($P < 0,01$) корелювала з тривалістю користування соціальними мережами ($r = 0,48$), жанром комп'ютерної ігри ($r = -0,24$), низькою частотою заняття спортом ($r = 0,22$), курінням ($r = 0,22$), схильністю до зловживання солодощами і фастфудами ($r = 0,25$). Захопленість соціальними мережами також достовірно ($P < 0,05$) асоціюється з віком ($r = -0,19$), із зменшенням частоти заняття спортом ($r = 0,25$). Схильність грати в жанрові ігри асоціювалася ($P < 0,05$) з віком ($r = 0,22$), чоловічою статтю ($r = 0,46$) і схильністю до зловживання солодощами і фастфудами ($r = 0,24$).

Для проведення факторного аналізу в первинну матрицю були включені такі показники: тип школи (Ш); стать, вік, регулярність занять спортом (Сп); регулярність занять танцями (Тн); тривалість щоденної навчальної діяльності після школи – навчальне навантаження (НН); щоденна тривалість відеоігри (ТВ); переважаючий жанр відеоігри (ЖВ); щоденна тривалість користування соціальними мережами (СМ); періодичність вживання алкоголю (Ак); періодичність куріння (К); смакові уподобання (См); частота споживання фруктів (Фр), характер харчування (Хв). Спочатку була отримана кореляційна матриця бального

представлення вказаних характеристик. На підставі даної матриці методом «кам'янистого осипу» виділено 3 фактори кардіометаболічного ризику. Була побудована первісна матриця факторних навантажень (кореляцій) вивчених показників. Далі методом квартімаксного вихідного обертання побудовано остаточні факторні поля.

При вивченні факторних навантажень встановлено (табл. 1), що фактор 1 виявив високий зв'язок із тривалістю щоденної відеоігри (0,70) та тривалістю щоденного спілкування у соціальних мережах (0,68), в меншій ступені – із віком (0,47) та частотою вживання алкоголю (0,41), типом середнього навчального закладу (-0,45).

Фактор 2 мав найтісніші кореляційні зв'язки із чоловічою статтю (0,84), жанром відеоігри (0,64), низькою частотою заняття танцями (0,55).

Фактор 3 продемонстрував високе факторне навантаження з частотою куріння (0,65), вживанням підлітками алкоголю (0,58), схильністю до надлишкового харчування (0,57) та типом школи (-0,50).

Доля дисперсії від загальної дисперсії була найвищою у фактора 1 (17,0%), а для факторів 2 і 3 становила відповідно 13,9% та 9,0%. Вказані три фактори загалом пояснюють майже 40% взаємозв'язків поведінки підлітків, що пов'язана із ризиком розвитку кардіометаболічних порушень (табл. 2).

На рисунках 1 і 2 представлено факторні поля. Фактор 1 поєднує тривалість щоденної відеоігри, тривалість щоденного спілкування у соціальних мережах та вік. Фактор 2 також пов'язаний із відеоіграми, зокрема жанром відеоігри, але більше тісно асоціюється із статтю.

Фактор 3 тісно пов'язаний із шкідливими звичками і загальноосвітньою школою.

Результати нашого дослідження продемонстрували високу поширеність серед підлітків м. Києва факторів кардіометаболічного ризику та їх поєднання.

Як відомо, факторний аналіз на основі об'єктивно існуючих кореляційних взаємозв'язків ознак дозволяє виявляти латентні (приховані) узагальнюючі характеристики структури досліджуваних об'єктів і їх властивостей [1]. Нами виявлено 3 основні фактори (екранний час, потреба у ризику, шкідливі звички) які визначають схильність підлітків до розвитку кардіометаболічних захворювань.

Більше половини підлітків щодня 2 і більше годин грають в комп'ютерні ігри, стільки ж – спілкуються в соціальних мережах. Це вказує на зростання кардіометаболічного ризику, оскільки, як показали результати інших дослідників, кожна година щоденного екранного часу у дитини асоціюється із збільшенням через 5 років в середньому на 0,69 мм рт.ст. і 0,59 мм рт.ст. відповідно діастолічного та середньогемодинамічного АТ ($P = 0,01$). У хлопчиків діастолічний АТ за 5 років збільшується в середньому на 1,44 мм рт.ст на кожну годину щоденного екранного часу [2].

Результати нашого дослідження відповідають результатам системного огляду, щодо зв'язку між тривалістю екранного часу та зменшенням фітнесу [14]. В іншому дослідженні було доведено, що діти з екранним часом ≥ 20 годин на тиждень виявляли меншу фізичну активність

Таблиця 1

Факторні навантаження показників поведінки підлітків, що можуть впливати на розвиток артеріальної гіпертензії та метаболічного синдрому

Показники	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Тип школи	-0,451	-0,001	-0,500
Вік	0,473	0,372	-0,055
Стать	-0,105	0,848	-0,013
Регулярність занять спортом	0,403	-0,444	0,313
Регулярність занять танцями	0,020	0,554	0,239
Навчальне навантаження	0,239	0,182	-0,306
Тривалість відеогри	0,700	0,154	0,095
Жанр відеогри	0,281	0,643	0,063
Тривалість спілкування у соціальних мережах	0,685	-0,189	-0,076
Частота вживання алкоголю	0,418	-0,215	0,576
Частота куріння	-0,022	0,158	0,658
Споживання фруктів	0,391	-0,173	-0,022
Задоволеність характером харчування	-0,134	0,159	0,567
Конфліктність	0,203	0,107	0,096
Смакові уподобання	0,386	0,355	0,116
Дисперсія	2,234	2,131	1,631
Доля	0,149	0,142	0,109

Таблиця 2

Вклад вивчених факторів кардіометаболічного ризику у загальну дисперсію

Фактор	Дисперсія	% від загальної дисперсії	Кумулятивна дисперсія	Відносний кумулятивний вклад, %
1	2,6	17,0	2,6	17,0
2	2,1	13,9	4,6	31,0
3	1,3	9,0	6,0	40,0

(в середньому 4,3 проти 4,8 днів на тиждень), ніж діти із максимумом 6 годин екранного часу на тиждень [12].

Діти з тривалим екранним часом використовують протягом дня майже у 1,5 рази більше перекусів [12]. Тому, цілком зрозумілими виглядають отримані нами дані, що при поєднанні тривалого екранного часу і малої фізичної активності у підлітків суттєво вищі показники ІМТ, окружності талії, ХС ЛПНЩ, систолічного і діастолічного АТ [9].

Необхідно також врахувати результати досліджень, які доводять, що довша тривалість екранного часу поєднується із нижчою самооцінкою [14]. Результати нашого дослідження показали, що вживання алкоголю у підлітків асоціюється саме із тривалістю відеоігор та часом на користування соціальними мережами.

Доведено, що надлишкове харчування асоціюється із іншими шкідливими звичками (вживанням алкоголю та курінням) і частіше зустрічається серед підлітків, які навчаються у загальноосвітній школі, на відміну від гімназії.

Як показали результати нашого дослідження, захоплення певними за жанром комп'ютерними іграми (шутерами та ММОПГ) характерно для хлопчиків і асоціюється із більшою частотою занять спортом.

Вважається, що ключем зменшення епідемії ожиріння є стратегія профілактики і раннього втручання [5]. Отри-

мані нами результати вказують на необхідність глибокого вивчення психологічних характеристик, які лежать в основі вказаних поведінкових факторів кардіометаболічного ризику (тривалого екранного часу, потреби у ризику, шкідливих звичках). Це дозволить розробити заходи із профілактики та корекції психологічних передумов кардіометаболічних захворювань.

Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

Дане дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Леонов В.П. Факторный анализ: основные положения и ошибки применения / В.П. Леонов // Международный журнал медицинской практики. – 2005. – Вып.3. – С. 14-16.
2. Activity behaviors in schoolchildren and subsequent 5-yr change in blood pressure / B.Gopinath, L.L.Hardy, A.Kifley [et al.] // Med Sci Sports Exerc. – 2014. – Vol.46. N4. – P. 724-729.
3. Are active and passive smoking associated with cardiometabolic risk factors in adolescents? The CASPIAN-III Study / R.Kelishadi, A.Noori, M.Qorbani [et al.] // Paediatr Int Child Health. – 2016. – P. 1-8. [Epub ahead of print].
4. Associations of Sedentary Behavior, Sedentary Bouts and Breaks in Sedentary Time with Cardiometabolic Risk in Children with a Family History of Obesity / T.J. Saunders, M.S.Tremblay, M.-E. Mathieu [et al.] // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8. – N11. – P. 79143.

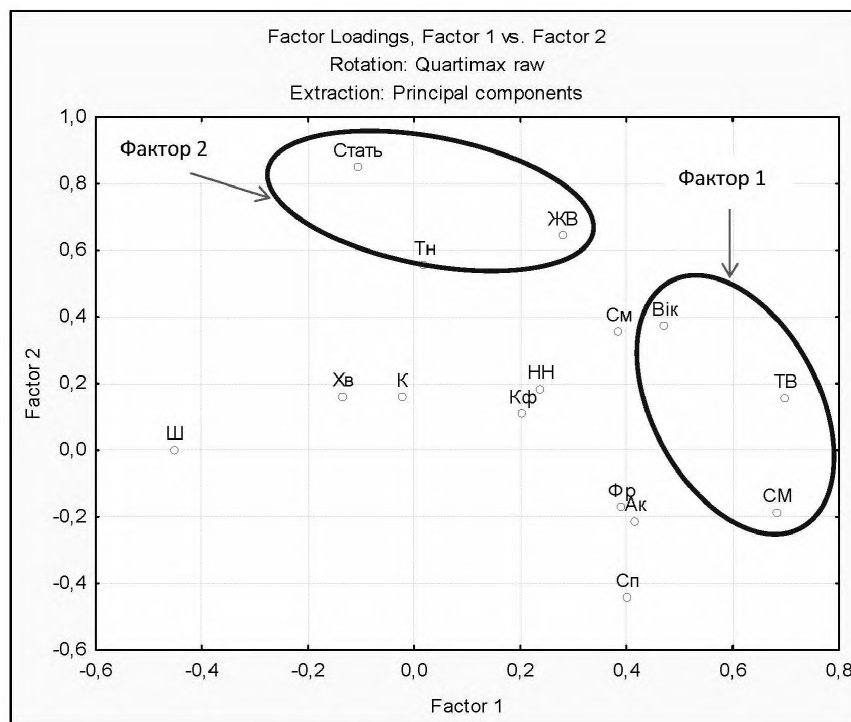


Рис. 1. Графічне представлення факторних навантажень фактора 1 і фактора 2

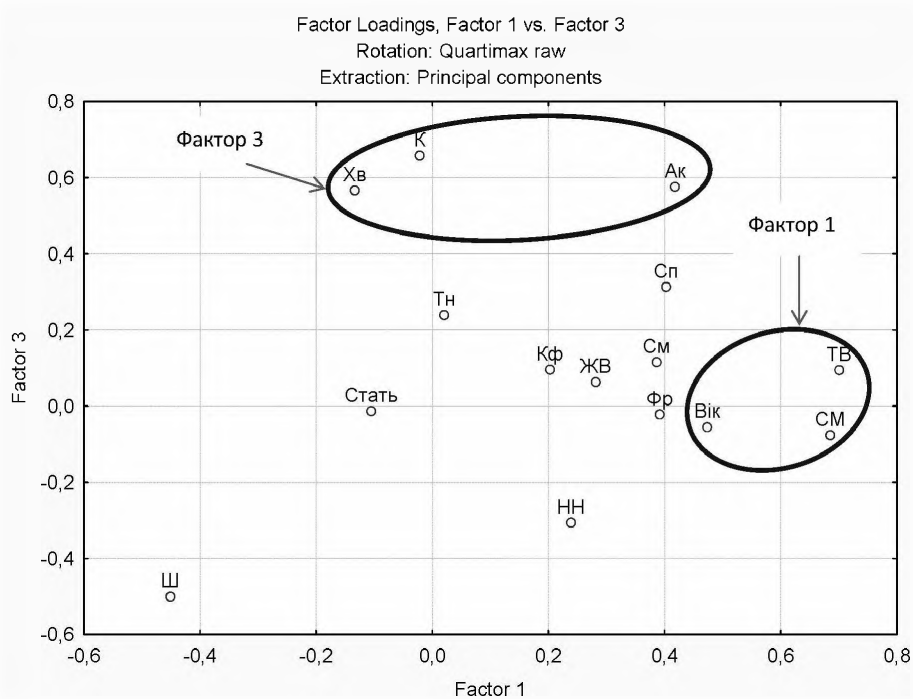


Рис. 2. Графічне представлення факторних навантажень фактора 1 і фактора 3

5. *Childhood Obesity: Causes, Consequences, and Management* / M.Gurnani, C.Birken, J. Hamilton // *Pediatr Clin North Am.* 2015. – Vol. 62. N4. – P. 821-840.
6. *Cardio-metabolic risk factors in Iranian children: where we are and the others?* / S.Dalili, S.M. Rezvani, H.Dalili, [et al.] // *Acta Med Iran.* – 2014. – Vol. 52. N11. – P. 831-836.
7. *Creating action plans in a serious video game increases and maintains child fruit-vegetable intake: a randomized controlled trial* / D.Thompson, R.Bhatt, I. Vazquez [et al.] // *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity.* – 2015. – Vol.12., 39.
8. *Development of an Accelerometer-Linked Online Intervention System to Promote Physical Activity in Adolescents* / N.Guthrie, A.Bradlyn, S.K.Thompson [et al.] // *PLOS ONE.* 2015. DOI:10.1371/journal.pone.0128639.
9. *Joint Association of Screen Time and Physical Activity with Cardiometabolic Risk Factors in a National Sample of Iranian Adolescents: The CASPIANIII Study* / R.Heshmat, M.Qorbani, A. E. S. Babaki [et al.] // *PLOS ONE.* 2016. May 11, DOI:10.1371/journal.pone.0154502
10. *Physical Activity and Screen-Media-Related Parenting Practices Have Different Associations with Children's Objectively Measured Physical Activity* / T.M.O'Connor, T.A.Chen, J.Baranowski [et al.] // *Childhood Obesity.* – 2013. – Vol. 9. – N. 5. – P.446-453.
11. *Physical Activity and Screen Time in Metabolically Healthy Obese Phenotypes in Adolescents and Adults* / S.M.Camhi, M.E.Waring, S.B.Sisson [et al.] // *Journal of Obesity.* – 2013. 10 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/984613>
12. *Screen time, adiposity and cardiometabolic markers: mediation by physical activity, not snacking, among 11-year-old children* / N.E. Berentzen, H.A. Smit, L. van Rossem [et al.] // *Int J Obes (Lond).* – 2014. – Vol.38, N10. – P. 1317-1323.
13. *Sedentary behaviour as an emerging risk factor for cardiometabolic diseases in children and youth* / T.J.Saunders, J.P. Chaput, M.S. Tremblay // *Can J Diabetes.* – 2014. – Vol.38. – N.1. – P. 53-61.
14. *Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth: an update* / V.Carson, S.Hunter, N.Kuzik [et al.] // *Appl Physiol Nutr Metab.* – 2016. – Vol.41, N6. – P.240-265.

АНАЛИЗ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА У ПОДРОСТКОВ

Мисюра А.Н., Хайтович Н.В.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

С использованием специально разработанной анкеты было проанкетировано 205 подростков (101 девочку и 104 мальчика) в возрасте 12-17 лет, которые учились в двух средних учебных заведениях (среднеобразовательной школе и гимназии) г. Киева. Для оценки результатов исследования использовали корреляционный и факторный анализ (метод главных компонент). Выявлено 3 основные факторы, которые объясняют почти 40% взаимосвязей поведенческих характеристик кардиометаболического риска у подростков. Фактор 1 «экранное время» обнаружил высокую связь с продолжительностью ежедневной видеоигры (0,70) и общением в социальных сетях (0,68), в меньшей степени с возрастом (0,47) и частотой употребления алкоголя (0,41). Фактор 2 «потребность в риске» имел тесные корреляционные связи с мужским полом (0,84), жанром видеоигры (0,64), регулярностью занятия спортом (0,44) и танцами (0,57). Фактор 3 «вредные привычки» продемонстрировал высокую факторную нагрузку по частоте курения (0,65), употреблению подростками алкоголя (0,58), склонностью к избыточному питанию (0,57). Увеличение экранного времени и распространенность вредных привычек были более выражены у учащихся общеобразовательной школы. Экранное время, потребность в риске и вредные привычки являются основными факторами, определяющими изменения поведения подростков и склонность к развитию кардиометаболического заболевания.

Ключевые слова: экранное время, характер питания, физическая активность, вредные привычки, артериальная гипертензия, ожирение, подростки.

ANALYSIS OF KEY BEHAVIORAL FACTORS OF CARDIO METABOLIC RISK IN ADOLESCENTS

O.M. Misyura, M.V. Khaitovych

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

With the use of specially designed questionnaires were questioned 205 adolescents (101 boys and 104 girls) aged 12-17 years, who studied at two secondary schools (upper secondary school and high school) in Kyiv. To evaluate the results of research were used correlation and factor analysis (principal components method). Were indicated 3 main factors that account for nearly 40% of relationships behavioral characteristics cardio metabolic risk in adolescents. Factor 1 "screen time" has found a high relationship with the duration of daily video game (0.70) and communication in social networks (0.68), in lesser extent - with age (0.47) and frequency of alcohol consumption (0.41). Factor 2 "need for risk" had the closest correlation with male sex (0.84) genre of video game (0.64), regularity of exercises (0.44) and dances (0.57). Factor 3 "bad habits" showed a high load factor for smoking rate (0.65), teenagers use alcohol (0.58) penchant for excess food (0.57). Increased screen time and the prevalence of harmful habits were more pronounced in secondary school students. Screen time, need for risk and bad habits - are the main factors that determine the behavior change of adolescents and tendency to develop cardio metabolic diseases.

Keywords: screen time, nutrition, physical activity, bad habits, hypertension, obesity, adolescents

ВИБІР ОПТИМАЛЬНИХ СТРОКІВ ВИКОНАННЯ РАДИКАЛЬНИХ БАРІАТРИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ ПІСЛЯ ПОСТАНОВКИ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОГО БАЛОНУ ШЛЯХОМ ВИВЧЕННЯ ЗМІНИ ТОВЩИНИ СТІНКИ ШЛУНКА У ХВОРИХ З МОРБІДНИМ ОЖИРІННЯМ

Молнар І.М.², Іоффе О.Ю.¹, Цюра Ю.П.¹, Криворук О.М.³, Кривопустов М.С.¹

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Київська міська клінічна лікарня №3, м. Київ, Україна

³ Клінічна лікарня «Феофанія», м. Київ, Україна

Проліковано 38 пацієнтів з морбідним ожирінням, яким перед виконанням радикальної баріатричної операції (gastric-by-pass) виконано постановку внутрішньошлункового балону (ВШБ). 12 пацієнтам перед постановкою ВШБ для оцінки товщини шарів стінки шлунка виконувалась інтрагастральна ендосонографія (ІГЕС). Оцінювали товщину слизової та м'язової оболонок у 3 анатомічних відділах шлунка: дно, тіло та антральний відділ. Аналогічні ендосонографічні вимірювання проведені усім 12 пацієнтам на першу, 7 та 14 добу після видалення ВШБ. У якості контрольної групи нами взято 12 пацієнтів без ожиріння. Найбільші ендосонографічні зміни товщини стінки шлунка нами зафіксовано на першу добу після видалення ВШБ у пацієнтів з морбідним ожирінням. При цьому потовщення стінки відбувається виключно за рахунок слизового шару. Зменшення товщини стінки фіксується вже на 7 добу після видалення ВШБ, а на 14 добу товщина стінки зменшується до показника норми. Враховуючи той факт, що після видалення ВШБ у першу добу ендосонографічно відмічається потовщення стінки шлунка на 2мм у порівнянні з показником до постановки ВШБ, вважаємо, що проведення радикальної баріатричної операції в першу добу після видалення ВШБ недоцільне. Нормалізація товщини стінки шлунка ендосонографічно фіксується на 14 добу після видалення ВШБ. Виконання радикальної баріатричної операції доцільно проводити не раніше вказаного строку.

Ключові слова: морбідне ожиріння, внутрішньошлунковий балон, ендосонографія.

Вступ. Поліпшення якості життя та умов праці серед населення розвинених країн у другій половині ХХ століття сприяло зростанню захворюваності ожирінням і досягло масштабів епідемії, про що повідомили експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я в офіційному звіті за 1997 р. За останні 30 років чисельність хворих на ожиріння подвоїлася, а від пов'язаних з ним хвороб у світі помирає 2,8 млн. осіб на рік. У більшості країн світу більше ніж 50% осіб мають зайву вагу або страждають на ожиріння. Поширеність ожиріння в Європі становить 10-25 % серед чоловіків і 10-30 % - серед жінок. Надлишкова маса тіла і ожиріння приблизно в 80% випадків є причинами діабету 2-го типу, в 35% випадків - ішемічної хвороби серця і в 55% - артеріальної гіпертензії (АГ). Консервативні методи лікування у більшості хворих з ожирінням дозволяють знизити масу тіла до 10%, однак рецидив ожиріння у пацієнтів з індексом маси тіла більше 40 кг/м² спостерігається у 95% випадків. Згідно з рекомендаціями міжнародних асоціацій ендокринологів, діабетологів, баріатричних хірургів пацієнтам у віці 18-60 років з морбідним ожирінням (ІМТ більше 40 кг/м²), а так само за наявності ІМТ від 35,0 до 39,9 кг/м² і метаболічного синдрому показано проведення хірургічного лікування

ожиріння. Застосування мініінвазивних, лапароскопічних технологій є пріоритетним в сучасній баріатричній хірургії. Серед усіх баріатричних втручань окремо виділяють метод мініінвазивного лікування морбідного ожиріння - ендоскопічне встановлення внутрішньошлункового балону. Дана методика може застосовуватися як самостійний вид лікування у пацієнтів з ІМТ від 32 до 39 кг/м², або у пацієнтів з морбідним ожирінням (ІМТ більше 35 кг/м²) у якості підготовки до радикального оперативного втручання. Метод базується на введенні в порожнину шлунка силіконового балона (англ. ВІВ - Bio Enterics Intra gastric Balloon), який при прийомі мінімальної кількості їжі впливає на рефлексогенні зони в ділянці дна і кардіального відділу шлунку, що викликає відчуття насичення. Внутрішньошлунковий балон встановлюється на період 6 міс з метою формування нової моделі харчової поведінки. Аналізуючи зарубіжні літературні джерела ми не знайшли інформації щодо змін, що відбуваються в стінці шлунка після його інтрагастрального балонування. Також на сьогоднішній день залишається дискусійним питання, в які терміни після видалення внутрішньошлункового балону найбільш оптимально проводити радикальні баріатричні операції.

Мета роботи – визначити оптимальні строки виконання операції gastric-by-pass шляхом ендосонографічної оцінки зміни товщини шарів стінки шлунка до та після постановки внутрішньошлункового балону пацієнтам з морбідним ожирінням.

Матеріали та методи. Для оцінки товщини стінки шлунка ми застосовували ендосонографію. Дана методика дозволяє підвищити роздільну здатність ультразвукового сканування і покращити можливості ендоскопічного методу. З цією метою сучасні ендоскопічні прилади комплектують ультразвуковим датчиком (секторним, конвексним, лінійним, радіарним) діаметром 1,14-1,32 см з частотою 7,5-10,0 або 12,5МГц, максимальною глибиною сканування від 3 до 15см, фокусною відстанню 3,5см. Роздільна здатність таких приладів сягає 0,1мм.

За період з 2011р. по 2015р. на базі хірургічного відділення Київської міської клінічної лікарні №3 (кафедра загальної хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця) проліковано 38 пацієнтів з морбідним ожирінням, яким перед виконанням радикальної бариатричної операції (gastric-by-pass) виконано постановку внутрішньошлункового балону (ВШБ). Дана маніпуляція виконувалась як перший етап для зниження маси тіла пацієнта, що давало змогу суттєво зменшити операційний ризик у подальшому. Постановка ВШБ проводилась за стандартною методикою. Балон нами використовувався фірми Allergan, заповнювався фізіологічним розчином з розчином метиленового синього у сумарному об'ємі 700 мл. Для постановки та видалення ВШБ балону використовували ендоскопи фірми Olympus (моделі GIF-Q150, -E, 2T100) та набір інструментів для екстракції балону фірми Allergan(інжекторна голка, граспер). Пацієнти, яким проводилось інтрагастральне балонування шлунка на догоспітальному та госпітальному етапах обстежені згідно прийнятих стандартів та локальних протоколів. Обстежені загальноклінічно, лабораторно, інструментально у повному обсязі, консультовані суміжними спеціалістами (кардіолог, ендокринолог, пульмонолог, анестезіолог). Інтрагастральний балон встановлювали на 6 місяців. 12 пацієнтам перед постановкою ВШБ для оцінки товщини шарів стінки шлунка виконувалась інтрагастральна ендосонографія. Для цього використовувався соноендоскоп Pentax EG-3870UTK на базі робочої станції Hitachi Hi Vision 900. Ми оцінювали товщину слизової та м'язової оболонок у 3 анатомічних відділах шлунка: дно, тіло та антральний відділ. Брали до уваги як передню так і задню стінки. За норму товщини слизової оболонки в усіх відділах шлунка (при умові інсуфльованого повітрям шлунку) взяли розмір до 1 мм, м'язового шару дна – 2-3мм, тіла – 3-4мм, антрума – 5-6мм. Аналогічні ендосонографічні вимірювання проведені усім 12 пацієнтам на першу, 7 та 14 добу після видалення ВШБ. У якості контрольної групи нами взято 12 пацієнтів без ожиріння, яким проводилась діагностична езофагогастроуденоскопія (ЕГДС), під час якої патології з боку шлунка не виявлено. Всім їм під час ЕГДС виконувалась інтрагастральна ендосонографія (ПЕС) із заміром товщини шарів стінки у трьох вищезазначених анатомічних ділянках однократно. 8 пацієнтів з контрольної групи були з жовчокам'яною

хворобою, 4 пацієнти із грижами передньої черевної стінки. ЕГДС всім їм проводилась як передопераційний діагностичний етап.

Результати та обговорення. У 12 пацієнтів контрольної групи, під час ПЕС виявлено, що товщина стінки шлунка у трьох анатомічних ділянках (дно, тіло, астральний відділ), як по передній так і по задній стінках відповідала вищезазначеним нормам. Середній показник товщини м'язового шару в антрумі становив 5,3мм, в тілі 3,2мм, дні 2,8мм, а середня величина товщини слизової оболонки у всіх трьох відділах становила 0,6мм. Що стосується основної досліджуваної групи пацієнтів з морбідним ожирінням, то товщина м'язового шару до постановки ВШБ в антрумі становила в середньому 5,4мм, в тілі 3,4мм, дні 2,9мм, а середня величина товщини слизової оболонки у всіх трьох відділах становила 0,7мм. На першу добу після видалення ВШБ нами виявлено, що товщина м'язового шару антрумі становила в середньому 5,5мм, в тілі 3,4мм, дні 2,9мм, а середня величина товщини слизової оболонки у всіх трьох відділах збільшилась і становила 1,8мм. Через 7 днів після видалення внутрішньошлункового балону пацієнтам з морбідним ожирінням, середні показники товщини м'язового шару не змінились, а середній показник товщини слизової оболонки зменшився на 57% і становив 1,6мм. На 14 добу після видалення ВШБ зміни товщини м'язового шару у всіх трьох анатомічних ділянках нами також не виявлено. А от середній показник товщини слизової у всіх анатомічних ділянках зменшився до 0,9 мм, що відповідає нормі.

Висновки. 1. Найбільші ендосонографічні зміни товщини стінки шлунка нами зафіксовано на першу добу після видалення ВШБ у пацієнтів з морбідним ожирінням. При цьому потовщення стінки відбувається виключно за рахунок слизового шару.

2. Зменшення товщини стінки фіксується вже на 7 добу після видалення ВШБ, а на 14 добу товщина стінки зменшується до показника норми.

3. Враховуючи той факт, що після видалення ВШБ у першу добу, ендосонографічно відмічається потовщення стінки шлунка на 2мм у порівнянні з показником до постановки ВШБ, вважаємо, що проведення радикальної бариатричної операції в першу добу після видалення ВШБ недоцільне.

4. Нормалізація товщини стінки шлунка ендосонографічно фіксується на 14 добу після видалення ВШБ. Виконання радикальної бариатричної операції доцільно проводити не раніше вказаного строку.

Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження. Дане дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. ВОЗ. 10 фактов об ожирении [Електронний ресурс] / ВОЗ. – 2014. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/ru/>
2. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес [Електронний ресурс] / ВОЗ. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>

3. Егиев В. Н. Рестриктивные вмешательства на желудке в лечении больных ожирением / В. Н. Егиев, М. Н. Рудакова, Д. С. Белков. – Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2004. – 100 с.
4. Иоффе О. Ю., Цюра Ю. П., Стеценко О. П. та ін. Можливості доопераційної підготовки хворих на морбідне ожиріння до виконання радикальних оперативних втручань // Хірургія України. – 2014. – № 2. – С. 38-42.
5. Наш опыт лечения морбидного ожирения / [К. М. Аутлев, А. В. Кутергин, С. В. Борцез та ін.]. // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – №1. – С. 108.
6. Ультразвукова діагностика органів черевної порожнини в практиці сімейного лікаря / [І. В. Чопей, О. І. Чопей, В. Ю. Плоськіна та ін.]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 252 с.
7. Jo Fitz-Henry. The ASA classification and perioperative risk / Jo Fitz-Henry. // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2011. – 93, № 3. – С. 185-187.
8. ORBERA™ Intra gastric Balloon System (ORBERA™) Patient Information Booklet [Електронний ресурс]. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/P140008a.pdf.
9. Quality assurance in bariatric surgery in Germany - results of the German multicentre trial 2005 and 2006 / [C. Stroh, D. Birk, R. Flade-Kuthe та ін.]. // Zentralbl Chir. – 2008. – №5. – С. 473-478.
10. WHO. Overweight / obesity, 2008. Prevalence of obesity, ages 20+, age standardized: Both sexes [Електронний ресурс] / WHO – Режим доступу: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/overweight_obesity/atlas.html

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ СРОКОВ ВЫПОЛНЕНИЯ РАДИКАЛЬНЫХ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИИ ПОСЛЕ ПОСТАНОВКИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО БАЛЛОНА ПУТЕМ ИЗУЧЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЯ ТОЛЩИНЫ СТЕНКИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Молнар И.М.², Иоффе А.Ю.¹, Цюра Ю.П.¹, Криворук О.М.³, Кривоустов М.С.¹

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Киевская городская клиническая больница №3, г. Киев, Украина

³Клиническая больница «Феофания», г. Киев, Украина

Пролечено 38 пациентов с морбидным ожирением, которым перед выполнением радикальной бариатрической операции (gastric-by-pass) выполнено постановку внутрижелудочного баллона (ВШБ). 12 пациентам перед постановкой ВШБ для оценки толщины слоев стенки желудка выполнялась интрагастральная эндосонография (ИГЭС). Оценивали толщину слизистой и мышечной оболочек в 3 анатомических отделах желудка: дно, тело и антральный отдел. Аналогичные эндосонографични измерения проведены всем 12 пациентам на первую, 7 и 14 сутки после удаления ВШБ. В качестве контрольной группы нами взято 12 пациентов без ожирения. Наибольшие эндосонографические изменения толщины стенки желудка нами зафиксировано в первые сутки после удаления ВШБ у пациентов с морбидным ожирением. При этом утолщение стенки происходит исключительно за счет слизистого слоя. Уменьшение толщины стенки фиксируется уже на 7 сутки после удаления ВШБ, а на 14 сутки толщина стенки уменьшается к показателю нормы. Учитывая тот факт, что после удаления ВШБ в первые сутки эндосонографично отмечается утолщение стенки желудка на 2мм по сравнению с показателем к постановке ВШБ, считаем, что проведение радикальной бариатрической операции в первые сутки после удаления ВШБ не целесообразно. Нормализация толщины стенки желудка эндосонографично фиксируется на 14 сутки после удаления ВШБ. Выполнение радикальной бариатрической операции целесообразно проводить не ранее указанного срока.

Ключевые слова: морбидное ожирение, внутрижелудочный баллон, эндосонография.

DETERMINATION OF OPTIMAL TERMS FOR EXECUTION OF RADICAL BARIATRIC INVASIONS AFTER INTRAGASTRIC BALLOONING OF STOMACH THROUGH RESEARCH OF CHANGES IN THICKNESS OF GASTRIC WALL AMONG PATIENTS WITH MORBID OBESITY

I.M.Molnar², O.Y. Yoffe¹, Y.P. Tsiura¹, O.M.Kryvoruk³, M.S. Kryvopustov¹

¹Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

²Kyiv City Clinical Hospital № 3, Kyiv, Ukraine

³Clinical Hospital "Feofaniya", Kiev, Ukraine

38 patients with morbid obesity were treated who were subject to intragastric ballooning of stomach before execution of radical bariatric invasions (gastric-by-pass). To evaluate the thickness of gastric wall 12 patients were subject to intragastric endosonography before insertion of balloon. Thickness of gastric mucosa and muscular layer in three anatomic sections of stomach were evaluated: bottom, body and antrum. Similar endosonographic measures were done for all 12 patients on the 1st, 7th and 14th day after extraction of the balloon. 12 patients without obesity were used as a group for control.

The most significant endosonographic changes in thickness of gastric wall were fixed on the first day after extraction of balloon from patients with morbid obesity. At this, thickening of wall happens exclusively due to gastric mucosa thickening. Decrease in thickness of gastric wall is observed on the 7th day after balloon extraction, while on the 14th day after extraction the wall decreased to normal indicator. Given the fact that on the 1st day after balloon extraction the endosonographic results showed thickening of gastric wall by 2 millimeters as compared to indicator before balloon insertion, we opine that the radical bariatric invasion on the first day upon extraction is inadvisable. The thickness of gastric wall comes back to its normal position on the 14th day after balloon was extracted. Therefore it is recommended to execute radical bariatric invasion not earlier than by this term.

Key words: morbid obesity, intragastric balloon, endosonography.

ОЦІНКА ВПЛИВУ КВЕРЦЕТИНУ НА ПЕРЕБІГ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ

Синиця Ю.П.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

В ході дослідження оцінювалася ефективність застосування кверцетину у хворих на подагру та артеріальну гіпертензію (АГ), у яких після 6-тижневої базисної гіпоурикемічної терапії рівень сечової кислоти (СК) залишався вище цільового рівня (>360 мкмоль/л). Хворим була запропонована схема лікування із включенням кверцетину до базисної терапії по схемі: 2 г 3 рази на добу протягом 6 тижнів з наступним переходом на підтримуючі дози 2 г на ніч, протягом ще 12 тижнів. Пацієнти були розділені на дві групи в залежності від наявності чи відсутності тофусів. Ефективність лікування оцінювалася до початку дослідження та через 6 і 12 тижнів лікування із визначенням рівня СК крові, показника функціонального стану ендотелію ("D, %), окисно-відновлювальної системи (малоновий диальдегід (МД) та активність супероксиддисмутизи (СОД)) та загального ниркового опору (PI) і повторного вимірювання артеріального тиску (АТ) на плечовій артерії. У ході дослідження було виявлено достовірне зниження рівня СК крові ($p < 0,001$), "D, % ($p < 0,001$), МД та СОД ($p < 0,001$) та PI з обох сторін ($p < 0,001$). Середньодобовий систолічний АТ (САТ) зменшився через 6 тижнів на 2,6 %, а через 12 тижнів — на 6,3 % ($p < 0,001$), а середньодобовий діастолічний АТ (ДАТ) зменшився на 6,2 % через 6 тижнів та на 11,5 % через 12 тижнів лікування ($p < 0,001$). Отже, добавка кверцетину до базисної схеми терапії достовірно сприяє зниженню рівня СК та дозволяє знизити середньодобовий АТ без додавання або збільшення дози антигіпертензивних препаратів. Кверцетин проявляє позитивну динаміку при лікуванні хворих на подагру незалежно від форми її перебігу.

Ключові слова: подагра, артеріальна гіпертензія, кверцетин.

Вступ. Подагра – це хронічне кристаліндуковане захворювання запального характеру, що виникає при підвищенні рівня СК вище точки насичення (>420 мкмоль/л) [3]. Розповсюдження подагри у світі за останні 20 років зростає і становить біля 4 % серед дорослого населення [4,7]. Згідно з останніми дослідження гіперурикемія (ГУ) та подагра асоційовані з підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ), гострих серцево-судинних подій, включаючи інфаркт міокарда та інсульт, а також із серцево-судинною смертністю [5,6,12]. Незважаючи на велику кількість гіпоурикемічних препаратів, продовжуються пошуки нових, безпечних засобів для корекції пуринового обміну та інших метаболічних порушень, для запобігання розвитку та лікування вже існуючих ускладнень. Одним з таких препаратів є рослинний флаваноїд – кверцетин. За останні 5 років проведено безліч досліджень з вивчення структури кверцетину та механізму його дії. Учені з Каліфорнійського університету дослідили його рентгенологічну структуру та виявили, що внутрішньоклітинно кверцетин проявляє себе в якості інгібітора ксантиноксидази [10], блокує молібденове ядро даного ферменту, через яке він активується. Експериментально на тваринах [9,11] та *in vivo* серед чоловіків з ГУ [8] він продемонстрував позитивний гіпоурикемічний ефект. Окрім того він має антиоксидантні властивості за рахунок здатності його нейтралізувати вільні радикали, що утворюються в ході перикисного окислення ліпідів (ПОЛ), а також активувати ферменти антиоксидантної системи (АОС) організму (каталазу, глутатіонредуктазу,

СОД та інші) і тим самим захищає ендотелій судин від різних факторів агресії (вільних радикалів, що утворюються в процесі метаболізму СК [13]). Кверцетин ще інгібує 5-ліпооксигеназу – фермент, що бере участь у біохімічному ланцюжку синтезу лейкотрієнів – прозапальних цитокінів [14].

Мета роботи – оцінити ефективність застосування кверцетину для лікування хворих на подагру з АГ та вивчити особливості перебігу АГ у хворих на подагру в залежності від її форми.

Матеріали та методи. У дослідження включено 62 хворих на подагру з АГ II стадії чоловічої статі, що мають стабільно високі цифри СК (>360 мкмоль/л), навіть на фоні 6-тижневої гіпоурикемічної дієти та медикаментозної терапії. Пацієнти знаходилися на лікуванні у ревматологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні №3 та в терапевтичному відділенні «Територіального медичного об'єднання міністерства внутрішніх справ України по місту Києву» за 2015-2016 роки. Середній вік пацієнтів в середньому складає $56,8 \pm 0,9$ років, індекс маси тіла (ІМТ) – $30,9 \pm 0,5$ кг/м², середньодобовий САТ – $147,5 \pm 1,8$ мм рт. ст., середньодобовий ДАТ – $95,4 \pm 1,4$ мм рт. ст., тривалість подагри – $6,4 \pm 0,3$ років, тривалість АГ – $6,5 \pm 0,3$ років.

Хворі були розділені на 2 групи залежно від наявності тофусів: перша – 28 пацієнтів (45,2 %) з тофусами та друга – 34 пацієнта (54,8 %) без тофусів. Групи дослідження статистично не відрізняються за віком, значенням ІМТ, тривалістю подагри та АГ (табл.1.).

Характеристика груп дослідження (M ± m)

Показник	Загальна група (n=62)	Група з тофусами (n=28)	Група без тофусів (n=34)	P
Вік, роки	56,8 ± 0,9	57,6 ± 1,4	56,0 ± 1,3	0,46
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	147,5 ± 1,8	148 ± 3,4	146,6 ± 1,9	0,24
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	95,3 ± 1,3	95,1 ± 1,7	95,1 ± 2,1	0,18
ІМТ, кг/м ²	30,9 ± 0,4	30,6 ± 0,5	31,4 ± 0,7	0,23
Тривалість АГ, роки	6,5 ± 0,2	6,7 ± 0,3	6,2 ± 0,4	0,21
Тривалість подагри, роки	6,3 ± 0,3	6,5 ± 0,3	6,2 ± 0,4	0,22

Таблиця 2

Динаміка рівня середніх показників СК, мкмоль / л у крові серед хворих на подагру з АГ на фоні лікування через 6 та 12 тижнів (M ± m)

Час спостереження	Загальна група (n=62)		Група з тофусними проявами (n=28)		Група без тофусних проявів (n=34)	
	M	m	M	m	M	m
До лікування	523,3*	13,2	569,3*	18,1	485,4*	16,4
Через 6 тижнів	469,6**	11,2	514,1**	14,9	433,0**	13,5
Через 12 тижнів	371,1***	5,6	384,3***	8,0	360,2***	7,3

Примітки: * – вірогідність відмінності до лікування та через 6 тижнів, p<0,05;
 ** – вірогідність відмінності через 6 та 12 тижнів, p<0,05;
 *** – вірогідність відмінності до лікування та через 12 тижнів, p<0,05.

Таблиця 3

Динаміка рівня середніх показників МД, ммоль/л та СОД, од./мг білка крові серед хворих на подагру з АГ (M ± m)

Час спостереження	Загальна група (n=62)		Група з тофусними проявами (n=28)		Група без тофусних проявів (n=34)	
	M	m	M	m	M	m
МД, ммоль/л						
До лікування	53,1*	1,5	56,3*	2,1	50,5*	1,9
Через 6 тижнів	39,6**	1,1	41,3**	1,6	38,1**	1,4
Через 12 тижнів	36,1***	0,9	37,8***	1,4	34,7***	1,3
СОД, од./мг білка						
До лікування	0,47*	0,01	0,46*	0,01	0,48*	0,01
Через 6 тижнів	0,72**	0,02	0,68**	0,03	0,76**	0,03
Через 12 тижнів	0,82***	0,02	0,78***	0,03	0,85***	0,03

Примітки: * – вірогідність відмінності до лікування та через 6 тижнів, p<0,05;
 ** – вірогідність відмінності через 6 та 12 тижнів, p<0,05;
 *** – вірогідність відмінності до лікування та через 12 тижнів, p<0,05.

Таблиця 4

Динаміка показників, які характеризують функціональний стан ендотелію (M ± m)

Час спостереження	Загальна група (n=62)		Група з тофусними проявами (n=28)		Група без тофусних проявів (n=34)	
	M	m	M	m	M	m
T, хв						
До лікування	8,1*	0,4	8,0*	0,6	8,1*	0,5
Через 6 тижнів	5,4	0,2	5,4	0,4	5,3	0,3
Через 12 тижнів	5,4***	0,2	5,4***	0,4	5,3***	0,3
ΔD, %						
До лікування	5,9*	0,7	3,1*	0,9	8,2*	0,9
Через 6 тижнів	14,9**	0,7	13,6**	1,1	15,9**	0,9
Через 12 тижнів	17,3***	0,7	16,1***	0,9	18,3***	0,9

Примітки: * – вірогідність відмінності до лікування та через 6 тижнів, p<0,05;
 ** – вірогідність відмінності через 6 та 12 тижнів, p<0,05;
 *** – вірогідність відмінності до лікування та через 12 тижнів, p<0,05.

Діагноз подагри встановлювався згідно до рекомендацій Європейської антиревматичної ліги та Американської колегії ревматологів (EULAR, ACR 2015).

Діагностику АГ проводили згідно до Наказу МОЗ України від 24.05.2012 № 84 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії”.

Після встановлення діагнозу подагри та АГ пацієнтам була призначена комбінована антигіпертензивна терапія, що включала прийом антагоніста рецептора ангіотензину II (лозартан), у дозі 100мг/добу, а у разі недосягнення цільового рівня АТ, відповідно до рекомендації Українського кардіологічного товариства (<140/90 мм рт. ст.) через 2 тижні додатково призначали блокатор кальцієвих каналів (амлодипін) у дозі 5 мг/добу і при потребі через 2 тижні додатково збільшували дозу амлодипіну до 10 мг на добу. Базисна гіпоурикемічна терапія: алопуринол (старт-терапія зі 100 мг/добу) підвищуючи через 2 тижні по 100 мг (сумарно до 300 мг/добу). Усі хворі після 6-тижневого лікування, додатково отримували гранули кверцетину в дозі 2 г, розчинені у 1/2 склянці теплої води, тричі на день, за 30 хвилин до їди, протягом 6 тижнів, з наступним переходом на підтримуючі дози по 2 г на добу до 12 тижнів.

Усім пацієнтам проводили до початку лікування та у динаміці (через 6 та 12 тижнів) ендотеліозалежну вазодилатацію (ЕЗВД) на апараті «iE 33 Philips» (США). Вимірювали відсоток зростання діаметра плечової артерії (“D, %), якщо він був менше 10 %, то це свідчило про порушення функції ендотелію. Також визначали час повного відновлення діаметру судини (Т, хв.), який в нормі до 5 хвилин, збільшення цього показника також вказує на наявність ендотеліальної дисфункції (ЕД).

Для оцінки загального ниркового опору проводили доплерографічне дослідження ниркових артерій за стандартною методикою із визначенням індексу резистентності (PI) з обох сторін, його норма коливається в межах 0,56 – 0,7. Збільшення PI свідчить про підвищення загального ниркового опору, що сприяє підвищенню АТ.

Із лабораторних обстежень здійснювали аналіз крові з визначенням рівня СК ферментним способом, за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора «SINNOWA BS-3000M» (КНР), та реактивів «Diagnosticum Zrt» (Угорщина); інтенсивність ПОЛ із визначенням за вмістом в сироватці крові: МД, за методом Стальної І. Д. [1] і показника АОС – активність СОД, за методом Макаревич О.П. та Голіков П.П. [2].

Кількісні дані представлено у вигляді $M \pm m$ (M – середнє арифметичне значення, m – середня похибка). Для перевірки рівності дисперсій двох вибірок використовувати критерій Фішера (F), для перевірки гіпотез – t-критерій Стюдента (t). Статистично достовірно вважалися відмінності за $p < 0,05$.

Для визначення достовірності зрушень клінічно-лабораторних показників на фоні лікування кверцетином був застосований аналіз ANOVA для повторних досліджень (Repeated Measures Analysis of Variance with Effect Sizes and Powers) за допомогою програми STATISTICA 8.0.

Результати. Аналіз динаміки середнього рівня СК у крові серед хворих на подагру з АГ ($n = 62$) показало дос-

товірне ($p < 0,001$) зниження цього показника з $523,3 \pm 13,2$ мкмоль/л, від початку лікування, до рівня $469,6 \pm 11,2$ мкмоль/л (на 10,3 %) після 6 тижнів терапії, з поступовим зниженням до $371,1 \pm 5,6$ мкмоль/л (на 29,1 %) після 12 тижнів лікування.

На усіх етапах дослідження виявлені відмінності рівня СК у крові в залежності від наявності або відсутності тофусних проявів ($p < 0,001$). До початку комплексного лікування різниця між ними була в межах 14,7 %, із достовірно більшим рівнем СК крові серед хворих, що мали тофуси. Хоча загальна динаміка у обох групах відповідає динаміці загальної групи дослідження, серед хворих з тофусною формою подагри на фоні 6-тижневого лікування кверцетином виявлено зниження середнього рівня СК крові на 9,7 %, а серед хворих, що не мають тофусів – на 10,8 %, а вже після 12-тижневого курсу терапії у хворих з тофусами її рівень знизився на 32,5 %, а серед пацієнтів, що не мають тофусів – на 25,8 % (табл. 2) і різниця між групами сягала лише 6,65 %.

При аналізі показників ПОЛ та АОС на фоні проведення лікування виявлено позитивну динаміку. Статистично достовірні відмінності середнього рівня МД, серед хворих на подагру з АГ спостерігаються на усіх етапах дослідження ($p < 0,001$). Вже через 6 тижнів на фоні лікування виявлено зниження середнього рівня МД на 25,5 %, а через 12 тижнів на 32,0 % порівняно з даними лабораторного обстеження до лікування.

При аналізі динаміки зрушень середнього рівня МД залежно від форми подагри статистично достовірних відмінностей не виявлено ($p = 0,37$). Проте тенденція динаміки даного показника ПОЛ протягом лікування як на 6 так і на 12 тижні у обох групах відповідають тенденціям загальної групи дослідження. Вивчення динаміки середнього рівня активності СОД крові серед хворих на подагру з АГ, показало достовірне ($p < 0,001$) сприятливе підвищення цього показника з $0,47 \pm 0,01$ од./мг білка до лікування, до рівня $0,72 \pm 0,02$ од./мг білка (на 53 %) після 6 тижнів лікування та з поступовим підвищенням до $0,82 \pm 0,02$ од./мг білка (на 74 %) після 12 тижнів лікування (табл. 3). Не виявлено відмінностей показників СОД у динаміці дослідження в залежності від наявності чи відсутності тофусних проявів подагри ($p = 0,30$).

Для оцінки загального ниркового опору вивчався PI, підвищення якого прямо пропорційне підвищенню тиску у ниркових артеріях. Дослідження динаміки середнього рівня PI справа серед хворих на подагру з АГ показало достовірне ($p < 0,001$) зниження цього показника з $0,7 \pm 0,01$ на початку лікування, до рівня $0,6 \pm 0,01$ після 12 тижнів лікування. Після 6 тижнів терапії достовірної різниці не виявлено та становив $-0,7 \pm 0,01$. Аналогічна динаміка ($p < 0,001$) спостерігається і для PI зліва. Так його середній показник знизився від початку терапії з $0,7 \pm 0,01$ до $0,6 \pm 0,01$. Статистично достовірних відмінностей між показниками PI хворих з тофусними проявами та без них не виявлено ($p = 0,81 - 0,06$). Проте тенденції динаміки показників протягом лікування у обох підгрупах відповідають тенденціям загальної групи дослідження.

При аналізі показників середньодобового АТ було отримано, що через 6 тижнів лікування кверцетином се-

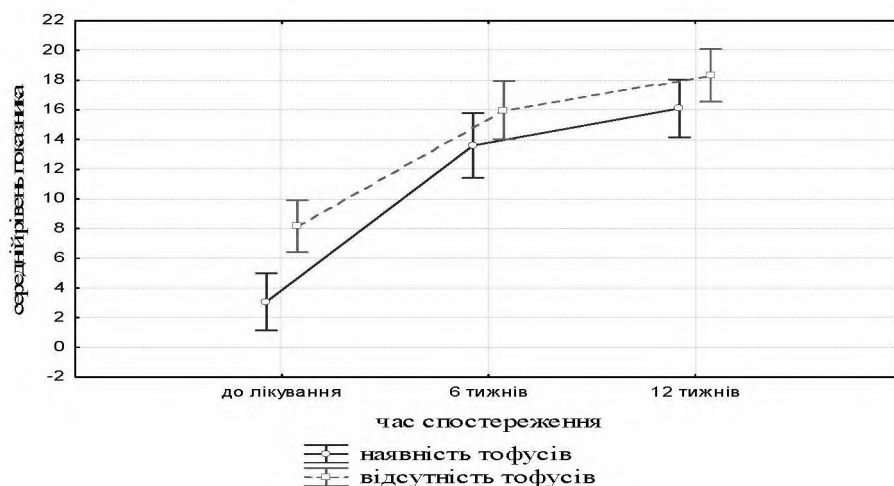


Рис. 1. Динаміка рівня показника "D, % у крові хворих на подагру з АГ залежно від наявності тофусних проявів на фоні

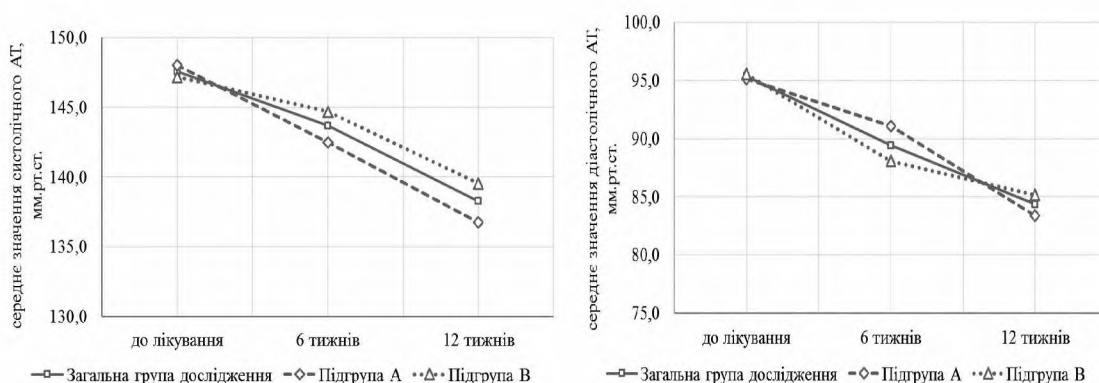


Рис. 2. Динаміка САТ та ДАТ хворих на подагру з АГ ($M \pm m$), мм.рт.ст. Підгрупа А – хворі на тофусну форму подагри; підгрупа В – хворі на безтофусну форму подагри.

Таблиця 5

Середньодобова динаміка САТ та ДАТ, мм рт.ст. ($M \pm m$)

Час спостереження	Загальна група		Група з тофусними проявами		Група без тофусних проявів	
	M	m	M	m	M	m
САТ, мм рт.ст.						
До лікування	147,5	1,9	148,0	2,8	147,2	2,5
Через 6 тижнів	143,7	1,3	142,5	2,0	144,7	1,8
Через 12 тижнів	138,3***	1,3	136,8***	1,9	139,5***	1,7
ДАТ, мм рт.ст.						
До лікування	95,4	1,4	95,1	2,1	95,5	1,9
Через 6 тижнів	89,4	1,1	91,1	1,6	88,1	1,5
Через 12 тижнів	84,4***	0,8	83,4***	1,2	85,1***	1,1

Примітки: *** – вірогідність відмінності до лікування та через 12 тижнів, $p < 0,05$.

редньодобовий САТ зменшився на 2,6 %, а через 12 тижнів — на 6,3 % ($p < 0,001$) враховуючи, що дані хворі не добавляли інші антигіпертензивні препарати та не збільшували дози вже тих, які вони приймали на момент включення в дослідження (рис.2). Відповідні показники для ДАТ складають 6,2 % та 11,5 % ($p < 0,001$). Зміни під час лікування у групах з відсутністю та наявністю тофус-

них проявів відповідають динаміці показників у загальній групі дослідження та між собою статистично не відрізняються (табл.5).

Висновки:

1. Додаткове призначення кверцетину до базисного лікування через покращення окисно-відновлювальних процесів, функції ендотелію та загального ниркового

опору сприяє зниженню середньодобового САТ 6,3 % та ДАТ на 11,5% без додавання або збільшення дози антигіпертензивних препаратів, дана залежність проявляється незалежно від форми подагри.

2. Додавання кверцетину до базисної гіпоурикемічної терапії достовірно впливає на зниження середнього рівня СК в межах 10,3 % вже через 6 тижнів та на 29,1 % через 12 тижнів.

3. Вже на 6-му тижні лікування достовірно покращилися показники ендотеліальної функції судин ("D, %, T, хв.) та показники ПОЛ і АОС. Позитивна динаміка спостерігається і через 12 тижнів лікування.

4. Кверцетин достовірно впливає на зниження загального ниркового опору на 16,3 % лише після 12 тижневого лікування.

5. Кверцетин проявляє позитивну динаміку при лікуванні хворих на подагру незалежно від наявності або відсутності її вісцеральних проявів подагри – тофусів.

Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження. Дане дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д.Стальная, Т.Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии.* - М.: Медицина, 1977. - С.66-68.
2. Макаревич О.П. Активность СОД крови в острый период различных заболеваний / О.П. Макаревич, П.П. Голиков // *Лабораторное дело* - 1983 - № 6. - С. 24-27.
3. Kuo C.F. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors / C.F. Kuo, M.J. Grainge, W. Zhang, M. Doherty // *Nat Rev Rheumatol.* - 2015. - Vol.11. - No.11. - P. 649 - 662.

4. Kuo C.F. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study / C.F. Kuo, M.J. Grainge, C. Mallen, [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2015. - Vol. 74. - P. 661-667.

5. Harrold L.R. Sex differences in gout characteristics: tailoring care for women and men / L.R. Harrold, C.J. Etzel, A. Gibofsky, [Electronic resource] // *BMC Musculoskelet Disord.* - 2017. - Vol. 18. - No. 1. - Mode to access: doi: 10.1186/s12891-017-1465-9.

6. Singh J.A. Allopurinol and the risk of ventricular arrhythmias in the elderly: a study using US Medicare data / J.A. Singh, J. Cleveland [Electronic resource] // *BMC Med.* - 2017. - Vol.15. - No. 1. - p.59. - Mode to access: doi: 10.1186/s12916-017-0816-6.

7. Keenan R.T. Limitations of the Current Standards of Care for Treating Gout and Crystal Deposition in the Primary Care Setting: A Review / R.T. Keenan // *Clinical Therapeutics.* - 2017. - Vol. 39. - No. 2. - P. 430 - 441.

8. Hu Q.H. Quercetin regulates organic ion transporter and uromodulin expression and improves renal function in hyperuricemic mice / Q.H. Hu, X. Zhang, X. Wang, [et al.] // *Eur J Nutr.* - 2012. - Vol. 51 - No. 5. - P. - 593- 606.

9. Shi Y. Quercetin lowers plasma uric acid in pre-hyperuricemic males: a randomised, double-blinded, placebo-controlled, cross-over trial / Y. Shi, G. Williamson // *Br J Nutr.* - 2016. - Vol. 115. - P. 800-806.

10. Cao H. X-ray crystal structure of a xanthine oxidase complex with the flavonoid inhibitor quercetin / H. Cao, J. M. Pauff, R. Hille // *J Nat Prod.* - 2014. - Vol. 77. - No. 7. - P. 1693-1699.

11. Chuang Wang Quercetin and Allopurinol Ameliorate Kidney Injury in STZ-Treated Rats with Regulation of Renal NLRP3 Inflammasome Activation and Lipid Accumulation [Electronic resource] // Chuang Wang, Ying Pan, Qing-Yu Zhang, [et al.] // *PLoS One* - 2012. Vol. 7. No. 6. - 14 p. - Mode to access: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0038285>.

12. Sellin L. Hyperuricemia - more than gout: Impact on cardiovascular risk and renal insufficiency / L. Sellin, J. T. Kielstein, K. de Groot // *Z Rheumatol.* - 2015. - Vol. 74. - No. 4. - P. 322-328.

13. Chen C. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: an overview / C. Chen, J.-M. Ly, Q. Yao // *Med Sci Monit.* - 2016. - Vol. 22. - P. 2501-2512.

14. Zahedi, M. Does quercetin improve cardiovascular risk factors and inflammatory biomarkers in women with type 2 diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial / M. Zahedi, R.Ghiasvand, A. Feizi, [et al.] // *Int. J. Prev. Med.* - 2013. - Vol. 4. - P. 777-785.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КВЕРЦЕТИНА НА ТЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

Синица Ю.П.

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

В ходе исследования оценивалась эффективность применения кверцетина у больных подагрой и артериальной гипертензией (АГ), в которых после 6-недельной базовой гипоурикемической терапии уровень мочевой кислоты (МК) оставался выше целевого уровня (>360 мкмоль/л). Больным была предложена схема лечения с включением кверцетина к базисной терапии по схеме 2 г 3 раза в сутки в течение 6 недель с последующим переходом на поддерживающие дозы 2 г на ночь, в течение еще 12 недель. Добавка кверцетина к базисной схеме терапии достоверно способствует снижению уровня МК и позволяет снизить среднесуточный АД без добавления или увеличения дозы антигипертензивных препаратов. Кверцетин проявляет положительную динамику при лечении больных подагрой независимо от формы ее течения.

Ключевые слова: подагра, артериальная гипертензия, кверцетин.

EVALUATION OF USING QUERCETIN IN PATIENTS WITH GOUT AND HYPERTENSION

Synytsia I.P.

National Medical Bogomolets University, Kiev, Ukraine

Gout is a common inflammatory diseases, that is a risk factor for cardiovascular disease and we must looking for a new, safe method of correcting the level of uric acid (UA). Quercetin in the recent studies showed a positive result in patients with hyperuricemia. Patients with gout and hypertension received quercetin: 2 grams 3 times per day during 6 weeks, and after that with - 2 grams per night, for a further 12 weeks. Quercetin significantly reduces the level of the UA level and can reduce systolic BP to 6.3% and diastolic - to 11.5% without adding or increasing the dose of antihypertensive drugs. Quercetin showed positive trend in the treatment of gout, irrespective of the form.

Key words: gout, hypertension, quercetin.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.127-005.8-036.11-073.96:616.132.2-072.2-073.735.4

ВІДДАЛЕННІ ПРОГНОЗИ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФАРКТОМ МІОКАРДА ПІСЛЯ РЕПЕРФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

Сиченко Ю.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Проведено ретроспективний аналіз даних пацієнтів з ІМ елевацією сегмента ST, які послідовно поступили в Олександрівську клінічну лікарню м. Києва у 2011-2013 роках і отримали ТЛТ або ППКВ в перші 12 годин від розвитку больового синдрому. Після виписки зі стаціонару за пацієнтами спостерігали протягом 3-х років, здійснюючи телефонне опитування. Наприкінці зазначеного терміну спостереження проведено аналіз даних 180 (53,6%) хворих. Кінцевими точками стали нефатальний ІМ, серцево-судинна смерть (ССС) та комбіновані кінцеві точки, що включали нефатальний ІМ та СССР, нефатальний ІМ, СССР та госпіталізацію з приводу серцево-судинних захворювань (нестабільна стенокардія, серцева недостатність). Середній вік хворих після ТЛТ та ППКВ становив 65,1±0,9 та 64,6±1,5 ($p>0,05$) роки відповідно. Пацієнти обох груп не відрізнялись за статтю, локалізацією ІМ, частотою супутніх АГ, ЦД, ІМ в анамнезі, наявністю ознак ГЛШН II-III класу за Killip та J.Kimball, TIMI-ризиком, часом ішемії та величиною ФВ (усі $p>0,05$). При аналізі даних спостереження не виявлено різниці за кінцевими точками у групах ТЛТ та ППКВ, частка пацієнтів із повторним ІМ становила 16,5 та 7,7% відповідно ($p>0,05$), серцево-судинних смертей (ССС) – 18,3 та 9,2% відповідно ($p>0,05$). Після ППКВ при довгостроковому спостереженні, досягнення комбінованих кінцевих точок – СССР+повторний нефатальний ІМ та СССР+повторний нефатальний ІМ+госпіталізація, були нижчими у порівнянні з хворими після ТЛТ (усі $p<0,05$). Первинні ПКВ у віддаленому прогнозі показують кращі результати в порівнянні з ТЛТ в 93% виконаною стрептокіназою. Встановлено, що недосягнення резолюції STe"50% на 90 хв після ТЛТ та STe"70% на 30 хв після ППКВ, асоціюється зі збільшенням кількості випадків СССР та підвищенням показника комбінованої кінцевої точки (ССС, повторного ІМ, госпіталізації) протягом наступних 3 років спостереження в 2 рази і вище. Хворі високого ризику по TIMI мають більшу летальність у довгостроковому періоді незалежно від виду реперфузійної терапії. Наявність високого ризику по TIMI>5 є незалежним предиктором 3-х річної летальності.

Ключові слова: інфаркт міокарда, первинні перкутанні коронарні втручання, тромболітична терапія, резолюція ST, TIMI-ризик.

Вступ. Серцево-судинні захворювання є провідною причиною смерті в розвинених країнах. Серед них ішемічна хвороба серця є найбільш поширеною та асоціюється з високим рівнем захворюваності та смертності. Незважаючи на значні досягнення у лікуванні пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, здобуті за останні 20 років, інфаркт міокарда (ІМ) залишається однією з найважливіших проблем кардіології: щорічно в Україні реєструють >50 тис. нових випадків цієї патології. Слід зауважити, що впродовж року після перенесеного ІМ кожен 5-й пацієнт помирає [1].

На сьогоднішній день застосовують дві тактики лікування ІМ з елевацією сегмента ST: тромболітичну терапію (ТЛТ) і ППКВ. Тромболітична терапія максимально ефективна у перші 3 год від початку інфаркту, і в цьому випадку її ефективність порівнянна з ефективністю ППКВ. У більш пізні терміни (3-12 годин від початку симптоматики) результати ПКВ кращі результатів тромболітизму, і тому в подібних ситуаціях, при

наявності можливості, необхідно виконувати ППКВ. Це доведено в дослідженнях PAMI, GUSTO ІІb, PRAGUE-1 PRAGUE-2 DANAMY-2 [2–6]. При довгостроковому спостереженні зберігається перевага первинного ПКВ над тромболітичною терапією щодо кількості смертей, комбінованих кінцевих точок (загальна кількість смертей, повторних інфарктів, інсультів) [4,5].

Мета дослідження – визначення факторів, що впливають на віддаленні результати різних видів реперфузійної терапії ІМ з елевацією сегмента ST, таких як ТЛТ та ППКВ.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз бази даних пацієнтів з ІМ елевацією сегмента ST, які послідовно поступили в Олександрівську клінічну лікарню м. Києва у 2011-2013 роках і отримали ТЛТ або ППКВ в перші 12 годин від розвитку больового синдрому.

Діагноз ST-ІМ і покази до ТЛТ/ППКВ встановлювали на підставі клінічних, ЕКГ та біохімічних даних у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2008) [8], які в цій частині співпадають з сучасними [7]. Передню локалізацію ІМ встановлювали при наявності елевації сегмента ST у відведеннях V1 – V6, I, та aVL;

не-передню – нижню та/або бокову – у випадках елевачії сегмента ST у відведеннях II, III, aVF, V5, V6. Гостру лівошлуночкову недостатність (ГЛШН), оцінювали за класами T.Killip, J.Kimball (1967). Всім хворим при поступленні проводився підрахунок ризику по шкалі TIMI [9,10]. Коронарну ангіографію проводили відповідно до стандартних критеріїв [11]. Проводилась оцінка ІЗА, повноти її оклюзії і кількості пошкоджених судин зі стенозом $e \geq 50\%$. Кровоток по ІЗА для оцінки перфузії до і після ППКВ оцінювали за критеріями TIMI [12].

Реєстрацію ЕКГ зі швидкістю 50см/сек для проведення подальшого аналізу проводили до початку реперфузійної терапії з оцінкою максимальної елевачії сегмента ST (maxSTe) в одному відведенні від відповідної зони. Величину зміщення сегмента ST від ізолінії визначали через 20 ms після закінчення комплексу QRS. Ізолінією вважали сегмент PR [13, 14]. Оцінка відсотку (%) резолюції сегмента ST для переднього ІМ визначалася по одному із передніх грудних відведень з максимальним підйомом ST, для не-передніх ІМ – по арифметичній сумі «підйомів» та «депресій» ST на ЕКГ в 12 відведеннях. Для пацієнтів після ТЛТ успішною вважалася резолюція сегменту $STe \geq 50\%$ на 90 хв [12], для пацієнтів з ППКВ – резолюція сегменту $STe \geq 70\%$ на 30 хв [15,16,17].

Після виписки зі стаціонару за пацієнтами спостерігали протягом 3-х років, здійснюючи телефонне опитування. Наприкінці зазначеного терміну спостереження проведено аналіз даних 180 (53,6%) хворих. Кінцевими точками стали нефатальний ІМ, серцево-судинна смерть (ССС) та комбіновані кінцеві точки, що включали нефатальний ІМ та СССР, нефатальний ІМ, СССР та госпіталізацію з приводу серцево-судинних захворювань (нестабільна стенокардія, серцева недостатність). Також під час опитування з'ясувалось виникнення стенокардії, ГПМК, кровотеч, госпіталізацій з приводу серцево-судинних захворювань, проведення КВГ з реваскуляризацією чи АКШ.

У стаціонарі та після виписки пацієнти отримували стандартне лікування згідно з рекомендацій Європейського товариства кардіологів [7].

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували на персональному компютері IBM PC/AT з використанням Microsoft Excel та пакету статистичного аналізу SPSS 20.0. Достовірність розбіжностей між середніми величинами оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв для незалежних сукупностей – Мана-Уїтні. Достовірними відмінності вважали при $p < 0,05$.

Всі значення подано у вигляді ($M \pm m$), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середньої величини.

Також проводився регресійний аналіз за Коксом із використанням моделей однофакторних та багатфакторних покрокових процедур із оцінкою відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ), що застосовували для виявлення незалежних предикторів 3-х річної летальності.

Результати та обговорення. Залежно від виду реперфузійної терапії, хворі були розподілені на 2 групи: у

1-шу групу ввійшли 115 пацієнтів, що отримали ТЛТ, у 2-гу – 65 пацієнтів, яким виконано ППКВ. Середній вік хворих становив $65,1 \pm 0,9$ та $64,6 \pm 1,5$ ($p > 0,05$) роки відповідно (табл. 1). Пацієнти обох груп не відрізнялись за статтю, локалізацією ІМ, частотою супутніх АГ, ЦД, ІМ в анамнезі, наявністю ознак ГЛШН II-III класу за Killip та J.Kimball та величиною ФВ (табл. 1, усі $p > 0,05$). Хворі 1 групи, порівняно зі 2 групою мали однаковий ризик смерті по шкалі TIMI, час ішемії та не відрізнялись за ФВ при виписці (всі $p > 0,05$). У групі ТЛТ 93% хворим з метою реперфузії застосовувалась стрептокіназа, 7% – альтеплаза. Пацієнтам з ППКВ, ангіопластика виконана – 60%, стентування – 40%.

При аналізі даних спостереження, що тривало 3 роки, не виявлено різниці за кінцевими точками у групах ТЛТ та ППКВ, так частка пацієнтів із повторним ІМ становила 16,5 та 7,7% відповідно ($p > 0,05$), серцево-судинних смертей (ССС) – 18,3 та 9,2% відповідно ($p > 0,05$, табл.2). Групи не відрізнялися за наявністю у хворих кровотеч, стенокардії, гострого порушення мозкового кровообігу (усі $p > 0,05$). Відмічалась удвічі більша кількість госпіталізацій в групі тромболізу в порівнянні з ППКВ ($p < 0,01$). Після ППКВ при довготривалому спостереженні, досягнення комбінованих кінцевих точок – СССР+повторний нефатальний ІМ та СССР+повторний нефатальний ІМ+госпіталізація, були нижчими у порівнянні з хворими після ТЛТ (всі $p < 0,05$, табл.2).

У залежності від ефективності ТЛТ, що оцінювалася за резолюцією ST на 90 хв, хворі були розподілені на 2 групи: у ІА групу ввійшли 69 пацієнтів без досягнення резолюції $ST < 50\%$, у ІА групу – 46 пацієнти із резолюцією $STe \geq 50\%$. За показник ефективності ППКВ взята резолюція $STe \geq 70\%$ на 30 хв після закінчення процедури, в залежності від неї хворі були розподілені на групи: у ІВ групу ввійшли 39 пацієнтів без досягнення резолюції $ST < 70\%$, у ІВ групу – 26 пацієнти із резолюцією $STe \geq 70\%$. У групах тромболізу та ППКВ, незалежно від резолюції ST, не виявлено достовірної різниці по рівню СССР та повторних ІМ (всі $p > 0,05$, табл.3) впродовж 3-х років після перенесеного ІМ. Кількість повторних госпіталізацій, а також комбіновані кінцеві точки – СССР+повторний нефатальний ІМ та СССР+повторний нефатальний ІМ+госпіталізація були вищими у хворих без досягнення резолюції $STe \geq 50\%$ на 90 хв ($p < 0,05$). У групі ППКВ з $STe \geq 70\%$ на 30 хв достовірно меншою була кількість пацієнтів зі стенокардії напруги ($p < 0,05$) та нижчою комбінована кінцева точка СССР+повторний нефатальний ІМ+госпіталізація ($p < 0,01$). При порівнянні груп з різним видом реперфузійної терапії з досягненням та недосягненням резолюції ST не отримано достовірної різниці по рівню СССР ($p > 0,05$), проте у пацієнтів після ППКВ з $ST < 70\%$ комбіновані кінцеві точки були достовірно меншими, ніж у пацієнтів після ТЛТ $ST < 50\%$ на 90 хв.

Для визначення впливу вихідного стану хворого, який оцінений за допомогою шкали TIMI, на летальність та ускладнення у віддаленому періоді, хворих додатково розділили на групи з урахуванням ступеню ризику за шкалою TIMI (TIMI $d \leq 4$ балів та TIMI > 5 балів) та виду

Характеристика пацієнтів, яким проводилась реперфузійна терапія та спостерігались впродовж 3 років.

Характеристика	Тромболізіс (n=115)		ППКВ (n=65)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Середній вік, роки, M±m, год	65,1±0,9		64,6±1,5		p>0,05
Вік 70 років і старше	43	37,3	17	26,2	p>0,05
Жінки	37	32,2	18	27,7	p>0,05
Артеріальна гіпертензія	95	82,6	50	76,2	p>0,05
Цукровий діабет	27	20,9	9	13,8	p>0,05
Куріння	31	27,0	17	26,2	p>0,05
Перенесений ІМ в анамнезі	24	20,9	12	18,4	p>0,05
Час від початку симптомів до госпіталізації, M±m, год	4,7±0,9		4,9±1,3		p>0,05
Час ішемії, M±m, год	5,2±1,1		5,7±1,6		p>0,05
Клас Killip II-III до реперфузії	22	19,1	10	15,4	p>0,05
TIMI Risk Score, середнє, M±m, год	4,6±0,2		4,2±0,38		p>0,05
Ризик смерті по шкалі TIMI >5	53	46,1	33	50,8	p>0,05
Локалізація ІМ:					
Передній	65	54,8	31	47,7	p>0,05
Не-передній	50	45,2	34	52,3	p>0,05
Систолічна дисфункція при виписці (ФВ≤45%)	52	45,2	23	35,4	p>0,05
Реперфузія:					
ТЛТ стрептокіназою	107	93,0	-	-	
ТЛТ альтеплазою	8	7,0	-	-	
Ангіопластика	-	-	39	60,0	
Стентування	-	-	26	40,0	

Таблиця 2

Результати спостереження впродовж 3 років пацієнтів, яким проводилась тромболітична терапія та ППКВ.

Показник	Тромболізіс (n=115)		ППКВ (n=65)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
ССС	21	18,3	6	9,2	p>0,05
Повторний ІМ	19	16,5	5	7,7	p>0,05
Стенокардія	75	65,2	34	52,3	p>0,05
ГПМК	3	2,6	1	1,5	p>0,05
Кровотечі	2	1,7	1	1,5	p>0,05
Госпіталізація	49	42,6	15	23,1	p<0,01
КВГ	24	20,9	8	12,3	p>0,05
АКШ	13	11,3	7	10,7	p>0,05
ССС+повторний ІМ	40	34,8	11	16,9	p<0,05
ССС+повторний ІМ+госпіталізація	89	77,4	25	38,5	p<0,001

реперфузійної терапії, що була застосована. У групу низького ризику (TIMI d'4 балів) після ТЛТ увійшли 62 хворих, після проведення ППКВ – 32 хворих. У групу високого ризику (TIMI >5 балів) увійшли 53 хворих після проведення ТЛТ та 33 хворих після ППКВ. Такий розподіл використовувався в роботах інших авторів [18].

В групі низького ризику достовірно нижчою була ССС у хворих після ППКВ і складала 0% проти 6,5% в групі тромболізісу, кількість повторних ІМ – 3,1% проти 14,5%, комбінована точка – ССС+Повторний ІМ – 3,1% проти 21,0% (всі p<0,05, табл.4). Проте у хворих високого ризику не встановлено достовірну перевагу ППКВ щодо зменшен-

ня кількості ССС та повторних ІМ (p>0,05), однак по комбінованій кінцевій точці перевагу пацієнти саме цієї групи (p<0,05). Пацієнти низького ризику незалежно від виду реперфузії мають достовірно меншу летальність, ніж хворі з високим ризиком по шкалі TIMI>5 балів (p<0,05, табл. 4), що співпадає з результатами інших досліджень.

Результати проведеного багатофакторного регресійного аналізу з виявленням відношення шансів на виявлення факторів, що впливають на 3-ню летальність представлені в табл. 4. За відсутності достовірної асоціації із віком, локалізацією ІМ, ЦД, перенесеного ІМ, АГ, часу ішемії,

Таблиця 3

3-на летальність та інші кінцеві точки у хворих після ТЛТ/ППКВ залежно від досягнення реперфузії в залежності від резолюції сегмента ST

Показник	ТЛТ				p	ППКВ				p
	IA ST<50% на 90 хв (n=69)		IIA ST≥50% на 90 хв (n=46)			IB ST<70% на 30 хв (n=39)		IIB ST≥70% на 30 хв (n=26)		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
ССС	16	23,2	5	10,9	p>0,05	5	12,8	1	3,8	p>0,05
Повторний ІМ	14	20,3	5	10,9	p>0,05	4	10,3	1	3,8	p>0,05
Стенокардія	49	71,0	26	56,5	p>0,05	28	71,8	6 [#]	23,1	p<0,01
ГПМК	2	2,9	1	2,2	p>0,05	1	2,6	0	0	p>0,05
Кровотечі	2	2,9	0	0	p>0,05	1	2,6	0	0	p>0,05
Госпіталізація	35	50,7	14	30,4	p<0,05	13	27,1	2 [#]	11,8	p>0,05
ССС+повторний ІМ	30	43,5	10	21,7	p<0,05	9*	23,1	2	11,8	p>0,05
ССС+повторний ІМ+госпіталізація	65	94,2	24	52,2	p<0,001	22*	56,4	4 [#]	15,4	p<0,01

* - p<0,05 група ТЛТ ST<50% на 90 хв в порівнянні з ППКВ ST<70% на 30 хв, # - p<0,05 група ТЛТ ST≥50% на 90 хв в порівнянні з ППКВ ST≥70% на 30 хв

Таблиця 4

3-на летальність та інші кінцеві точки у хворих після ТЛТ/ППКВ залежно від ступеню ризику за шкалою ТІМІ при поступленні.

Характеристика	ТІМІ ≤4					ТІМІ >5				
	ТЛТ (n=62)		ППКВ (n=32)		p	ТЛТ (n=53)		ППКВ (n=33)		P
	N	%	N	%		N	%	N	%	
ССС	4	6,5	0	0	p<0,05	17*	32,1	6 [#]	18,2	p>0,05
Повторний ІМ	9	14,5	1	3,1	p<0,05	10	18,9	4	12,1	p>0,05
ССС+Повторний ІМ	13	21,0	1	3,1	p<0,05	27*	50,9	10 [#]	30,3	p<0,05

* - p<0,05 група ТЛТ ТІМІ d*4 в порівнянні з ТЛТ ТІМІ >5, # - p<0,05 група ППКВ ТІМІ d*4 в порівнянні з ППКВ ТІМІ >5

ФВd*45%, ГЛШН при поступленні, (p>0,05, табл.5), летальність асоціювалась із більшим (>5 балів) ризиком по ТІМІ (p<0,05). Не виявлено суттєвий негативний асоціативний зв'язок на 3-х річну летальність з резолюцією ST e*50% через 90 хв після ТЛТ (ВШ [95% ДІ]=0,74 [0,47-1,18]; p=0,06) та резолюцією ST e*70% через 30 хв після ППКВ (ВШ [95% ДІ]=0,61 [0,36-1,02]; p=0,08). Також, не було продемонстрована асоціація із методом ППКВ і епікардіальним кровотоком після нього (p>0,05, табл.5).

Це дослідження показує, що первинна ангіопластика в порівнянні з внутрішньовенним введенням ТЛТ, має перевагу за рахунок більш низьких показників смертності і повторних інфарктів протягом довгострокового спостереження. За даними ряду авторів, тільки прохідна вінцева артерія і величина фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка є факторами, які впливають на віддалений прогноз у хворих, які перенесли інфаркт міокарда [5,16] Швидке і адекватне відновлення коронарного кровотоку в ІЗА, призводить до обмеження зони інфаркту, запобігає його ранне ремодельованню і позитивно впливає на результат захворювання. Наше дослідження підтвердило, що відновлення прохідності ІЗА з досягненням ефективної міокардіальної перфузії забезпечує меншу летальність у віддалений

період після перенесеного ІМ. Однак нами не отримано дані щодо впливу ФВ на віддалений прогноз, що може бути пов'язано з малою кількістю пацієнтів, особливо в групі ППКВ.

Незалежним предиктором 3 річної летальності за нашими даними є наявність високого ризику по ТІМІ>5 при поступленні. Оцінка ризику ТІМІ для стратифікації ризику вперше застосовувалась в дослідженні DANAMI-2 й використовувалась для визначення рівня 30 денної та віддаленої летальності [18]. ППКВ показали зниження ССС 18,2% проти 32,1% у групі ТЛТ у пацієнтів високого ризику, підтвердивши необхідність вибору даної стратегії реперфузійної терапії, для зменшення рівня госпітальної та 3-ї летальності.

Обмеженнями нашого дослідження є його ретроспективний характер, проведення спостереження впродовж 3 років з телефонними опитування лише 53,6% хворих, невелику групу пацієнтів, що отримали ППКВ. Також відмічалась невелика кількість пацієнтів, що отримали альтеплазу і групі ТЛТ.

Висновки. Первинні ППКВ у віддаленому прогнозі показують кращі результати в порівнянні з ТЛТ в 93% виконаною стрептокіназою. Встановлено, що недосягнення

Фактори, що асоціювались з 3-х річною летальністю (багатофакторний аналіз)

Характеристика	ТЛТ		ППКВ	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	P
Вік > 70 років	1,29 (0,97-2,46)	0,11	1,34 (0,91-2,04)	0,13
Артеріальна гіпертензія	1,17 (0,43-3,29)	0,26	1,45 (0,33-3,80)	0,38
ІМ в анамнезі	1,66 (1,05-2,82)	0,21	1,96 (1,09-3,12)	0,39
Цукровий діабет	3,83 (1,17-3,65)	0,12	2,55 (1,14-4,74)	0,15
Клас Killip II-III при поступленні	3,51 (1,14-4,55)	0,07	3,13 (1,21-5,18)	0,09
Передній ІМ	1,56 (0,34-3,80)	0,15	1,78 (0,67-4,05)	0,26
TIMI > 5 балів	2,36 (1,12-4,15)	0,05	2,1 (1,05-4,15)	0,05
Час від початку симптомів до балану/голки, години	1,42 (1,08-2,18)	0,08	1,34 (1,14-2,69)	0,10
Систолічна дисфункція при виписці (ФВ < 45%)	1,62 (1,15-2,29)	0,11	1,74 (1,21-3,16)	0,13
Резолюція ST > 50% _{90хв} - ТЛТ/ST > 70% _{30хв} - ППКВ	0,74 (0,47-1,18)	0,06	0,61 (0,36-1,02)	0,08
Кровотік TIMI 2-3 після ППКВ	-	-	0,81 (0,58-1,53)	0,35
Стентування	-	-	0,79 (0,46-1,37)	0,30

резолюції ST > 50% на 90 хв після ТЛТ та ST > 70% на 30 хв після ППКВ, асоціюється зі збільшенням кількості випадків ССС та підвищенням показника комбінованої кінцевої точки (ССС, повторного ІМ, госпіталізації) протягом наступних 3 років спостереження в 2 рази і вище. Хворі високого ризику по TIMI мають більшу летальність у довгостроковому періоді незалежно від виду реперфузійної терапії. Наявність високого ризику по TIMI > 5 є незалежним предиктором 3 річної летальності.

Конфлікту інтересів немає. Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М., Маноїленко Т.С. та ін. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості // Аналітично-статистичний посібник НАМН України. – 2012. – с. 211.
2. The GUSTO IIb investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO 838 lib) Angioplasty Substudy Investigators // *New Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1621-1628.
3. Aversano T., Aversano L.T., Passamani E. et al. Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. – P. 1943-1951.
4. Widimsky P., Groch L., Zelizko M. et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 823-831.
5. Widimsky P., Budesinsky T., Vorac D. et al. Long distance transport for primary angioplasty vs results of the randomized national multicentre trial – PRAGUE-2 // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 94-104.
6. Andersen H.R., Nielsen T.T., Rasmussen K. et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 733-742.
7. Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blomstrom-Lundqvist C., Borger M.A., et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33 (20). – P. 2569-2619.
8. Van de Werf F., Chairperson J.B., Betriu A., et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29 (23). – P. 2909-2945.
9. Morrow D.A., et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102 (17). – P. 2031-2037.
10. Morrow D.A., et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3 // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286 (11). – P. 1356-1359.
11. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., Bailey S.R., Bittl J.A., Cercek B., Chambers C.E., Ellis S.G., Guyton R.A., Hollenberg S.M., Khot U.N., Lange R.A., Mauri L., Mehran R., Moussa I.D., Mukherjee D., Nallamothu B.K., Ting H.H. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 574-651.
12. TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312 (14). – P. 932-936.
13. Doevendans P.A., Gorgels A.P., van der Zee R., et al. Electrocardiographic diagnosis of reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 75. – P. 1206-1210.
14. Schroder K., Wegscheider K., Zeymer U., et al. Extent of ST-segment deviation in a single electrocardiogram lead 90 min after thrombolysis as a predictor of medium-term mortality in acute myocardial infarction // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1479-1486.
15. Brener S.J., Dizon J.M., Mehran R., Guerchicoff A., Lansky A.J., Farkouh M., et al. Complementary prognostic utility of myocardial blush grade and ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention: analysis from the HORIZONS-AMI trial // *Am. Heart J.* – 2013. – Vol. 166 (4). – P. 676-683.
16. Park S.R., Kang Y.R., Seo M.K., Kang M.K., Cho J.H., An Y.J., et al. Clinical predictors of incomplete ST-segment resolution in the patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction // *Korean Circ. J.* – 2009. – Vol. 39 (8). – P. 310-316.
17. Ndrepepa G., Alger P., Kufner S., Mehilli J., Schomig A., Kastrati A. ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction // *Cardiol. J.* – 2012. – Vol. 19 (1). – P. 61-69.
18. Andersen H.R., Nielsen T.T., Vesterlund T. et al. Danish multicenter randomized study on fibrinolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction: rationale and design of the Danish Trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2) // *Am Heart J.* – 2003. – Vol. 146. – P. 234-241.

ОТДАЛЕННЫЕ ПРОГНОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Сыченко Ю.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с ИМ элевацией сегмента ST, которые последовательно поступили в Александровскую клиническую больницу г. Киева в 2011-2013 годах и получили ТЛТ или ППКВ в первые 12 часов от развития болевого синдрома. После выписки из стационара пациентов наблюдали в течение 3 лет, осуществляя телефонный опрос. В конце указанного срока наблюдения проведен анализ данных 180 (53,6%) больных. В зависимости от вида реперфузионной терапии, больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 115 пациентов, получивших ТЛТ, во 2-ю – 65 пациентов, которым выполнено ППКВ. Проанализированы факторы, которые ассоциируются с увеличением количества случаев ССС и повышением показателя комбинированных конечных точек в течение следующих 3 лет наблюдения. Пациенты обеих групп не отличались по полу, локализацией ИМ, частотой сопутствующих АГ, СД, ИМ в анамнезе, наличием признаков ОЛЖН II-III класса по Killip и J.Kimball, TIMI-риском, временем ишемии и ФВ (все $p > 0,05$). При анализе данных наблюдения не выявлено разницы по конечным точкам в группах ТЛТ и ППКВ, доля пациентов с повторным ИМ составила 16,5 и 7,7% соответственно ($p > 0,05$), сердечно-сосудистых смертей (ССС) – 18,3 и 9,2% соответственно ($p > 0,05$). После ППКВ при догоспитальном наблюдении, достижения комбинированных конечных точек – ССС + повторный нефатальный ИМ и ССС + повторный нефатальный ИМ + госпитализация, были ниже по сравнению с больными после ТЛТ (все $p < 0,05$). Летальность ассоциировалась с большим (> 5 баллов) риском по TIMI ($p < 0,05$). Не выявлено существенную негативную ассоциативную связь на 3-х летнюю летальность резольции STe"50% через 90 мин после ТЛТ (ОШ [95% ДИ] = 0,74 [0,47-1,18]; $p = 0,06$) и резольцией STe"70% через 30 мин после ППКВ (ОШ [95% ДИ] = 0,61 [0,36-1,02]; $p = 0,08$). Не было продемонстрирована ассоциация с методом ППКВ и эпикардальным кровотоком после него ($p > 0,05$). Первичные ПКВ в отдаленном прогнозе показывают лучшие результаты по сравнению с ТЛТ в 93% выполненной стрептокиназой. Установлено, что недостижение резольции STe"50% на 90 мин после ТЛТ и STe"70% на 30 мин после ППКВ, ассоциируется с увеличением количества случаев ССС и повышением показателя комбинированной конечной точки (ССС, повторного ИМ, госпитализации) в течение последующих 3 лет наблюдения в 2 раза и выше. Больные высокого риска по TIMI имеют большую летальность в долгосрочном периоде независимо от вида реперфузионной терапии. Наличие высокого риска по TIMI > 5 является независимым предиктором 3 летней летальности.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, первичные перкутаные коронарные вмешательства, тромболитическая терапия, резольция ST, TIMI-риск.

LONG-TERM OUTCOME IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AFTER REPERFUSION THERAPY

Sychenko YU.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

We performed a retrospective analysis of case histories of patients with myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI), which have been consistently hospitalized in the Alexander clinical hospital of Kyiv in 2011-2013 and received thrombolytic therapy or PCI in the first 12 hours after development of chest pain. After discharge from the hospital patients were followed up for 3 years, making telephone survey. At the end of the period of observation we analyzed data of 180 (53.6%) patients. End points were nonfatal myocardial infarction, cardiovascular death (CVD) and the combined endpoints, which included nonfatal MI and CVD, nonfatal MI, CVD and hospitalization for cardiovascular diseases (unstable angina, heart failure). Depending on the type of reperfusion therapy, patients were divided into 2 groups: the 1st group included 115 patients who received thrombolytic therapy, 2nd – 65 patients who completed PCI. We analyzed factors that were associated with increased incidence of CVD and increase of combined end-points during 3 years of follow-up. The average age of patients after TLT and PCI was $65,1 \pm 0,9$ and $64,6 \pm 1,5$ ($p > 0,05$) years, respectively. Patients in both groups did not differ by gender, localization of myocardial infarction, frequency of hypertension, diabetes, history of myocardial infarction, signs of acute heart failure of II-III Killip class, TIMI-risk, ischemia time and EF (all $p > 0,05$). We did not find any differences between endpoints in groups of TLT and PCI, the proportion of patients with recurrent MI was 16.5 and 7.7%, respectively ($p > 0,05$), CVD – 18.3 and 9.2%, respectively ($p > 0,05$). After PCI at long-term observation achieving of all combined endpoints were lower compared with patients after TLT (all $p < 0,05$). Mortality was associated with higher (> 5 points) Timi risk score ($p < 0,05$). There were no significant negative associative connection for 3-year mortality rate of resolution of ST e"50% in 90 minutes after TLT (OR [95% CI] = 0,74 [0,47-1,18]; $p = 0,06$) and resolution of ST e"70% in 30 minutes after PCI (OR [95% CI] = 0,61 [0,36-1,02]; $p = 0,08$). There was no association with type of PCI and epicardial bloodstream after it ($p > 0,05$). Primary PCI in a long-term follow-up show better results comparing to TLT in 93% performed with streptokinase. Established that failure to reach resolution of STe"50% at 90 minutes after TLT and STe"70% at 30 minutes after PCI is associated with increased incidence of CVD and the increased incidence of the combined endpoint (CVD, re-infarction, re-hospitalization) over the next three years of observation 2 times higher.

Patients with high Timi risk score have a higher mortality in the long term, regardless of the type of reperfusion therapy. The presence of high Timi risk score for > 5 is an independent predictor of 3 year mortality.

Keywords: myocardial infarction, primary percutaneous coronary intervention, thrombolytic therapy, resolution of ST, Timi-risk.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.37-089

ЗАСТОСУВАННЯ КРІОАБЛЯЦІЇ В ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ПУХЛИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ З ІНВАЗІЄЮ В МАГІСТРАЛЬНІ СУДИНИ

Хомяк А.І., Дронов О.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Хірургічне лікування раку підшлункової залози надзвичайно актуальна проблема сучасної хірургічної панкреатології. В основу даної роботи покладений аналіз результату обстеження та лікування хворих на злоякісні пухлини підшлункової залози з інвазією в магістральні судини за період з 2004 по 2014 роки. Критеріями включення в дослідження були хворі на злоякісні пухлини ПЗ з інвазією у магістральні судини, які діагностовано інструментальними та морфологічними методами обстеження. В дослідження включені 22 пацієнти, яким було виконано резекцію підшлункової залози з кріодеструкцією резидуальної пухлини на судині. Серед пацієнтів чоловіки склали 12 (54,5%), жінки 10 (45,4%). Середній вік пацієнтів склав $57,22 \pm 11,2$ років. У всіх 22 випадках дослідження було діагностовано протокову аденокарциному підшлункової залози, яка представлена різним ступенем диференціювання. Застосування кріоабляції дозволило досягти, 1-, 3- та 5- річної актуальної виживаності відповідно 73%, 41% та 18%, медіана – 26 міс. В післяопераційному періоді померло – 2 (9,1%) хворих. На першому році життя після оперативного лікування померло 6 хворих; до третього року ще 4 хворих, 3 продовжують жити (17, 16, 17 міс), в період між 3 та 5 роком померло 4 пацієнти, 1 продовжує жити; 5 річний період прожили 4 хворих, серед яких один пацієнт живий (106 міс). При вивченні якості життя пацієнтів через 6 міс після операції 6 (27%) оцінили свій стан на 100% по індексу Карновського, тобто не мали скарг та симптомів захворювання, 7 (32%) хворих на 80-90%, 4 на 70%, 5 хворих (22%) на 30%. Кріоабляція стінки судини дозволяє знизити число післяопераційних ускладнень, розширити покази до застосування резекційних методик, що призводить до покращення показників виживаності хворих (1-, 3- та 5- річна актуальна виживаність: 73%, 41% та 18%).

Ключові слова: пухлини підшлункової залози, кріоабляція, інвазія пухлин в магістральні судини.

Вступ. Однією з найбільш актуальних проблем сучасної хірургічної панкреатології залишається лікування раку підшлункової залози (РПЗ). Пухлинний поліморфізм диктує застосування різноманітних діагностично-лікувальних підходів до лікування даної патології.

Єдиним методом радикального лікування РПЗ залишається хірургічне лікування, яке вдається виконати лише у 15-20 % хворих, оскільки у 80% випадках діагностуються місцево-розповсюдженні пухлини, віддаленні метастази, інвазія у магістральні судини.

Відзначається висока частота інвазії пухлин у магістральні судини, яка за даними різних авторів сягає 21-86 % випадків. При проведенні паліативного та симптоматичного лікування 5-річна виживаність хворих становить 0 %, середня тривалість життя хворих 3-6 міс. Незадовільні результати комбінованої резекції підшлункової залози (ПЗ) з резекцією судин – кількість післяопераційних ускладнень спостерігається у 60-90 %, тоді як максимальна 5-річна виживаність складає близько 10 %, медіана виживання 12-19 місяців [19].

Вибір тактики лікування та прогноз при пухлинах ПЗ з ураженням судин перш за все залежить від морфологічної природи та локалізації пухлини, ступеня, рівня та виду ураження судини. На сучасному етапі лікувальна тактика коливається від суто терапевтичної (радіо-, хіміо- та таргентна терапія) до проведення розширених резекційних операцій (операції Fortner, Appleby). При цьому ведеться дискусія про пріоритетні напрямки в лікуванні, не визначені чіткі критерії резектабельності, покази до проведення резекції артеріальних та венозних судин, особливостей судинного етапу.

Питання резектабельності пухлин ПЗ при ураженні магістральних судин вважається досить дискусійним. За даними рандомізованих досліджень критеріями нерезектабельності є інвазія пухлини у верхню брижову артерію, черевний стовбур, аорту, нижню порожнисту вену, конfluence ворітної вени, залучення одночасно артеріальної та венозної систем, двобічну деформацію або повну оклюзію верхньої брижової вени, ворітної вени, інвазію пухлиною понад 50% просвіту судини; умовно нерезектабельними вважаються: залучення менше 180°

окружності стінки, 1,5 см довжини інвазії верхньої брижової вени, ворітної вени, верхньої брижової артерії, залучення гастродуоденальної артерії до початку відходження печінкової артерії.

На думку більшості авторів інвазія пухлини ПЗ у магістральні венозні судини не є протипоказанням до проведення радикального оперативного втручання, оскільки, при проведенні комбінованої резекції ПЗ з резекцією ворітної або верхньої брижової вени відмічаються кращі показники виживання та якості життя хворих у порівнянні із симптоматичною операцією, а кількість післяопераційних ускладнень співвідносна із стандартною резекцією ПЗ. Тоді як, від резекції магістральних артеріальних судин та комбінованих судинних резекцій більшість авторів відмовляються через надзвичайно високу летальність та кількість післяопераційних ускладнень.

Незадовільні результати лікування даної категорії хворих змушують хірургів продовжувати пошук альтернативних методів лікування. Серед яких є радіочастотна абляція, інтраопераційна променева терапія та кріодеструкція. Дані методи можна використовувати з метою паліативної локальної дії на пухлину, тоді як ефективність їх на даний момент не доведена. Радіочастотна абляція альтернативне лікування для хворих, які мають метастатичне ураження печінки (не більше 8-10 пухлин, розміром до 4 см), у деяких хворих може використовуватися для конверсії нерезектабельних пухлин у резектабельні та використовується виключно як самостійний метод та має високу частоту післяопераційних ускладнень. На даний момент немає даних про вплив радіочастотної абляції на виживаність. Кріодеструкцію можна застосовувати в комбінованому лікуванні пухлин підшлункової залози з ураженням магістральних судин (резекція підшлункової залози та кріодеструкція резидуальної пухлини судини). Даний підхід дозволяє розширити покази до резекції ПЗ, збільшити радикальність хірургічного втручання та можливості до проведення хіміотерапії.

Відомо, що при кріодеструкції руйнується заданий об'єм патологічно зміненої тканини з мінімальною травматизацією здорових тканин, що викликає мінімальну перифокальну реакцію. За даними досліджень Gage стінка судин великих розмірів високорезистентна до дії низьких температур, так в 1967 р. вивчаючи морфологічні зміни, які виникали при дії температури від -120° до -160° було експериментально встановлено, що найбільш стійкими до даного впливу є колагенові і еластичні волокна, структура та архітектоніка яких при кріодії помірно порушувалась внаслідок чого стінка судини залишалась збереженою. М'язові волокна частково гинуть, але в подальшому регенерують і судинна стінка повністю відновлюється протягом 6 тижнів [4]. Gage вказав на відсутність тромбозу крупних судин, дилатації та аневризми стінки, що дозволяє застосовувати кріодеструкцію магістральних судин при інвазії та щільному приляганні пухлини в поєднанні з резекцією ПЗ. На сьогодні не проводяться дослідження кріодії на стінку магістральних судин, також невідомі морфологічні зміни при різних температурних режимах.

Мета роботи – покращити результати хірургічного лікування хворих із пухлинами підшлункової залози з ура-

женням магістральних судин шляхом встановлення показів до конкретного типу хірургічного втручання в залежності від виду та ступеню судинної інвазії, удосконалення існуючих та розробки нових методів хірургічного лікування.

Матеріали та методи. В основу даної роботи покладений аналіз результату обстеження та лікування хворих на злоякісні пухлини підшлункової залози з інвазією в магістральні судини за період з 2004 по 2014 роки в Київському міському центрі хірургії захворювань печінки, жовчних протоків та підшлункової залози імені В. С. Земскова при Київській міській клінічній лікарні №10, що є клінічною базою кафедри загальної хірургії №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Критеріями включення в дослідження були хворі на злоякісні пухлини ПЗ (ЗППЗ) з інвазією у магістральні судини, які діагностовано інструментальними та морфологічними методами обстеження. Критеріями виключення з дослідження були хворі на ЗППЗ з інвазією у магістральні судини, в яких були виявлені віддаленні метастази, відсутня морфологічна верифікація пухлин, виявлено недотримання комплаєнсу щодо передопераційного обстеження та післяопераційного моніторингу.

В дослідження включені 22 пацієнти, яким було виконано резекцію підшлункової залози з кріодеструкцією резидуальної пухлини на судині. Серед пацієнтів чоловіки склали 12 (54,5%), жінки – 10 (45,4%). Середній вік пацієнтів склав $57,22 \pm 11,2$ років.

У всіх 22 випадках дослідження було діагностовано протокову аденокарциному підшлункової залози, яка представлена різним ступенем диференціювання: вискодиференційована аденокарцинома верифікована у 3 хворих (13,6%), помірнодиференційована у 11 пацієнтів (50%), низькодиференційована у 7 (31,8%), недиференційована в 1 (4,5%).

Верифікація новоутворень ПЗ проводилась на основі даних гістологічного та імуногістохімічного досліджень у відповідності до екзокринних та ендокринних пухлин ПЗ. Для класифікації злоякісних пухлин використовували TNM класифікацію Міжнародного протиракового союзу (UICC, 6-та редакція).

В дослідженні стадію ПА діагностовано у 11 (50%) хворих, ІІВ – 6 (27,3%), ІІІ стадію – 5 (22,7%). Хворих з І та ІV стадією захворювання в дослідженні немає, оскільки в дослідження включені пацієнти з місцево-розповсюдженими формами пухлинного процесу (інвазія у магістральні судини), що відповідає ІІ-ІІІ стадії захворювання.

За локалізацією пухлини були розташовані в різних відділах ПЗ: в головці у 40 хворих (47,6%), в головка/тіло – 9 (10,7%), в тілі – 13 (15,5%), в тіло/хвіст – 11 (13%), в хвості ПЗ – 1 хворий (1,2%), тотальне ураження ПЗ спостерігалось у 10 хворих (11,9%). Вибір хірургічної тактики в дослідженні визначався видом ураженої судини, рівнем та ступенем інвазії. Найчастіше в пухлинний процес була залучена ворітна вена (ВВ) – 20 (90,9%) випадків, інвазія у черевний стовбур (ЧС) відмічалась в 1 (4,5%) хворого, у ВБВ – 2 (9%), у ВБА – 3 (13,5%), в печінкову артерію – 1 (4,5%), нижню порожнисту вену – 2 (9%).

Венозна інвазія спостерігалась у 21 (95,5%) хворого, артеріальна інвазія у 4 (18%), артеріально-венозна інвазія у 3 (13,6%) пацієнтів.

Усім хворим, які включені у дослідження було проведено оперативне лікування. Серед резекцій підшлункової залози панкреатодуоденальна резекція (ПДР) була проведена 15 (68,2%) хворим, субтотальна проксимальна резекція ПЗ (СПРПЗ) – 5 (22,7%), субтотальна дистальна резекція ПЗ (СДРПЗ) – 1 (4,5%), тотальна панкреатектомія (ТПЕК) – 1 (4,5%).

Кріодеструкцію ВВ виконали – 20 (91%) пацієнтам, з них ізольовано 13: при ПДР – 6, при СПРПЗ – 5, при СДРПЗ – 1, при ТПЕК – 1; в поєднанні із абляцією ВБА – 2 при ПДР, з ВБВ – 2 при ПДР, з ВБА та ВБВ – 1 при ПДР, з НПВ – 2 хворим при ПДР; кріоабляцію ВБВ виконали 2 (9%) хворим, в 1 випадку ізольовано при ПДР, 1 випадку в поєднанні з кріодеструкцією ЧС, ПА, ВБА при ПДР.

В останні роки в нашій роботі відмічається тенденція до зростання кількості виконання кріодеструкції судин, що пов'язано з відсутністю протипоказань до застосування даного методу абляції. На початку дослідження протипоказом до кріодеструкції судини вважали повне проростання стінки судини пухлиною. Тоді як в подальшому протипоказів до застосування даного виду абляції не було, оскільки при повному проростанні стінки судини виконували кріодеструкцію резидуальної пухлини та протективне окутування зони кріодії синтетичним судинним протезом, що представлено на рисунку 1.

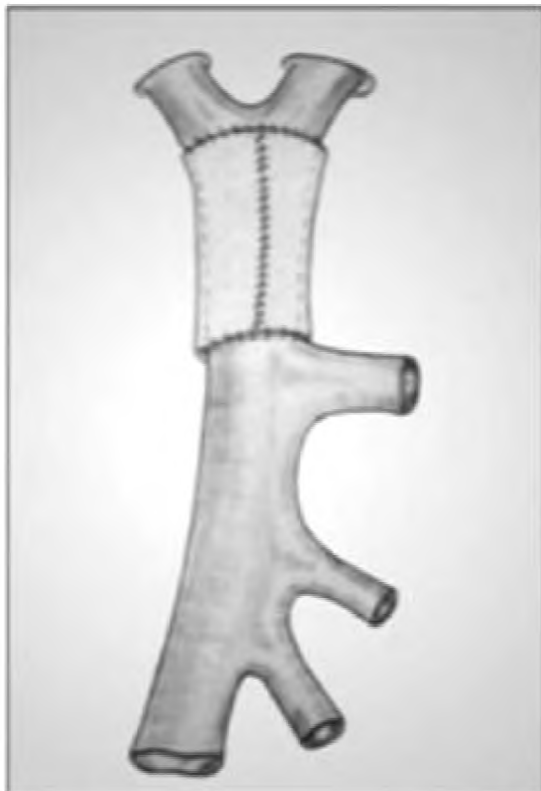


Рис. 1. Протективне окутування зони кріодеструкції синтетичним судинним протезом при повному проростанні стінки судини

Для кріоабляції резидуальної пухлини на судині використовували апарат «Кріопульс», який представлений на рисунку 2.

Температура кріодеструкції на аплікаторі становить – 1900С, при цьому швидкість заморожування 100 ± 100 в хв, з подальшим спонтанним розморожуванням із швидкістю 20 ± 50 С. У всіх випадках кріодеструкції стінки судини проводили зупинку кровотоку за допомогою кліпс. Вибір діаметру кріоаплікатора залежав від діаметру ураженої пухлиною ділянки судини та підбирався індивідуально до кожного випадку. Експозиція кріодії становила 5 хвилин для мобілізованої судини одноразово, при деструкції судини через масу пухлини дворазово. На рисунку 3 представлений процес кріодеструкції ВВ.

Для оцінки радикальності резекції використовували фактор R: R0 – лінія резекції макроскопічно незмінена тканина, мікроскопічно не містить пухлинні клітини; R1 – лінія резекції макроскопічно не зміненої тканини, мікроскопічно містить пухлинні клітини; R2 – лінія резекції макроскопічно по тканині пухлини.

Оцінку відповіді резидуальної пухлини на лікування, що проводилося, здійснювали за допомогою Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) протоколу, що базується на вимірюванні розміру вогнищ до та після лікування.

Під безпосередньою післяопераційною летальністю та ускладненнями розуміли загальну кількість смертей та ускладнень протягом 30 діб після операції.



Рис. 2. Апарат «Кріопульс»

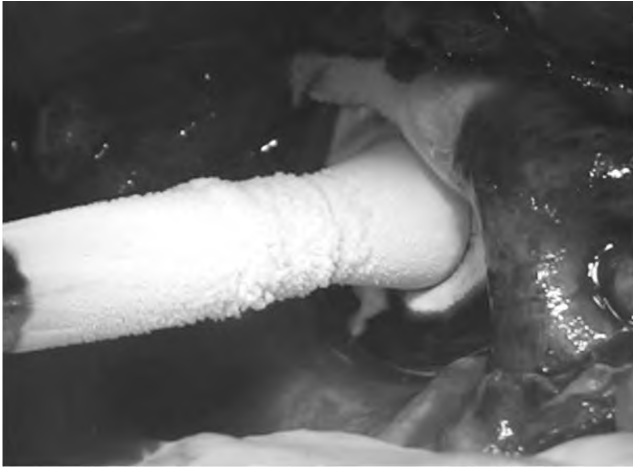


Рис. 3. Криодеструкція ворітної вени

Операції при пухлинах ПЗ з інвазією у магістральні судини потребують особливого підходу, пов'язаного як із певними технічними труднощами самого оперативного втручання, так і з необхідністю відповідного інструментального забезпечення. У зв'язку із цим в передопераційному періоді необхідно володіти повною інформацією про стан магістральних судин. Отримати таку інформацію можливо різними шляхами, одним з яких є застосування сучасних УЗ- методик дослідження.

При оцінюванні магістральних судин було важливим визначити розміщення судини, вивчити взаємовідношення до пухлини, величину та характер кровотоку. На основі вказаних даних виділили прямі та непрямі УЗД ознаки пухлинної інвазії в стінку магістральної судини. До прямих ознак відносили: тромбоз, проростання стінки судини; до непрямих: екстравазальна компресія, наявність проявів портальної гіпертензії – спленомегалія, дилатація вен портальної системи тощо. Для оклюзійного тромбозу характерним є: наявність в просвіті судини ехогенних мас, просвіт судини не забарвлюється в режимі КДК та/або ЕВДС, візуалізуються порто – кавальні або порто – портальні коллатералі, дилатація вен проксимальніше стиснення або виявлення притоків ВВ, які в нормі при УЗД не візуалізуються. Для пристінкового тромбозу або гемодинамічно значимої екстравазальної компресії судини характерним є: звуження просвіту судини або виявлення пристінкових ехогенних мас, які частково заповнюють просвіт судини, турбулентний або пропульсивний характер кровотоку на ділянці звуження, дилатація вен проксимальніше зони звуження або виявлення притоків ВВ, які в нормі при УЗД не виявляються. Ознаками проростання стінки судини вважали: змінений контур судини, гіперехогенність стінки, відсутність візуалізації стінки та її просвіту в проекції анатомічного розташування судини. УЗД кровотоку в пухлині базується на оцінюванні ангіоархітекtonіки та характеру кровотоку в пухлині.

Криодеструкцію проводили установкою криохірургічною універсальною «Кріо-пульс» ТУ У 33.1-21577956-001-2001 (2004 рік). Для роботи установки використовували

зріджений азот. Установка під час роботи забезпечує наступні параметри: 1) температурний інтервал криодії з відхиленням від 0 до мінус 180 ± 10 °С; 2) час виходу на охолодження не більше 5 хв; 3) час екстреного відігріву робочої частини криоінструмента до температури 0 °С – не більше 2 хв.; 4) робочий тиск в криостаті – 0,8 – 2,5 ат.; 5) час безперервної роботи установки від однієї заправки криоагентом – не менше 120 хв.; 6) габаритні розміри установки: 0,61*1,5*0,4 метра.

Морфологічні дослідження містили гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні дослідження. Матеріалом дослідження були зразки тканини ПЗ та інших тканин органів, які були отримані на операційному, біопсійному та секційному матеріалі. Розмір самого гістологічного препарата для зручностей класичної проводки брали не більше 20x30 мм, що є оптимальним за даних умов, так як всі структури, що нас цікавлять, потрапляють в гістотопограму. Товщина тканинного зразка повинна бути не більше 3 мм і не менше 1,5 мм, бо при різці на мікромомі тангенціальний зріз може вийти за межі гістотопограми.

Зафарбовували гістологічні зрізи гематоксиліном та еозином за стандартною методикою. Фотодокументацію проводили на мікроскопі ZeissAxios 40, використовуючи програму Axio Vision 4.8.

При дослідженні ДАК виділяли пухлини різного ступеня диференціювання: високо-, помірно-, низько- та недиференційований рак. Протокол мікроскопічного дослідження при РПЗ містив гістологічну верифікацію пухлини, ступінь злоякісності, стадію пухлинного процесу за системою pTNM, інформацію щодо радикальності оперативного втручання, інвазії лімфатичних та кровеносних судин, стан видалених лімфатичних вузлів.

Злоякісний потенціал вивчався за допомогою полімеразної ланцюгової реакції “RealTime” для визначення мутацій гена K-ras.

Інтенсивність больового синдрому визначали за візуально – аналоговою шкалою, частотою приступів болю, кількістю вживаних анальгетиків, терміном непрацездатності.

Результати та обговорення. Використовуючи різні методи діагностики судинної інвазії при пухлинах ПЗ, були визначені скринінгові та найбільш інформативні методи, які на доопераційному етапі дають можливість діагностувати вид, рівень та ступінь ураження судини, що в свою чергу дозволяє визначити правильну лікувальну тактику.

В першу чергу оцінка кожного клінічного випадку розпочиналася з визначення локалізації об'ємного утворення відносно відділу ПЗ (ураження одного, декількох відділів, тотальне чи мультифокальне ураження), морфологічної та лабораторної верифікації пухлини, встановлення її розмірів та взаємовідношення з оточуючими анатомічними структурами (інвазія в магістральні судини ГПДЗ, сусідні органи: при локалізації в голові – ДПК, брижа ободової кишки, заочеревинний простір тощо; при локалізації в тілі та хвості – шлунок, ободова кишка, лівий наднирник, діафрагма тощо), оцінки клінічної картини (наявність компресійних симптомів – портальна гіпертензія, механічна жовтяниця,

дуоденальна непрохідність; ступенню больового синдрому) та супутньої патології.

Судинна інвазія оцінювалась по виду ураженої судини (вена, артерія, комбіноване ураження), рівня ураження судинної системи: при венозній інвазії – ворітна вена, конфлюєнс ворітної вени, ураження судин, які формують ВВ; при артеріальній інвазії – інвазія конкретної магістральної артерії; ступеня інвазії – глибини проростання судинної стінки пухлиною.

В дослідженні доопераційне УЗД виконали 22 пацієнтам, що склало 100%. Чутливість та специфічність УЗД з дуплексним скануванням у діагностиці судинної інвазії склало 50 та 83%.

КТ – ОЧП на доопераційному етапі виконали 16 хворим, що склало 73%. Чутливість КТ з в/в контрастуванням в діагностиці судинної інвазії склало 18%, специфічність 69%.

МРТ органів черевної порожнини з в/в контрастуванням виконали 10 хворим, що склало 45,5%. Чутливість МРТ з в/в контрастуванням склало – 60%, специфічність – 91%.

Ендоскопічну сонографію виконали 6 пацієнтам, що становить 27,3%. Чутливість та специфічність методу склало 85 і 91%.

Чутливість та специфічність УЗД доплерографії складає 50 та 83%, КТ з в/в контрастуванням 18 та 69%, МРТ з в/в контрастуванням 60 та 91%, ЕУС – 85 та 91%. Тому високочутливими методами діагностики судинної інвазії є МРТ з в/в контрастуванням та ЕУС. Інші інструментальні методи мають низьку специфічність діагностики та є скринінговими. –

Для оцінювання ефективності методів хірургічного лікування хворих на злоякісні пухлини ПЗ з інвазією у магістральні судини проводили аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування пацієнтів, які були включені в підгрупи обох груп дослідження.

До безпосередніх (ранніх післяопераційних) результатів лікування були віднесені:

- Тривалість оперативного втручання (хвилини);
- Крововтрата під час операції (мілілітри);
- Частота та характер післяопераційних ускладнень;
- Частота та причини релапаротомій: повторне оперативне втручання протягом 30 днів після первинної операції;
- Кількість післяопераційного ліжко-дня;
- Післяопераційна летальність;

До віддалених результатів лікування хворих були віднесені:

- 1-, 3-х та п'ятирічна виживаність;
- Медіана виживання;
- Якість життя.

Середній час операції в групі дослідження становить 416,6 хв. Із стандартним відхиленням 114,07 хв. Тривалість операції залежала від:

- виду резекції ПЗ: ПДР – 15 хворих, СПРПЗ – 5, СДРПЗ-1, ТПЕК – 1;
- додаткової криоабляції культі ПЗ, яку було виконано 5 хворим;

- кількості експозицій криодеструкції: однократно 11 випадків, двократно 11 випадків;
- протекції судинним протезом зони криоабляції при повному проростанні судинної стінки – 6 випадків.

Середня крововтрата під час операції склала $545,45 \pm 338,73$ мл. Вид резекції ПЗ не вплинув на об'єм інтраопераційної крововтрати, оскільки при ПДР становив – $567,85 \pm 383,1$ мл, при СПРПЗ, СДРПЗ та ТПЕК – $464,28 \pm 252,84$ мл. Інтраопераційно кровотечі з зони криодеструкції судини в жодному випадку не було.

У випадках одноразової та двохразової криодеструкції резидуальної пухлини на магістральній судині кількість післяопераційних ускладнень була однаковою та склала 63,6%, тому кількість епізодів криодеструкцій резидуальної пухлини судини не вплинула на частоту післяопераційних ускладнень.

У випадку інвазії пухлини в стінку однієї магістральної судини проводили ізольовану криодеструкцію резидуальної пухлини – 14 пацієнтів, при інвазії в дві і більше судини проводили комбіновану криодеструкцію – 8 хворих. Післяопераційні ускладнення при ізольованій криодеструкції виникли у 9 хворих з 14, що склало 64,3%, при комбінованій криоабляції у 6 з 8, що становить 75%.

В групі дослідження релапаротомію було виконано 5 хворим. Серед причин були: 1) арозивна кровотеча із загальної ПА на фоні тромбозу гілок ПА та неспроможності гепатикоєюноанастомозу, на 6 добу після ПДР з криодеструкцією ВВ; 2) арозивна кровотеча з ВВ, на 12 добу після ПДР з криодеструкцією ВВ; 3) абсцес порожнини малого тазу, на 21 добу після СДРПЗ з криодеструкцією зони конфлюєнсу ВВ; 4) арозивна кровотеча з ВВ на фоні крайового некрозу культі ПЗ, у пацієнта якому була проведена ПДР з криодеструкцією ВВ, ВБА; 5) арозивна кровотеча з ВБА на фоні крайового некрозу культі ПЗ, у пацієнта, якому було проведено ПДР з криодеструкцією ВВ, НПВ.

Для характеристики тривалості післяопераційного періоду провели аналіз кількості післяопераційного ліжко-дня у пацієнтів досліджуваної групи, який склав $15,35 \pm 9,03$.

Післяопераційну летальність розраховували співвідношенням кількості померлих оперованих хворих до кількості всіх оперованих пацієнтів, за час перебування в стаціонарі після операції. В дослідженні в післяопераційному періоді померло – 2 (9,1%) хворих.

Для оцінки ефективності віддалених результатів лікування хворих провели вивчення 1-, 3- та 5-річної виживаності, медіани життя та якості життя пацієнтів. В свою чергу, 1-, 3- та 5-річна актуальна виживаність становить 73%, 41% та 18%, медіана – 26 міс. На першому році життя після оперативного лікування померло 6 хворих; до третього року ще 4 хворих, 3 продовжують жити (17 міс, 16, 17), в період між 3 та 5 роком померло 4 пацієнти, 1 продовжує жити; 5 річний період прожили 4 хворих серед яких один пацієнт живий (106 міс). Для оцінки виживаності застосували метод Kaplan – Meier.

При вивченні якості життя пацієнтів через 6 міс після операції 6 (27%) оцінили свій стан на 100% по індексу Кар-

новського, тобто не мали скарг та симптомів захворювання, 7 (32%) хворих на 80-90%, 4 на 70%, 5 хворих (22%) на 30%.

Висновки.

1. Використання сучасної комплексної інструментальної та морфологічної діагностики при пухлинах ПЗ, спрямованої на визначення локалізації, морфологічної природи пухлини, виду, ступеня, рівня судинної інвазії та можливості проведення судинної реконструкції дозволяє на доопераційному етапі визначити лікувальну тактику в кожному випадку.

2. Вибір виду оперативного втручання при пухлині ПЗ з ураженням магістральних судин визначає локалізація, морфологічна природа пухлини, вид, ступінь та рівень судинної інвазії, тяжкість нутритивних порушень пацієнта.

3. Застосування та вибір режиму кріодеструкції залежить від рівня, ступеня та виду судинної інвазії. Кріоабляція може бути альтернативою судинній резекції, особливо при наявності артеріальної інвазії, відсутності технічного та кадрового забезпечення.

4. Кріоабляція стінки судини дозволяє знизити число післяопераційних ускладнень, розширити покази до застосування резекційних методик, що призводить до покращення показників виживаності хворих (1-, 3- та 5- річна актуальна виживаність: 73%, 41% та 18%).

Конфлікту інтересів немає.

Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Основи кріохірургії [Текст] : монографія / Бондар Г.В., Бідний В.Г., Жарков Я.В., Калеко Д.М., Корпан М.М. та ін. - К. : [б. в.], 2005: с. 1-11. - ISBN 966-8648-05-6.
2. Дронов О. І., Крючина Є. А. Рак підшлункової залози: деякі питання діагностики та лікування. *Здоров'я України*, 2011. – 30-31.
3. Рак підшлункової залози / Кубишкін В. А., Вишневецький В. А. – М.: ІД Медпрактика – М, 2003: С. 12-104 ISBN: 5-901654-43-9

4. Прогностичні фактори при резектабельному раку підшлункової залози/ Лядов В. К., Лер Й. М., Андрен-Сандберг О. – М.: ІД «МЕДПРАКТИКА», 2010: с. 10 ISBN: 978-5-98803-211-3
5. Патютко Ю. І., Котельников А. Г., Хірургія раку органів білопанкреатоододенальної зони. – М.: ОАО «Медицина», 2007. – с. 15-16, 100-101, 244-253.
6. Кандель Е. І. Кріохірургія.- М.,1974. -С. 8-10.
7. Almoguera C, Shibata D, Forrester K. et al. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988; 53: 549-54.
8. Amano H, Miura F, Toyota N. et al. Is pancreatotomy with arterial reconstruction a safe and useful procedure for locally advanced pancreatic cancer? *J HepatobiliaryPancreat Surg*. 2009;16(6):850-7. doi: 10.1007/s00534-009-0190-7.
9. Blagosklonny M. V. P53 from complexity to simplicity: mutant p53 stabilization, gain-of-function, and dominant-negative effect. *FASER J* 2000; 14: 1901-7
10. Fabre J. M. et al. Surgery for left-sides pancreatic cancer. *Br J Surg* 83. 1996. P. 1065-1070.
11. Garcea G, Neal C. P, Pattenden C. J. et al. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2213-36.
12. Gruban R. H., Adsay N. V., Albores – Savedra J. et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia. A new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J SurgPathol* 2001; 25: 579-86.
13. Launois B., J. Franci, E. Bardaxoglou et al. Total pancreatotomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas with special reference to resection of the portal vein and multicenter cancer/*World J. Surg.* – 1999. – Vol. 17. – P. 122-127.
14. Loyer E. M., David C. L., Dubrow R. A., et al. Vascular involvement in pancreatic adenocarcinoma: reassessment by thin-section CT // *Abdom. Imaging*, 1996. 21. P. 202-206.
15. Moore P., Beghelli S., Zamboni G. Genetic abnormalitic in pancreatic cancer. *Cancer Research*, 2003, v 2:7).
16. Ramacciato G1, Mercantini P, Petruccianni N. et al. Pancreatic carcinoma presenting with invasion of the vena porta or the superior mesenteric vein: our experience and review of the literature. *Minerva Chir*. 2010. – P.:587-99
17. Results of vascular resection during pancreatotomy from two european centers: an analysis of survival and disease – free survival explicative factors/ M. Adham, D. F. Mirza, F. Chapuis et al. // *H. P. B.* – 2006. – Vol. 8. – P. 465 – 473.
18. Taylor W. R, Stark G. R. Regulation of the G2/M transition by p53. *Oncogene* 2001; 20: 1803-15.
19. Trang Z. H., Zou S. Q., Hao Y. H. et al. The relationship between loss expression of DPC4/Smad4 gene and carcinogenesis of pancreatobiliary carcinoma. *HPBD Int* 2002; 1: 624-9.
20. Ueki T., Toyota M., Sohn T., et al. Hypermethylation of Multiple Genes in pancreatic adenocarcinoma// *Cancer Research*, 2000. V. 60. P. 1835-1839
21. Varadhachary G.R., Tamm E.P. et al. Borderline resectable pancreatic cancer. *Gastroenterol* 2005; 8: 377–384

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРИОАБЛЯЦИИ В
ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИНВАЗИЕЙ В
МАГИСТРАЛЬНЫЕ СОСУДЫ**

Хомяк А. И., Дронов А.И.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Хирургическое лечение рака поджелудочной железы является чрезвычайно актуальной проблемой современной хирургической панкреатологии. В основу данной работы положен анализ результатов обследования и лечения больных на злокачественные опухоли поджелудочной железы с инвазией в магистральные сосуды за период с 2004 по 2014 годы. Критериями включения в исследование были больные на злокачественные опухоли ПЖ с инвазией в магистральные сосуды, которые диагностированы инструментальными и морфологическими методами обследования. В исследование включены 22 пациента, которым было выполнено резекцию поджелудочной железы с криодеструкцией резидуальной опухоли на сосуде. Во всех 22 случаях исследования было диагностировано протоковую аденокарциному поджелудочной железы, которая представлена различной степенью дифференцирования. Применение криоабляции позволило достичь, 1-, 3- и 5- летней актуальной выживаемости соответственно 73%, 41% и 18%, медиана – 26 мес. В послеоперационном периоде умерло – 2 (9,1%) больных. На первом году жизни после оперативного лечения умерло 6 больных; к третьему году еще 4 больных, 3 продолжают жить (17 мес, 16, 17), в период между 3 и 5 годом умерло 4 пациента, 1 продолжает жить; 5-летний период прожили 4 больных, среди которых один пациент жив (106 мес). При изучении качества жизни пациентов через 6 мес после операции 6 (27%) оценили свое состояние на 100% по индексу Карновского, то есть не имели жалоб и симптомов, 7 (32%) больных на 80-90%, 4 на 70%, 5 больных (22%) на 30%.

Криоабляция стенки сосуда позволяет снизить число послеоперационных осложнений, расширить показания к применению резекционных методик, что приводит к улучшению показателей выживаемости больных (1-, 3- и 5- летняя актуальная выживаемость: 73%, 41% и 18%).

Ключевые слова: опухоли поджелудочной железы, криоабляция, инвазия опухоли в магистральные сосуды.

**CRYOABLATION USAGE IN
SURGICAL TREATMENT OF PANCREATIC
TUMORS WITH INVASION
OF MAJOR VESSELS**

A. Khomiak, O. Dronov

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Surgical treatment of pancreatic cancer is one of the most challenging problems in modern pancreatology. This work is based on the analysis of the results of examination and treatment of patients with malignant tumors of the pancreas with invasion of the major vessels for the period from 2004 to 2014. The criteria for inclusion in the study were patients with malignant tumors of the pancreas with invasion of the major vessels that are diagnosed via instrumental and morphological methods. The study includes 22 patients who underwent resection of the pancreatic cancer with cryodestruction of the residual tumor on the vessel. In all 22 cases ductal adenocarcinoma of the pancreas was diagnosed, which was represented by different degrees of differentiation. Application of cryoablation made it possible to achieve, 1-, 3- and 5-year survival rates respectively 73%, 41% and 18%, median – 26 months. In the postoperative period 2 (9.1%) patients died. In the first year of life after surgical treatment 6 patients died; the third year – 4 patients, 3 continue to live (17, 16, 17 months), in the period between 3 and 5 years 4 patients died, one lives; 4 patients survived for 5-year period, including one patient alive (106 months). In the study of quality of life at 6 months after surgery, 6 (27%) patients rated their condition as 100% of the Karnovskiy index, which means no complaints and symptoms, 7 (32%) patients as 80-90%, 4 as 70% and 5 patients (22%) as 30%.

Cryoablation of the vessel's wall allows to reduce the number of postoperative complications, extends the indications for use of resection techniques, leading to improvement of survival rate of the patients (1-, 3- and 5-year survival rate: 73%, 41% and 18%).

Keywords: tumors of the pancreas, cryoablation, tumor's invasion in major vessels.

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.-018.73-07-08-092

РОЛЬ СООТНОШЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ CD8+: CD3+ В ЛИМФОЦИТАРНЫХ ИНФИЛЬТРАТАХ КОЖИ ПРИ ГРИБОВИДНОМ МИКОЗЕ

Хамаде Луай Мустафа

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Гистологический диагноз грибвидного микоза (ГМ) сложен, особенно на этапе ранних клинических кожных проявлений болезни, когда изменения могут быть интерпретированы как банальный воспалительный процесс. Гистопатология грибвидного микоза характеризуется формированием в верхних отделах дермы лимфоцитарных инфильтратов как результат клональной пролиферации опухолевых эпидермотропных CD4+ лимфоцитов с небольшой примесью CD8+ клеток. Подавляющее преобладание в инфильтрате CD4+ лимфоцитов и увеличение соотношения CD4+: CD8+ является основным критерием в диагностике грибвидного микоза. Однако, гистиоциты, участвующие в формировании инфильтрата воспаления, также имеют CD4 позитивную окрашенность, что суммарно с CD4+ лимфоцитами представляется как весомый признак грибвидного микоза.

Ключевые слова: CD3+, CD8+, лимфоциты, грибвидный микоз.

Вступление. Грибовидный микоз (ГМ) является наиболее распространенной формой первичных кожных Т-клеточных лимфом [1]. Клинически болезнь характеризуется медленным прогрессирующим течением с тремя последующими морфологическими кожными проявлениями, характеризующимися эритематозными пятнами, бляшками и узлами. Гистологически, для грибвидного микоза характерно формирование субэпидермальных лимфоцитарных инфильтратов, ассоциированных с выраженным эпидермотропизмом [2].

Определенные трудности гистологического диагноза ГМ возникают при раннем развитии заболевания, когда не удается четко дифференцированно разграничить гистологические изменения свойственные ГМ с изменениями характерными кожному воспалительному процессу иного происхождения. Известно, что лимфоцитарные инфильтраты при грибвидном микозе преобладающе состоят из CD3+ и CD4+ Т лимфоцитов, с минимальной численностью CD8+ Т-клеток, что является важным критерием в дифференциальной диагностике грибвидного микоза и воспаления [3]. Однако экспрессия CD4+ антигенного маркера также может быть характерна и для клеток гистиоцитарного ряда (макрофагов, дендритных клеток эпидермиса и дермы), накопление которых в условиях воспаления может восприниматься как инфильтрат с преобладающим содержанием CD4+лимфоцитов, что ошибочно трактуется патогистологами, как признак грибвидного микоза [4].

Цель исследования: определение возможности использования оценки соотношения маркеров дифференцировки CD8+: CD3+клеток лимфоцитарного инфильтра-

та в качестве дифференциальной диагностики грибвидного микоза на ранних стадиях заболевания.

Объект и методы исследования. Материал для исследования – биоптаты кожи, взятые у 5 больных с грибвидным микозом, которые наблюдались на кафедре дерматологии и венерологии НМУ имени А.А.Богомольца. Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и давал информированное согласие на участие в исследовании. Гистологическое обзорное исследование осуществляли по общепринятой методике окрашивания гематоксилин- эозином с целью выявления общей гистологической картины. Иммуногистохимические реакции (ИГХР) проводили по стандартизованной методике [5] с использованием серийных парафиновых срезов толщиной 3-5 мкм, помещенных на адгезивные стекла, покрытые поли L-лизином («Menzel-Glaser», Германия) и реактивов компании DAKO. Иммуногистохимическая панель включала в себя следующие антитела: CD3 (Clone 4B12), CD8 (Clone C8/144B) (Dako Cytomation). Для визуализации использовалась проявочная система визуализации EnVision™ FLEX+, Mouse, High pH (Link), Code K8012 на автостейнере фирмы DAKO. В месте локализации антигена визуализировался продукт реакции коричневого цвета. Морфометрическое исследование включало подсчет CD3+ и CD8+ позитивно окрашенных клеток в 5 полях зрения при увеличении 200 с последующим расчетом соотношения маркеров дифференцировки CD8+: CD3+. Полученные данные пересчитывали на 1 мм² среза дермального компонента и 2 мм длины эпидермиса. Просмотр и цифровые фотографии микропрепаратов осуществляли циф-

ровой камерой OLYMPUS C 5050Z, установленной на микроскопе «Olympus CX-41».

Результаты и обсуждения.

В коже больных с бляшечной формой грибовидного микоза наблюдалось умеренное утолщение эпидермиса за счет пролиферации клеток мальпигиевого слоя, местами незначительный спонгиоз, акантоз и умеренный гиперкератоз. Отмечен эпидермотропизм лимфоидных клеток с диффузным распределением в эпидермисе, однако без тенденции к формированию эпидермальных абсцессов Потрие. Дермальные клеточные инфильтраты, которые при гистологической оценке были классифицированы как типичные и имели характерные гистологические особенности грибовидного микоза: полосовидные, высокой плотности субэпидермальные лимфоидноклеточные инфильтраты, наличие клеток с церебриформной морфологией ядра (клетки Сезари). Гистологическое исследование клеточного состава сформированных субэпидермальных инфильтратов с использованием моноклональных антител (CD3, CD8) выявило, что наибольшая численная плотность была характерна для CD3+ Т-лимфоцитов (рис. 1).

Количественный подсчет CD8 и CD3 позитивных клеток показал, что среднее значение соотношения маркеров дифференцировки CD8+: CD3+ в эпидермальном компоненте было равно 1:5 (Рис 1). В дермальных инфильтратах больных ГМ это соотношение было на уровне 1:3 (Рис 2).

Гистологически, грибовидный микоз может имитировать воспалительный процесс, характерный для многих дерматозов, так что гистологическое подтверждение заболевания затруднено. Наиболее важной морфологической особенностью для диагностики ГМ является присутствие атипичных лимфоцитов с церебриформным ядром [5]. Тем не менее, диагностическое значение лимфоцитарной атипичности, остается спорным [7].

Иммуногистохимия, является дополнительным инструментом в диагностике грибовидного микоза. Лимфоциты дермальных инфильтратов при микозе являются зрелыми CD4+ Т-лимфоцитами. Таким образом, можно было бы полагать, что при иммуногистохимической маркировке в клеточных инфильтратах опухолевого генеза при грибовидном микозе численно доминирует CD3+ CD4+ Т-лимфоцитарная популяция при низкой численности CD8+ Т-лимфоцитов. Высокий коэффициент в соотношении CD4:CD8 позитивных клеток в лимфоцитарных инфильтратах считается наиболее важным критерием при постановке гистологического диагноза грибовидный микоз [8, 9].

Однако имеющиеся данные относительно диагностической ценности соотношения CD4+: CD8+ для грибовидного микоза не всегда убедительны. Например, процент содержания в клеточных инфильтратах CD8+ Т-клеток существенно не различается в случаях грибовидного микоза и воспаления [12]. Преобладающее содержание в дермальных инфильтратах CD4+ клеток не может быть решающим в разграничении ГМ и воспаления, поскольку при воспалении наблюдается накопление клеток гистиоцитарного ряда, которые также несут на своей поверхности

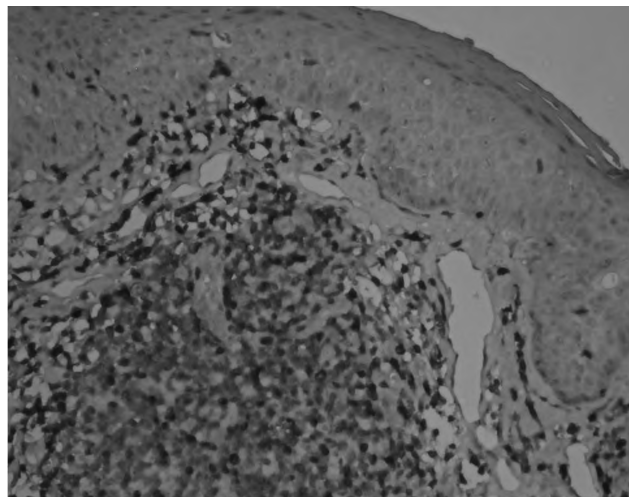


Рис. 1. Грибовидный микоз. CD3+ лимфоцитарный состав клеточного инфильтрата эпидермального и дермального компонента пораженной кожи. X 200.

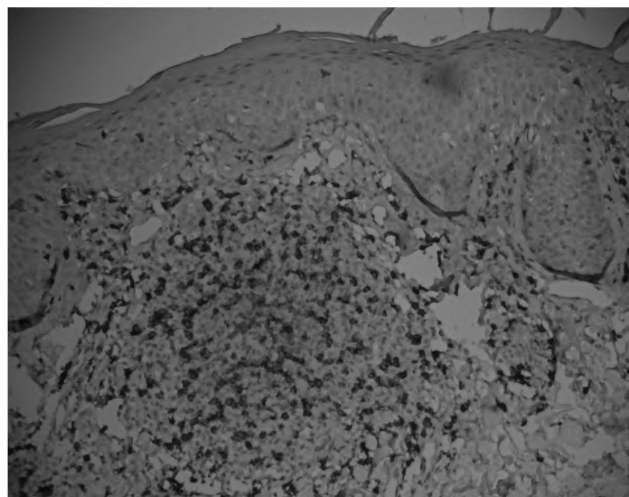


Рис. 2. Грибовидный микоз. CD8+ лимфоцитарный состав клеточного инфильтрата эпидермального и дермального компонента пораженной кожи. X200

CD4+ антигенный маркер. Более достоверным критерием может быть соотношение CD8+: CD3+, в котором исключается погрешность связанная с численностью CD4+ клеток гистиоцитарного происхождения, при оценке общего содержания CD3 позитивных лимфоцитов.

Значение высокого содержания CD8+ Т-клеточного компонента в патогенезе грибовидного микоза остается до сих пор неясным. Большая численность CD8+ Т-клеток в пределах инфильтрата при грибовидном микозе может быть маркером микоза раннего периода развития [15]. Тем не менее, это предположение остается спорным [16]. Было предположено, что грибовидный микоз с большим содержанием в инфильтратах CD8+ Т-клеток может иметь лучший прогноз [17]. Действительно, CD8+ Т-клетки в микозных инфильтратах могут проявлять цитотоксические свойства, направленные на опухолевые клетки [18].

Выводы. Наличие низкого уровня CD8/CD3 клеточных соотношений в эпидермальном компоненте и

лимфоцитарном інfiltrаті дерми підтримує предположення о грибовидному мікозі і може бути використано в діагностиці, оскільки виключає значення CD4+гистиоцитарного клітинного компонента в рутинній оцінці співвідношень CD4+: CD8+ применительно к грибовидному мікозу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jaffe E.S. *Peripheral T-cell and NK-cell lymphomas in the WHO classification: pearls and pitfalls* / Jaffe E.S., Nicolae A., Pittaluga S. // *Modern Pathology*. – 2013. – Vol. 26. – P.71-87.
2. Kim E.J. *Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma* / Kim E.J., Hess S., Richardson S.K., Newton S., Showe L.C., Benoit B.M. // *J Clin Invest* – 2005. – Vol. 115. – P.798–812.
3. Massone C. *The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality* / Massone C., Crisman G., Kerl H. // *Br. J. Dermatol.* – 2008. – Vol.159. – P.881–886.
4. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N., et al. *Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)* / Olsen

E., Vonderheid E., Pimpinelli N. // *Blood* – 2007. – Vol. 110. – P.1713–1722.

5. Вавилов А.М. *Иммунологические исследования Т-лимфоцитов в коже* / А.М. Вавилов, В.А.Самсонов, Л.Е.Димант и др. // *Вестн. дерматол.* – 2000. – №4. – С.4-5.

6. Santucci M. *Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides: an EORTC cutaneous lymphoma study group investigation*. European Organization for Research and Treatment of Cancer / Santucci M., Biggeri A., Feller A.C., Massi D., Burg G. // *Am J Surg Pathol* – 2000. – Vol. 24. – P.40–50.

7. Izban K.F. *Immunohistochemical analysis of mycosis fungoides on paraffin-embedded tissue sections* / Izban K.F., Hsi E.D., Alkan S. // *Mod Pathol* – 1998. – Vol. 11. – P.978–82.

8. Nuckols J.D. *Quantitation of intraepidermal T-cell subsets in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue helps in the diagnosis of mycosis fungoides* / Nuckols J.D., Shea C.R., Horenstein M.G., Burchette J.L., Prieto V.G. // *J Cutan Pathol* – 1999. – Vol. 26. – P.169–75.

9. Whittam L.R. *CD8-positive juvenile onset mycosis fungoides: an immunohistochemical and enotypic analysis of six cases* / Whittam L.R., Calonje E., Orchard G., Fraser-Andrews E.A., Woolford A., Russell-Jones R. // *Br J Dermatol* – 2000. – Vol. 143. – P.1199–204.

10. Hoppe R.T. *CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides* / Hoppe R.T., Medeiros L.J., Warnke R.A., Wood G.S. // *J Am Acad Dermatol* – 1995. – Vol. 32. – P.448–53.

РОЛЬ СПІВВІДНОШЕННЯ КЛІТИННИХ МАРКЕРІВ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ CD8+ : CD3+ В ЛІМФОЦИТАРНИХ ІНФІЛЬТРАТАХ ШКІРИ ПРИ ГРИБОПОДІБНОМУ МІКОЗІ

Хамаде Луай Мустафа

Національний медичний університет
імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Гістологічний діагноз грибовидного мікозу складний, особливо на етапі ранніх клінічних проявів хвороби, коли зміни можуть бути інтерпретовані як банальний запальний процес. Гістопатологія грибовидного мікозу характеризується формуванням у верхніх відділах дерми лімфоцитарних інfiltrатів як результат клональної проліферації пухлинних епідермотропних CD4+ лімфоцитів з невеликою кількістю CD8+ клітин. Переважання в інfiltrаті CD4+ лімфоцитів і збільшення співвідношення CD4+: CD8+ є основним критерієм в діагностиці грибовидного мікозу. Однак, гістіоцити, які беруть участь у формуванні інfiltrату запалення, також мають CD4 позитивний маркер, що сумарно з CD4+ лімфоцитами представляється як вагома ознака грибовидного мікозу. Метою даного дослідження було визначення можливості використання в диференціальній діагностиці грибовидного мікозу показника клітинних співвідношень CD8+: CD3+, який виключає гістіоцитарний компонент. Кількісні співвідношення CD8+: CD3+ клітин визначалися окремо в епідермальному та дермальному компоненті біоптатів шкіри 5 хворих грибовидним мікозом на ранніх стадіях захворювання. Отримані дані оцінки співвідношення маркерів диференціювання CD8+: CD3+ можуть бути використані в диференціальній діагностиці грибовидного мікозу і дерматозів запального генезу.

Ключові слова: CD3+, CD8+, лімфоцити, грибовидний мікоз.

THE ROLE OF THE CD8+:CD3+ RATIO OF CELL DIFFERENTIATION MARKERS IN LYMPHOCYTIC INFILTRATES OF THE SKIN WITH MYCOSIS FUNGOIDES

Hamade Luay Mustafa

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Histological diagnosis of mycosis fungoides is complicated, particularly during the early clinical manifestations of skin disease where changes can be interpreted as a banal inflammation. Histopathology of mycosis fungoides is characterized by the formation in the upper dermal of lymphocytic infiltrates as a result of clonal proliferation of tumor epidermotropic CD4+ lymphocytes with a small percentage of CD8+ cells. The vast predominance of CD4+ lymphocytes in skin infiltrate and an increase the ratio of CD4+:CD8+ is the main criterion of mycosis fungoides diagnosis. However, histiocytes, involved in the formation of inflammatory infiltrate, also have CD4 positivity the same as CD4+ lymphocytes, which were presented as a significant sign of mycosis fungoides. Therefore, the aim of this study was to determine whether the CD8+:CD3+ ratio could be a marker for the diagnosis of mycosis fungoides, which excludes histiocytic component. Quantitative CD8+:CD3+ ratios were determined separately in the epidermal and dermal component of the skin biopsies of 5 patients with mycosis fungoides in the early stages of the disease. As the result we can estimate that CD8+:CD3+ ratio can be used in the differential diagnosis of mycosis fungoides and inflammatory dermatoses.

Key words: CD3+, CD8+, Lymphocytes, Mycosis fungoides.

ФАРМАКОЛОГІЧНА НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ

Фіцнер О. А., Хайтович М. В.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Діабетична нейропатія (ДН), яка зустрічається більш ніж у половини хворих на ЦД, часто є причиною ускладнень та смертності при ЦД. Нейропатії зумовлюють розвиток когнітивних порушень. Так, клінічні дослідження показали, що увага, пам'ять, швидкість засвоєння інформації та здатність до навчання значно погіршуються при ЦД 1 типу. Основним патофізіологічним чинником розвитку ДН вважається гіперглікемія що призводить до порушення функціонування поліолового шляху обміну глюкози, накопичення кінцевих продуктів глікозилювання та мітоген-активованої протеїнкінази, а також зміни активності циклооксигенази-2, Na^+K^+ - АТФази, протеїнкінази С. Посилене окислення глюкози викликає накопичення активних форм кисню (АФК). Розвиток діабетичної нейропатії також пов'язаний із активацією прозапальних цитокінів, до яких належать інтерлейкін 1- β (IL- β), інтерлейкін 6 (IL-6) та фактор некрозу пухлин (TNF α). Зазначені патохімічні процеси негативно впливають на стан нейронів, спричинюючи їхню дегенерацію, сегментарну демієлінізацію та порушення проведення нервових імпульсів. Останні дослідження вказують, що оксидативний стрес відіграють ключову роль в апоптозі нейронів при ЦД 1 типу. Існуючі принципи лікування ДН дозволили знизити її частоту, покращити якість життя хворих, але не вирішили проблему в цілому. Активно вивчається фармакологічні властивості різноманітних антиоксидантних сполук природнього та синтетичного походження (мелатоніну, N-ацетилцистеїну, альфа-ліпоєвої кислоти, біофлаваноїдів, вітамінів) як у лікуванні так і попередженні розвитку ДН. Вказується на перспективи комплексного антиоксидантного лікування проявів ускладнень ЦД, зокрема ДН. Одним із напрямів нейропротекції може бути індукція цитопротективної аутофагії.

Ключові слова: оксидативний стрес, апоптоз, аутофагія, антиоксиданти.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є актуальною медико-соціальною проблемою сучасності, яка за поширеністю має всі риси епідемії. За даними ВООЗ та Міжнародної Діабетичної Федерації чисельність хворих на ЦД в світі на 2014 рік становила 382 мільйони населення, з них 10-15% припадає на ЦД 1 типу. Прогнозується що до 2035 року ця цифра підвищиться до 592 мільйонів [25]. В Україні, станом на 2013 рік було зафіксовано 1380047 хворих на ЦД [9].

В дитячому та підлітковому віці, в основному, розвивається ЦД I типу, який виникає внаслідок абсолютної інсулінової недостатності. Найчастіше, захворюваність на ЦД I типу спостерігається у віковій групі до 15 років – 20-50% загального числа пацієнтів з ЦД I типу. Щорічний приріст в Україні показників поширеності ЦД I типу серед дітей становить 3,4% [7].

Діабетична нейропатія (ДН), яка зустрічається більш ніж у половини хворих на ЦД, часто є причиною ускладнень та смертності при ЦД [18]. Залежно від того, які відділи нервової системи задіяні у патологічному процесі, виділяють наступні форми ДН: центральна, периферична, проксимальна та осередкова [18]. Діабетична енцефалопатія належить до центральної форми нейропатії при ЦД. До діабетичних енцефалопатій відносяться гострі порушення функцій ЦНС, які виникають при

інсультах у хворих на ЦД, а також набряк головного мозку, що розвивається при кетоацидозі та гіперглікемії [2].

Нейропатії зумовлюють розвиток когнітивних порушень. Так, клінічні дослідження показали, що увага, пам'ять, швидкість засвоєння інформації та здатність до навчання значно погіршуються при ЦД I типу [40].

Когнітивна дисфункція (особливо якщо вона досягає стадії деменції) призводить до соціальної дезадаптації та погіршення якості життя пацієнтів. Когнітивні порушення знижують здатність хворих на ЦД контролювати рівень гіперглікемії та збільшують ризик розвитку ускладнень, що призводить до інвалідизації та загрозливих для життя станів [2].

Рання діагностика когнітивних порушень дозволяє вчасно призначити адекватне лікування що може призвести до зниження темпів прогресування ДН. Крім того, це дає можливість планувати свої дії хворому та його родині [3].

Мета роботи – вивчити напрямки фармакологічної нейропротекції при ЦД I типу за даними аналізу вітчизняної та зарубіжної літератури.

Матеріали. Бази даних PubMed (19 статей), BioMed (11 статей), Google Scholar (8 статей) та ін.

Патогенез діабетичної нейропатії

Існують різні гіпотези, що пояснюють механізм розвитку ДН, проте дане питання залишається до кінця не

вивченим [28]. Основним патофізіологічним чинником вважається гіперглікемія. Вирішальна роль у розвитку та прогресуванні ДН належить порушенням функціонування поліолового шляху обміну глюкози, накопиченню кінцевих продуктів глікозилювання та мітоген-активованої протеїнкінази, а також змінам активності циклооксигенази-2, Na^+K^+ -АТФази, протеїнкінази С [30].

Активация поліолового шляху утилізації глюкози призводить до утворення осмотично-активної сполуки сорбітолу, який не дифундує через цитоплазматичну мембрану, а накопичується всередині клітини і викликає осмотичний стрес [47]. Окрім того, сорбітом інгібує натрійзалежне поглинання нервовою тканиною міоїнозитулу – речовини, що входить до складу мієліну і, до того ж, є модулятором активності Na^+K^+ -АТФази, важливого регулятора енергетичного обміну клітини.

Внаслідок гіперглікемії та окиснення глюкози посилюється експресія НАДФН(NADPH)-оксидази та ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) відбувається продукція і накопичення активних форм кисню (АФК): супероксиданіону ($\text{O}_2^{\cdot-}$), синглетного кисню ($^1\text{O}_2$), пероксиду водню (H_2O_2), пергідроксильного радикалу (HO_2^{\cdot}), оксиду нітрогену (NO), [7,28]. Надлишок супероксиду взаємодіє з оксидом азоту зменшуючи його кількість та синтезуючи АФК: пероксинітрит (ONOO^-), гідроксильний радикал ($\text{HO}\cdot$) [28, 29].

Кінцеві продукти посиленого глікозилювання, зв'язуючись із специфічними рецепторами нейронів, викликають оксидативний стрес і сприяють накопиченню нуклеарного фактора – κB (NF- κB) [5,14]. Дані багатьох досліджень дозволяють зробити висновок, що речовини, здатні змінювати рівень NF- κB , також сприяють збільшенню концентрації АФК, а захисна реакція організму у вигляді підвищеної експресії антиоксидантних білків може, у свою чергу, призводити до пригнічення активації NF- κB [30].

Зазначені патохімічні процеси негативно впливають на стан нейронів, спричинюючи їхню дегенерацію, сегментарну демієлінізацію та порушення проведення нервових імпульсів [30,47].

Підвищений рівень глюкози також сприяє синтезу ендогенної протеїнкінази С (PKC) (рисунок) [28]. Активация PKC збільшує концентрацію фолфоліпази А2, продукцію арахідонової кислоти, простагландину E_2 що призводить до пригнічення активності Na^+K^+ -АТФази. Судинна протеїнкіназа регулює проникність, скорочувальну здатність, диференціацію та проліферацію клітин. Надлишок протеїнкінази С викликає ішемію периферичних нервових волокон за рахунок збільшення проникності судин та потовщення базальної мембрани, що зумовлює розвиток нейропатії [22].

Розвиток ДН також пов'язаний із активацією прозапальних цитокінів, до яких належать інтерлейкін 1- β (IL- β), інтерлейкін 6 (IL-6) та фактор некрозу пухлин (TNF α) [29].

Роль апоптозу в патогенезі діабетичної нейропатії

Встановлено, що регуляція апоптозу лежить в основі аутоімунних захворювань, зокрема ЦД 1 типу.

На рис. 1 зображено основні патогенетичні ланки ДН. Гіперглікемія ініціює вироблення мітохондріями АФК, що призводить до функціонування патологічних метаболіч-

них шляхів: поліолового шляху утилізації глюкози; ізоформ протеїнкінази С (PKC); збільшеного утворення кінцевих продуктів посиленого глікозилювання (advanced glycation end products, AGE); гексозамінового патологічного шляху. Крім того, АФК ініціюють активацію транскрипційного фактора NF- κB та спеціалізованого білку (SP 1), що призводить до запалення нейронів і судинних порушень. Сигнальні шляхи, разом з порушенням функціонування мітохондрій, активують реакції апоптозу та енергетичне виснаження, що призводить до пошкодження нейронів та розвитку ДН. Полі-АДФ-рибоза-полімераза (PARP) ініціює виснаження NAD⁺/ATP, порушуючи функціонування нейронів внаслідок енергетичного дисбалансу.

Апоптоз – запрограмована загибель клітин, енергетично залежний, генетично контрольований процес, що запускається специфічними сигналами [13]. Він відіграє важливу роль в підтриманні гомеостазу, клітинного балансу в фізіологічних умовах. Апоптоз бере участь у видаленні надлишку клітин, особливо у нервовій та імунній системах [6].

Процес апоптозу умовно можна поділити на три стадії: ініціації (каскад протеїнкіназ), ефекторна фаза (активация каспаз та нуклеаз) та деградація [6]. Запуск програми, що приводить до загибелі клітини починається з прийому сигналу – попередника про загибель (TNF- α , Fas – ліганд, Fas/APO-1(CD95)) у вигляді інформації, що надходить до клітини зовні або виникає в самій клітині [42]. Сигнал приймається рецептором та підлягає аналізу. TNF- α та Fas – ліганд зв'язуються з клітинами на поверхні клітин TNFR1 та TNF-R2, а для Fas/APO-1(CD95) та запускається каскад біохімічних, енергетично залежних процесів, що спричиняють активацію інтрацелюлярних «доменив смерті» (DED, DED1, DED2, SAPK/JNK, катепсин D, протеази родини ICE/CED-3, протеїнові тирозинкінази), кінцевим етапом даного процесу може бути загибель клітини [6,26]. Подальша доля клітини буде залежати від співвідношення активаторів (Вак-білки) та інгібіторів (білки родини Вcl) апоптозу.

З'являється все більше доказів, які підтверджують що апоптоз тісно пов'язаний з гіперпродукцією АФК (оксидативним стресом) та бере участь в патофізіології онкологічних захворювань, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, ішемії головного мозку та серця [42]. Останні дослідження вказують, що оксидативний стрес відіграють ключову роль в апоптозі нейронів при ЦД 1 типу.

Експериментальні дослідження показали, що після 8 тижнів індукції ЦД у щурів спостерігається зменшення кількості нейронів гіпокампу на 27%, що пов'язують з активацією апоптозу [42]. Гіпокамп є частиною лімбічної системи головного мозку, яка бере участь в формуванні емоцій та консолідації пам'яті, особливо чутливий до змін в гомеостазі глюкози [16]. ЦД викликає апоптоз в гіпокампі через оксидативний стрес, порушення генів регуляції апоптозу, інгібування каспаз [42].

Доведено, що мітохондрії відіграють важливу роль в регуляції апоптозу. При порушенні функцій мітохондрій, основні фактори активації апоптозу (прокаспаз, цито-

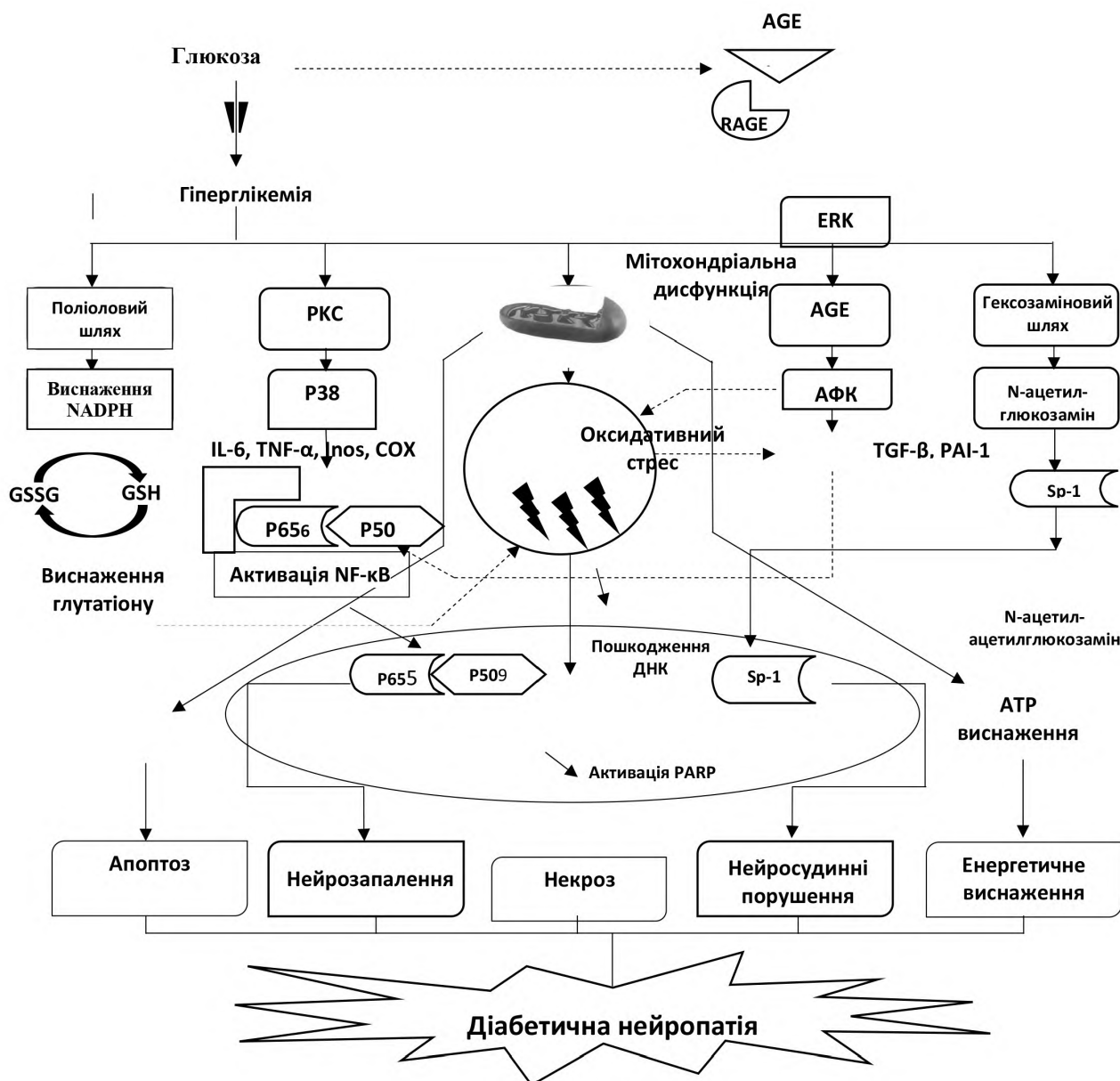


Рисунок 1. Патофізіологія діабетичної нейропатії. ERK: позаклітинна регулююча кінза; IL-6: інтерлейкін 6; iNOS: V=4CF815;I=0• - NO - A8=B070•; COX-2: F8.;>:A835=070• -2; TGF-β: B@0=AD>@<CNG89• D0:B>@• @>ABC• - β; PAI-1: V=3VIVB>@• ?;07<V>=35=>3>• 0:B820B>@C• - I.

хром С, Smac/DIABLO, фактор індукції апоптозу (apoptosis-inducing factor), активуючий фактор апоптичної протеази (APAF-1)) проникають в цитозоль через пори мембрани мітохондрій, які утворюються в наслідок дії проапоптичних Bcl-2 білків [26,42]. Комплекс цитохрому С, APAF-1 та каспази -9 активує цикл каспаз, що веде до апоптичної загибелі клітин.

Аутофагія

Аутофагія є динамічним процесом, який відіграє важливу роль в регуляції клітинного гомеостазу шляхом переробки в лізосомах макромолекул (білків, вуглеводів, ліпідів) та дисфункціональних органел (наприклад, мітохондрій, рибосом, ендоплазматичного ретикулуму) [15].

Виділяють три основні типи аутофагій- мікро-, макро-, шаперон- залежна аутофагія [24]. При мікроаутофагіях

макромолекули та залишки клітинних мембран потрапляють в лізосому шляхом вигинання її мембрани. Другий тип аутофагій пов'язаний з утворенням мембранної структури – аутофагосоми навколо тієї частини клітини, яку передбачається знищити. Третій тип – шаперон- залежна аутофагія, не потребує формування везикул та реорганізації лізосом. Даний процес відбувається за участі цитоплазматичних білків-шаперонів родини hsp-70 (heat shock protein 70), та LAMP-2 (lysosome-associated membrane protein type 2A) [4].

Також аутофагія розглядається як процес, який підтримує функціонування мітохондрій та запобігає накопиченню білкових агрегатів [15].

Активно вивчається роль аутофагії в патофізіології ІД та його ускладнень. Хронічна гіперглікемія негативно

впливає на клітинну регуляцію процесу аутофагії, що приводить до розвитку ускладнень. Встановлено, що нестача інсуліну викликає посилений аутофагоцитоз нейронів гіпокампу. При експериментальному ЦД 1 типу у щурів спостерігається активація аутофагії спинномозгових гангліїв [44]. Існує думка, що посилення процесу аутофагії в нервових клітинах при ЦД допомагає зменшити біоенергетичний дефіцит, реакції некрозу та апоптозу.

Лікування діабетичної нейропатії

Основними принципами лікування діабетичної нейропатії є [8]:

- досягнення показників глікемії, максимально наближених до нормоглікемії;
- патогенетичне лікування, засноване на сучасних уявленнях про механізм формування діабетичної нейропатії;
- симптоматична терапія;
- профілактика пізніх ускладнень та виключення чинників їх розвитку.

Основною метою лікування діабетичної нейропатії вважається покращення якості життя, нормалізація клінічних показників та сповільнення прогресування захворювання.

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної медичної допомоги хворим на ЦД, наказом МОЗ України від 22.05.2009 № 356 лікування ДН включає:

- Компенсація ЦД (HbA_{1c} < 7,0%) (клас I, рівень доказовості A).
- Сірковмісні препарати: альфа-ліпоєва (тіоктова) кислота, унітіол, тіосульфат натрію (клас ІІА, рівень доказовості B).
- Комплекс вітамінів групи B (клас ІІА, рівень доказовості B).
- Симптоматична терапія больового синдрому і судом (габапентин, нестероїдні протизапальні препарати, анальгетики, трициклічні антидепресанти, протисудомні тощо) (клас ІІА, рівень доказовості B).
- Судинорозширювальні засоби (клас ІІВ, рівень доказовості C).
- Фізіотерапевтичне лікування.
- Лікувальна фізкультура.

Останні дослідження доводять, що основою патогенетичної терапії ДН є антиоксиданти (АО), вони зменшують оксидативний стрес, що забезпечує профілактику та лікування пізніх ускладнень ЦД. Основними механізмами дії сучасних АО є зменшення токсичного впливу вільних радикалів, шляхом запобігання утворення АФК, гальмування прооксидантних ферментів, нейтралізації радикалів [12]. Вплив АО на оксидативний стрес оцінюється за ферментативною активністю біомаркерів: каталази (CAT), супероксиддисмутази (SOD), глутатіонпероксидази (GPx), глутатіонредуктази (GRx) та реактивних сполук тіобарбітурової кислоти (TBARS) [45].

Особлива увага приділяється антиоксидантним властивостям альфа-ліпоєвої кислоти [10,12,49], біофлавоноїдів [11,31,36], убіхінону [43], коензиму Q10 [17,19], вітамінів (A, C, E) [45,48], мелатоніну [27,37].

В досліджах на щурах з різною резистентністю до гіпоксії показано, що природні АО (α -токоферол, аскорбінова кислота) виявляють стимулюючу дію на механізми швидкої адаптації до гіпоксії. Захисна дія проявляється в більш швидкій ліквідації постгіпоксичних порушень у періоді відновлення. Підвищена стійкість до гіпоксії під впливом АО пов'язана із зниженням ступеня пошкодження мітохондрій та прискоренням мітохондріального енергетичного обміну [1].

Альфа-ліпоєва кислота – єдиний АО розчинений у воді та жирах. Вона синтезується в рослинних і тваринних тканинах у вигляді дегідроліпоєвої кислоти. Використовується при нейропатії, ретинопатії, серцево-судинних захворюваннях [10]. Доведено, що α -ліпоєва кислота здатна пригнічувати вільні радикали, а також бере участь в регенерації вітамінів E та C, є кофактором великої кількості мітохондріальних ферментів [12]. Використання α -ліпоєвої кислоти сприяє збільшенню відновленого глутатіону, важливого ендogenous АО [49]. В експериментальних дослідженнях було вивчено, що α -ліпоєва кислота зменшує пероксидне окиснення ліпідів та оксидативний стрес, покращує передачу імпульсу нервовими закінченнями, захищає периферичні нерви від ішемії, стимулює фактор росту нервів та сприяє регенерації нервових волокон в діабетичних щурах [10,12]. Доведено, що ALA600SOD (пероральний препарат α -ліпоєвої кислоти та супероксиддисмутази) сприяє поліпшенню симптомів та електрографічних показників у пацієнтів з ДН. Це сприяло затвердженню використання ALA (600 мг / добу) в Німеччині для лікування симптоматичної ДН [12].

В експерименті доведено нейропротективні властивості гідроксітірозолу при стрептозоциніндукованому ЦД. У даному дослідженні було взято три групи тварин (n=30). У дослідних тварин, які отримували 10 мг/кг гідроксітірозолу спостерігали зменшення оксидативно-нітратного стресу (38,5-52,4 % ПОЛ, 48,0 -51,0 % оксиду азоту) та медіаторів запалення головного мозку (18.6-40.6% простогландину E₂, 17,0-65,0% концентрації інтерлейкіну 1 α), зменшення загибелі клітин на 41% [34].

Широко досліджуються АО властивості біофлавоноїдів, зокрема вивчаються похідні флавоноїдів при ЦД 1 типу. Біофлавоноїди – група біологічно активних речовин поліфенольного характеру, які містяться у рослинній сировині у вигляді глікозидів [7]. Механізм дії флавоноїдів пов'язують із зниженням внутрішньоклітинного рівня вільних радикалів (HO \cdot , O₂ \cdot , NO), у результаті чого зменшується пошкодження білків, ліпідів, ДНК. Флавоноїди також впливають на роботу ферментних систем, блокуючи протеїназу C, циклооксигеназу, НАДФН-оксидазу, у результаті чого знижується продукція супероксид-аніону та підвищується активність ферментів АО захисту [11].

В експерименті доведено нейропротективні властивості рутину при ЦД 1 типу. У даному дослідженні було взято 3 групи тварин (n=30). У дослідних тварин, які отримували рутин у дозі 100 мг/кг, спостерігали підвищення синтезу мозкового нейротрофічного фактору (BDNF), нервового фактора росту (NGF) та глутатіону (GSH), галь-

мування апоптозу нейронів (збільшення білкової експресії Bcl-2 та, відповідно, зниження експресії Caspase-3 і Bax), тим самим попереджувався розвиток нейропатії при ЦД 1 типу [36].

Експериментальними дослідженнями підтверджено АО властивості гесперидину. Показано, що він знижує рівень оксидативного стресу та збільшує антиоксидантний захист за умов експериментального ЦД [31].

Останнім часом досліджуються АО властивості ресвератролу при серцево-судинних захворюваннях, ЦД, онкологічних захворюваннях. Ресвератрол (3,5,4-тригідрокситрансстильбен) – поліфенольна сполука, природний фітолексин, який міститься у червоному вині [7]. В експерименті було показано, що на фоні інтраперитонеального введення ресвератролу в дозі 10 мг/кг після індукції ЦД 1 типу, покращувалося функціонування нейронів та когнітивні функції за рахунок зменшення оксидативного стресу та запалення [39].

Доведено протективні властивості берберину. Через два тижні після індукції ЦД 1 типу тваринам було введено берберин в дозі 100 мг/кг. Введення препарату сприяло зменшенню маси тіла тварин та рівня глюкози в крові, глікозильованого гемоглобіну, тригліцеридів, загального холестерину, покращило пам'ять. Отримані дані дають можливість припустити, що берберин має сприятливу дію на прояви ДН завдяки покращенню функціонування мітохондрій та збільшення експресії мітоген-активованої РКС [32].

Результати декількох досліджень вказують на перспективи використання куркуміну при серцево-судинних захворюваннях, злоскісних пухлинах, ЦД, хворобі Альцгеймера. Куркумін – природна фенольна сполука, що входить до складу куркумі і володіє антиоксидантними, гіпоглікемічними, протизапальними, протипухлинними властивостями. Куркумін проявляє свою дію шляхом модуляції різних сигнальних молекул, зокрема факторів транскрипції, цитокінів, хемокінів, генів пухлинних супресорів, молекул адгезії мікроРНК [23].

У клінічних та експериментальних роботах доведено протекторні властивості екстракту гінґо. Так, у дослідженнях на 30 щурах, у групі з експериментальним ЦД 1 типу (n=10) введення екстракту гінґо протягом 12 тижнів сприяло поліпшенню пам'яті та навчання, що пов'язують зі збільшенням експресії нервового фактору росту (NGF) та зменшенням апоптозу нейронів гіпокампу [20]. Інше дослідження показало перспективи використання екстракту гінґо для лікування невропатичного болю при ЦД 1 типу [41].

Коензим Q10 (CoQ10) є відомим антиоксидантом, який володіє протизапальними та біоенергетичними властивостями, зменшує апоптоз нервових волокон. В експериментальних дослідженнях встановлено сприятливий вплив CoQ10 на прояви ДН у щурів [17].

У рандомізованому, подвійно-сліпому та плацебо-контрольованому дослідженні АО терапія убихіноном протягом 12 тижнів сприяла покращенню клінічних показників та нервової провідності у пацієнтів з ДН [43]. В іншому рандомізованому, подвійно-сліпому та плацебо-контрольованому дослідженні (n = 70), введення CoQ10 в

дозі 200 мг/добу протягом 12 тижнів не сприяло поліпшенню проявів ДН, порівняно з плацебо. Однак, спостерігалось зменшення інсулінорезистентності [19].

Існує багато наукових праць, які підтверджують важливе значення вітамінів у захисті клітини від вільнорадикального пошкодження. Вітаміни А, Е, С безпосередньо інактивують АФК. Вони також стимулюють імунну систему та запобігають індукованими АФК генетичним модифікаціям ДНК.

Вивчено АО властивості вітаміну Е (α -токоферолу). Він взаємодіє з гідроксильним радикалом, внаслідок чого утворюється фенольний радикал, який за допомогою аскорбату в присутності NAD (P) H – редуктази відновлюється до фенолу. Доведено, що вітамін Е полегшує симптоми ЦД та його ускладнень шляхом зменшення рівня оксидативного стресу [46]. У щурів, із стрептозоциніндукованим ЦД, вітамін Е зменшував невропатичний біль шляхом модуляції оксидативного стресу в спінальних гангліях [12].

Існує недостатньо доказів щодо ефективності впливу вітаміну С на прояви ДН, незважаючи на його здатність нормалізувати концентрацію сорбітолу та відновлювати глутатіон при ЦД.

Досліджено вплив комбінованої терапії (вітамін С, Е, α -ліпоева кислота) на рівень ліпідів, холестерину, жовчних кислот тканин головного мозку щурів з експериментальним ЦД 1 типу. Вітамін Е та α -ліпоеву кислоту вводили інтраперитонеально (50 мг/кг) чотири рази на тиждень, окремо вводили розчинений у воді вітамін С (50 мг/кг). Результат комбінованої терапії показав збільшення АО захисту головного мозку [12].

В клінічних умовах вивчено ефективність використання вітаміну Е та примули вечірньої. В дослідженні, яке тривало 1 рік, взяли участь 82 пацієнтів з ЦД 2 типу. Хворі отримували вітамін Е в дозі 400 мг та примулу 500-1000 мг/добу. Оцінку терапевтичного ефекту проводили після двох тижнів лікування, потім щомісяця, головним критерієм було зниження симптомів нейропатії. 70 пацієнтів (88%) повідомили про полегшення больового синдрому [48].

В діабетичних щурів, які отримували вітамін Е, екстракт виноградних кісточок, риб'ячий жир, відмічали зменшення кількості нейронів які містять маркери апоптозу [42].

Значну увагу приділяють дослідженню нейропротективних властивостей церебролізину. Церебролізін – нейропептидна, протизапальна суміш, отримана з тканин головного мозку свиней. Залежно від вмісту вільного азоту, препарат містить 25% низькомолекулярних пептидів (<10 10 KDA) та 75% вільних амінокислот [33]. Церебролізін також має відносно високі концентрації магнію, калію, фосфору, селену, та інших мікроелементів. Вперше церебролізін був використаний в 1973 році у пацієнтів з церебральним атеросклерозом. Було запропоновано використовувати церебролізін для лікування дегенеративних нервових розладів, органічних психічних розладів, розсіяного склерозу, ішемічної енцефалопатії, а також для лікування церебрального дитячого паралічу [21]. Проте, було встановлено що АО властивості церебролізину майже в 300 разів менші, порівняно з вітаміном Е. У дослідженні на 30 щурах, у групі з експериментальним ЦД 1 типу (n=8) введення церебролізину в дозі 5 мг/кг протягом 2 тижнів,

протидіяло розвитку ДН. Крім того, у тварин, які отримували церебролізин, спостерігали покращення пам'яті та уваги [33]. Інше експериментальне дослідження на 22 щурах з стрептозоциніндукованим ЦД (n=6), показало, що введення церебролізину протягом 4 тижнів сприяло зниженню рівня HbA1c та експресії Casp-3, при цьому зменшився рівень біомаркерів оксидативного стресу. Також було доведено здатність церебролізину зменшувати прояви церебральної ДН завдяки протизапальному, антиоксидантному, антиапоптичному ефекту [21].

В експерименті доведено антиоксидантні властивості мелатоніну – гормону епіфізу, який є регулятором сезонних та циркадних ритмів. Концентрація мелатоніну висока в нічний час та зменшується протягом дня [27]. На сьогодні, існують переконливі докази ефективності мелатоніну при лікуванні гіпоксії головного мозку в різних моделях тварин, за рахунок зменшення обсягу інфаркту, втрати нейронів. Препарат здатний зменшувати пероксидне окиснення ліпідів та білків, блокує деякі шляхи апоптозу, зменшує запалення [35]. В дослідженнях на тваринах, внутрішньочеревне введення мелатоніну діабетичним щурам в дозі 10 мг/кг протягом 6 тижнів сприяло збільшенню числа нервових волокон та запобігало розвитку ДН [37]. Дослідники звернули увагу на те, що синтез інсуліну теж має добовий характер, тому мелатонін здатний пригнічувати його секрецію, але також збільшує антиоксидантний захист β-клітин підшлункової залози [27].

Дослідження *in vivo* та *in vitro* показали позитивний вплив інгібіторів альдозоредуктази на прояви ДН. Дана група речовин здатна пригнічувати поліоловий шлях утилізації глюкози, зменшуючи токсичний вплив надлишку сорбітолу та фруктози на нервові закінчення [12]. Було вивчено антиоксидантні властивості фідарестату (Fidarestat), епалресту (Epalrestat), ранірестату (Ranirestat). Інгібітори альдозоредуктази також запобігають прогресуванню ДН, збільшують швидкість нервової передачі, полегшують невропатичний біль.

Антиоксидантними властивостями також володіють інгібітори AGEs: аспірин, бенфотіамін, аміногуанідин. Бенфотіамін (Benfotiamine) збільшує транскетолазну активність ферменту, який направляє AGEs в пентозофосфатний шлях, що сприяє зменшенню негативного впливу гіперглікемічного пошкодження. Він також пригнічує активність АДФ-N-ацетилглюкозаміну (UDP-GlcNAc), що індукує гексозаміновий шлях, який сприяє AGEs пошкодженню тканин [12]. У поєднанні з піридоксином та ціанкобаламіном, бенфотіамін підвищує поріг сприйняття вібрації, моторну функцію. Аміногуанідин взаємодіє з 3-дезоксиглюкозаноном, захоплюючи реактивні карбоніли та сприяючи зменшенню AGEs. Аспірин зменшує виробництво пентозидину, звільняючи від вільних радикалів та хелатних комплексів металів *in vitro*.

Значний інтерес становить дослідження ефективності застосування синтетичного АО N-ацетилцистеїну (NAC). Даний ЛЗ через зниження АФК, гальмує функціонування мітоген активованих білків, зменшує вироблення факторів транскрипції, знижує експресію генів, відповідальних за синтез NO-синтази в астроцитах. В експериментальних дослідженнях NAC підсилює нейрогенез

нервових стовбурових клітин та сприяє виживанню нейронів. Так, на фоні перорального введення NAC діабетичним щурам протягом 3 тижнів спостерігалось відновлення АО захисту, зменшення пероксидного окиснення ліпідів, покращення пам'яті [38].

Висновок.

Виходячи з наведених даних, гіперглікемія і, викликана нею, надлишкова генерація АФК, вносять значний вклад у розвиток цукрового діабету та його ускладнень. Діабетична нейропатія, яка зустрічається більш ніж у половини хворих на цукровий діабет, часто є причиною когнітивної дисфункції (у пацієнтів погіршується увага, пам'ять, швидкість засвоєння інформації та здатність до навчання) та смертності при цукровому діабеті. Згідно сучасним уявленням, вирішальну роль у розвитку та прогресуванні діабетичної нейропатії відіграють порушення функціонування поліолового шляху обміну глюкози, накопичення кінцевих продуктів глікозилювання мітоген-активованої протеїнази, а також зміни активності циклооксигенази-2, Na⁺K⁺-АТФази, протеїнази С.

В терапії діабетичної нейропатії найчастіше використовуються вітаміни – антиоксиданти, біофлавоноїди, ензиматичні кофактори. Перспективним є використання комплексної антиоксидантної терапії для лікування та попередження проявів ускладнень цукрового діабету, зокрема діабетичної нейропатії. Одним із напрямів нейропротекції може бути індукція цитопротективної аутофагії.

Конфлікту інтересів немає. Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бекетов А. І. Основи пошуку церебропротекторів / А. І. Бекетов, І. В. Полев, А. А. Бекетов. – Сімферополь: Сімферопільська міська друкарня, 2009. – 312 с. – (Сімферопільська міська друкарня).
2. Діабетическа энцефалопатия: патогенез, клинические проявления, подходы к терапии / [Р. Г. Есин, И. Х. Хайруллин, С. Т. Зянгирова и др.]. // Клиницист. – 2012. – №3. – С. 10–16.
3. Кальбус О. І. Структурно-морфологічні зміни головного мозку та формування когнітивних порушень у хворих на цукровий діабет 2-го типу / О. І. Кальбус. // Структурно-морфологічні зміни головного мозку та формування когнітивних порушень у хворих на цукровий діабет 2-го типу. – 2011. – №11. – С. 57–60.
4. Ковалева О. В. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? / О. В. Ковалева, М. С. Шитова, И. Б. Зборовская. // Клиническа онкогематология. – 2014. – №2. – С. 103–113.
5. Паньків В. І. Патогенетичне лікування діабетичної нейропатії: комплексний підхід [Електронний ресурс] / В. І. Паньків // Практикующому ендокринологу. – 2012. – Режим доступу до ресурсу: www.mif-ua.com/archive/article/34898.
6. Пекарева Е. В. Роль апоптоза в патогенезе сахарного диабета 1 типа / Е. В. Пекарева, Т. В. Никонова, О. М. Смирнова. // Сахарный диабет. Диагностика, контроль и лечение. – 2010. – №1. – С. 45–49.
7. Ситник І. М. Застосування антиоксидантів за цукрового діабету 1 типу / І. М. Ситник, М. В. Хайтович. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – №6. – С. 3–11.
8. Скрипник Н. В. Особливості патогенезу та лікування діабетичної нейропатії / Н. В. Скрипник. // Ендокринологія. – 2013. – №1. – С. 64–68.

9. Ткаченко В. І. Аналіз поширюваності та захворюваності на цукровий діабет і його ускладнення серед населення України та у Київській області за 2003-2013 роки / В. І. Ткаченко. // Ліки України. – 2014. – №4. – С. 55–59.
10. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes [Electronic resource] / L.Rochette, S. Ghibu, A. Muresan, A. Vergely // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2015. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406389>.
11. Antioxidant Capacities of Flavones and Benefits in Oxidative-Stress Related Diseases [Electronic resource] / M.Catarino, J. Alves-Silva, O. Pereira, O. Cardoso // *Curr Top Med Chem.* – 2014. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25496268>.
12. Antioxidant Strategies in the Management of Diabetic Neuropathy [Electronic resource] / B. O.Ayodeji, O. A. Ademola, E. Mukwevho, B. Masola // *BioMed Research International.* – 2015. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/515042/>.
13. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis [Electronic resource] / [S. Zhenyi, Y. Zuozhang, X. Yongqing et al.] // *Mol Cancer.* – 2015. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4343053/>
14. Asmat Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review / U. Asmat, K. Abad, K. Ismail. // *Saudi Pharmaceutical Journal.* – 2015. – P. 3–7.
15. Autophagy: The missing link in diabetic neuropathy? [Electronic resource] / V.Yerra, C. Gundu, P. Bachawal, A. Kumar // *Med Hypotheses.* – 2016. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26554509>.
16. Buzsöki G. Hippocampal sharp waveripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning [Electronic resource] / Gyurgy Buzsöki // *Hippocampus.* – 2015. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4648295/>.
17. Coenzyme Q10 prevents peripheral neuropathy and attenuates neuron loss in the db/db mouse, a type 2 diabetes model [Electronic resource] / Tie-Jun Sten Shi, Ming-Dong Zhang, Hugo Zeberg et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3545822/>.
18. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments [Electr. res.] / [T. M. Solomon, B. J. Andrew, D. J. Peter et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. – Mode of access: <http://care.diabetesjournals.org/content/33/10/2285>.
19. Effect of Coenzyme Q10 on Oxidative Stress, Glycemic Control and Inflammation in Diabetic Neuropathy: A Double Blind Randomized Clinical Trial [Electronic resource] / Akbari Fakhrabadi M, Zeinali Ghotrom A, Mozaffari-Khosravi H et al.] // *Int J Vitam Nutr Res.* – 2014. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26255546>.
20. Effects of extract of ginkgo biloba on learning and memory ability and NGF and NT-3 expression in diabetic rats [Electronic resource] / Zhao J, Jin KK, Wu L, Chen GR // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* – 2012. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23252308>.
21. Gehan S. Georgy. Cerebrolysin Ameliorates Cognitive Deficits in Type III Diabetic Rats [Electronic resource] / Gehan S. Georgy, Noha N., Hanaa A. // *Research Article.* – 2013. – Mode of access: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0064847>.
22. Gerald S. P. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. [Electronic resource] / P. Gerald S. G. King // *Circ Res.* – 2010. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
23. Ghosh S. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update [Electronic resource] / S. Ghosh, S. Banerjee, P. Sil // *Food Chem Toxicol.* – 2015. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066364>.
24. Glick D. Autophagy: cellular and molecular mechanisms [Electronic resource] / D. Glick, S. Barth, K. Kay // *J Pathol.* – 2010. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2990190/>.
25. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [Electronic resource] / [L. Guariguata, D. Whiting, I. Hambleton et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2014. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
26. Hippocampal Neuronal Apoptosis in Rat Offspring Due to Gestational Diabetes / [S. Ghafari, E. Asad, R. Shabani et al.]. // *205 Int. J. Morphol.* – 2016. – №34. – P. 205–210.
27. Javier Espino. Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders / Javier Espino, Josi A Pariente, Ana B Rodriguez. // *World J Diabetes.* – 2011. – №2. – P. 82–91
28. Kawano T. Mechanisms, Symptoms, Diagnosis, and Treatment [Electronic resource] / Takashi Kawano // *Intech open science, open minde.* – 2014. – Mode of access: <http://www.intechopen.com/books/peripheral-neuropathy/a-current-overview-of-diabetic-neuropathy-mechanisms-symptoms-diagnosis-and-treatment>.
29. Mechanisms and pharmacology of diabetic neuropathy-experimental and clinical studies / [Z. Magdalena, R. Evelina, P. Barbara et al.]. // *Pharmacological Reports.* – 2013. – №65. – P. 1601–1608.
30. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Futuristic Strategies Based on These Targets [Electronic resource] / [R. Sandireddy, A. Areti, P. Komirishetty et al.] // *International Journal of Endocrinology.* – 2014. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2014/674987/>.
31. Neuromodulatory effects of hesperidin in mitigating oxidative stress in streptozotocin induced diabetes [Electronic resource] / [M. Ashafaq, L. Varshney, M. Khan et al.] // *Biomed Res Int.* – 2014. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25050332>.
32. Neuroprotective effect of berberine is mediated by MAPK signaling pathway in experimental diabetic neuropathy in rats. [Electronic resource] / [J. Zhou, X. Du, M. Long et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2016. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26849937>.
33. Neuroprotective Effect of Cerebrolysin on Diabetic Neuropathy: A Study on Male Rats / Nasser Zangiabadi, Hossein Mohtashami, Mohammad Shabani, Mandana Jafari. // *Zangiabadi et al., J Diabetes Metab.* – 2014. – №5. – P. 1–7.
34. Neuroprotective Effect of Hydroxytyrosol In Experimental Diabetes Mellitus [Electronic resource] / [J. Reyes, B. Villanueva, J. Lypez-Villodres et al.] // *J Agric Food Chem.* – 2016. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27700078>.
35. Neuroprotective Effect of Melatonin: A Novel Therapy against Perinatal Hypoxia-Ischemia / Daniel Alonso-Alconada, Antonia Alvarez, Olatz Arteaga et al.]. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – №14. – P. 9379–9386.
36. Neuroprotective Effects of Rutin in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Retina [Electronic resource] / [M. Ola, M. Ahmed, R. Ahmad ma et al.] // *J Mol Neurosci.* – 2015. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25929832>.
37. Noha M. Afifi. Neuroprotective effect of melatonin in a rat model of streptozotocin-induced diabetic neuropathy: Light and electron microscopic study [Electronic resource] / Noha M. Afifi // *Egyptian journal of histology.* – 2013. – Mode of access: <http://journals.lww.com/ejhistology/>
38. Oral administration of N-acetylcysteine improves biochemical parameters in diabetic rats [Electronic resource] / Jamile Fabbrin Gonzalves, Cinthia Melazzo Mazzanti, Alexssandro Geferson Becker et al.]. – 2012. – Mode of access: <https://periodicos.ufsm.br/cienciaenatura/article>.
39. Resveratrol limits diabetes-associated cognitive decline in rats by preventing oxidative stress and inflammation and modulating hippocampal structural synaptic plasticity [Electronic resource] / [X. Tian, Y. Liu, G. Ren et al.] // *Brain Research.* – 2016. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27566063>.
40. Takahiko K. Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? [Electronic resource] / K. Takahiko, U. Toshitaka, H. Nigishi // *Journal of Diabetes Investigation.* – 2012. – Mode of access : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.20401124.2012.00234.x/full>
41. Taliyan R. Protective effect and potential mechanism of Ginkgo biloba extract EGb 761 on STZ-induced neuropathic pain in rats [Electronic resource] / Taliyan R, Sharma PL // *Phytother Res.* – 2012. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422566>.
42. The Effect of Diabetes Mellitus on Apoptosis in Hippocampus: Cellular and Molecular Aspects. [Electronic resource] / [A. Sadeghi, J. Hami, S. Razavi et al.] // *Int J Prev Med.* – 2016. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27076895>

43. The effect of ubiquinone in diabetic polyneuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. [Electronic resource] / Hernández-Ojeda J, Cardona-Mucoz EG, Romón-Pintos LM et al. // *J Diabetes Complications*. – 2012. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595020>.

44. The emerging role of autophagy in the pathophysiology of diabetes mellitus [Electronic resource] / [C. Gonzalez, M. Lee, P. Marchetti et al.] // *Autophagy*. – 2011. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20935516>.

45. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications [Electronic resource] / [F. Matough, S. Budin, Z. Hamid, et al.] // *Sultan Qaboos Univ Med J.* – 2012. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3286717/>.

46. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications [Electronic resource] / Fatmah A Matough, Siti B Budin, Zariyantey A Hamid et al. // *Sultan Qaboos Univ Med J.* – 2012. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3286717/>.

47. The Role of Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Generation of Free Radical Species in the Glycation Reaction and

Gene Polymorphisms Encoding Antioxidant Enzymes to Genetic Susceptibility to Diabetic Neuropathy in Population of Type I Diabetic Patient [Electronic resource] / [M. Babizhayev, I. Stokov, V. Nosikov et al.] // *Cell Biochem Biophys.* – 2015. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25427889>

48. Treatment of diabetes mellitus-associated neuropathy with vitamin E and Eve primrose [Electronic resource] / A.Ogbera, E. Ezeobi, C. Unachukwu, O. Oshinaike // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2014. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25364681>.

49. Vallianou N. Alpha-Lipoic Acid and Diabetic Neuropathy [Electronic resource] / N. Vallianou, A. Evangelopoulos, P. Koutalas // *Rev Diabet Stud.* – 2009. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2836194/>

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

Фицнер Е.А., Хайтович Н.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Диабетическая нейропатия (ДН), которая встречается более чем у половины больных СД, часто является причиной осложнений и смертности при СД. Нейропатии обуславливают развитие когнитивных нарушений. Клинические исследования показали, что внимание, память, скорость усвоения информации и способность к обучению значительно ухудшаются при СД 1 типа. Основным патофизиологическим фактором развития ДН считается гипергликемия, что приводит к нарушению функционирования полиолового пути обмена глюкозы, накоплению конечных продуктов гликозилирования и митоген-активированной протеинкиназы, а также изменению активности циклооксигеназы-2, $\text{Na}^+ \text{K}^+ - \text{ATPase}$, протеинкиназы С. Усиленное окисление глюкозы вызывает накопление активных форм кислорода (АФК). Развитие диабетической нейропатии также связано с активацией провоспалительных цитокинов, к которым относятся интерлейкин 1- β (IL- β), интерлейкин 6 (IL-6) и фактор некроза опухолей (TNF α). Указанные патохимические процессы негативно влияют на состояние нейронов, вызывая их дегенерацию, сегментарную демиелинизацию и нарушение проведения нервных импульсов. Последние исследования показывают, что оксидативный стресс играет ключевую роль в апоптозе нейронов при СД 1 типа. Существующие принципы лечения ДН позволили снизить ее частоту, улучшить качество жизни больных, но не решили проблему в целом. Активно изучаются фармакологические свойства различных антиоксидантных соединений природного и синтетического происхождения (мелатонина, N-ацетилцистеина, альфа-липоевой кислоты, биофлавоноидов, витаминов) как в лечении так и предупреждении развития ДН. Указывается на перспективы комплексного антиоксидантного лечения проявлений осложнений СД, в частности ДН. Одним из направлений нейропротекции может быть индукция цитопротективной аутофагии.

Ключевые слова: оксидативный стресс, апоптоз, аутофагия, антиоксиданты.

PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

O.Fitsner, M. Khaitovych

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Type 1 diabetes mellitus (DM) – one of the most common diseases of modern endocrinology. The growing number of sick children, emergence of chronic diseases and high percentage of disability determine the severity of the problem. Diabetic neuropathy (DN), which occurs in more than half of patients with diabetes, often causes complications and mortality in patients with DM. Neuropathies cause the development of cognitive impairment. Clinical studies have shown that attention, memory, speed of assimilation of information and learning ability significantly worse in the type 1 DM. The main pathophysiological factor of DM assumes hyperglycemia that leads to dysfunction of polyol pathway of glucose metabolism, the accumulation of advanced glycation end products and mitogen-activated protein kinase, and changes in the activity of cyclooxygenase-2, $\text{Na}^+ \text{K}^+ - \text{ATPase}$, protein kinase C. Enhanced oxidation of glucose causes accumulation of reactive oxygen species (ROS). The development of diabetic neuropathy also is connected with activation of proinflammatory cytokines, which include Interleukin 1- β (IL- β), interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF α). These processes negative impact on neurons, causing their degeneration, segmental demyelination and violation of nerve impulses. Recent studies show that oxidative stress has a key role in apoptosis of neurons in patients with type 1 diabetes. Current treatment guidelines of DM have reduced its frequency, improved the quality of patients life, but did not solve the problem as a whole. Pharmacological properties of various antioxidant compounds of natural and synthetic origin (melatonin, N-acetylcysteine, alpha lipoic acid, bioflavonoids, vitamins) in the treatment and prevention of DM are actively studying. It points to the possibilities of complex antioxidant treatment of diabetes complications, including DM. One of the areas of neuroprotection may be the induction of cytoprotective autophagy.

Keywords: oxidative stress, apoptosis, autophagy, antioxidants.